

29073



WORLD HEALTH ORGANIZATION
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

DISTR.: GENERAL(E)

WHO/MIM/STREP/CSM/89.2
ORIGINAL: ANGLAIS

REUNION SUR L'EVALUATION ET LE DEVELOPPEMENT DES PROGRAMMES OMS DE LUTTE
CONTRE LES MALADIES A STREPTOCOQUES ET LES INFECTIONS A MENINGOCOQUES

(Genève, 10-13 octobre 1988)



This document is not a formal publication of the World Health Organization (WHO), and all rights are reserved by the Organization. The document may, however, be freely reviewed, abstracted, reproduced and translated, in part or in whole, but not for sale nor for use in conjunction with commercial purposes.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, il ne saurait cependant l'être pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
Liste des participants	3
I. MALADIES A STREPTOCOQUES	5
1. Les infections à streptocoques du groupe A et leurs séquelles	5
2. Autres infections à streptocoques	6
2.1 Infections à streptocoques du groupe B	6
2.2 Streptocoques bêta-hémolytiques des groupes C et G	7
2.3 Streptocoques non bêta-hémolytiques	7
3. Techniques actuelles de diagnostic des infections à streptocoques	7
4. Conclusions et recommandations	9
II. INFECTION A MENINGOCOQUES	10
1. Introduction	10
2. Surveillance	11
3. Typage des isolements de méningocoques	12
4. Diagnostic de l'infection à méningocoques	13
5. Mesure de la sensibilité aux antibiotiques et traitement	13
6. Immunoprophylaxie	14
7. Chimio prophylaxie	15
8. Détection des flambées et préparation aux épidémies	15
9. Prévention à long terme	17
10. Conclusions et recommandations	17
III. PRISE EN CHARGE DE LA MENINGOCOCCÉMIE AVEC CHOC SEPTIQUE	18
1. Traitement anti-J5	18
2. Traitement anti-TNF (facteur de nécrose tumorale)	18
3. Recommandations	19
Annexe 1	20
Annexe 2	21
Annexe 3	23
Annexe 4	25
Annexe 5	26
Annexe 6	28
Annexe 7	29
Bibliographie	31

LISTE DES PARTICIPANTS

- Dr R. Auckenthaler, Laboratoire central de Bactériologie, Hôpital cantonal universitaire, 1211 Genève 4, Suisse
- Dr P. Calain, Chef de Clinique, Département de Médecine, Division des Maladies infectieuses, Hôpital cantonal, 1211 Genève 4, Suisse
- Professeur M. Carraz,* Directeur du Centre collaborateur OMS pour les Streptocoques et les Infections streptococciques, Institut Pasteur de Lyon, 77 rue Pasteur, 69365 Lyon Cedex 2, France
- Dr E. Cerami, Head, Laboratory of Medical Biochemistry, Rockefeller University, 1230 York Avenue, New York, N.Y. 10021, Etats-Unis d'Amérique
- Dr E. Girardin, Clinique de Pédiatrie, Hôpital cantonal, 1211 Genève 4, Suisse
- Dr M.P. Glauser, Division des Maladies infectieuses, Département de Médecine - BH10, CHUV, 1011 Lausanne, Suisse
- Dr G. Grau, Département de Pathologie, Centre médical universitaire, 1211 Genève 4, Suisse
- Professeur E.L. Kaplan, Head, WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Streptococci, Variety Children's Club, Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Box 296, 420 Delaware Street, S.E., Minneapolis, Minnesota 55455, Etats-Unis d'Amérique (Rapporteur)
- Dr G. Orefici, Directeur du Centre collaborateur OMS pour les Streptocoques et les Infections streptococciques, Laboratoire de Bactériologie et de Mycologie médicale, Istituto Superiore di Sanita, Viale Regina Elena 299, 00161 Rome, Italie
- Dr J.-J. Picq, Directeur du Centre collaborateur OMS de Référence et de Recherche sur les Méningocoques, Institut de Médecine tropicale du Service de Santé des Armées, Le Pharo, 13998 Marseille-Armées, France
- Dr J.T. Poolman, Directeur du Département de Mise au Point des Vaccins bactériens, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene, Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, Pays-Bas
- Professeur K. Prakash, Head, WHO Collaborating Centre for Reference and Training in Streptococcal Diseases, Department of Microbiology, Lady Hardinge Medical College, New Delhi 110001, Inde (Vice-Président)
- Dr J. Rotta,* Directeur du Centre collaborateur OMS de Référence et de Recherche sur les Streptocoques, Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie, Srobarova 48, 100 42 Prague 10, Tchécoslovaquie (Président)
- Dr B. Schwartz, Epidemiologist, Meningitis and Special Pathogens Branch, Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia 30333, Etats-Unis d'Amérique
- Dr Tay Leng, Head, WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Streptococcal Infections, Department of Pathology, National Streptococcus Reference and Research Laboratory, Singapore 0922, République de Singapour

* décédé

Professeur A. Totolian, Directeur du Centre national OMS pour les Streptocoques et les Maladies à Streptocoques, Département de Biologie moléculaire, Institut de Médecine expérimentale de l'Académie des Sciences médicales de l'URSS, 12 rue Pavlov, 197022 Léninegrad, URSS

Professeur H.C. Zanen, Chef du Centre collaborateur OMS pour les Méningites bactériennes, Laboratoire national de Référence pour les Méningites bactériennes de l'Institut national de Santé publique, Université d'Amsterdam, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam, Pays-Bas

Observateurs

Dr J.D. Baumgartner, Chef de Clinique, Division des Maladies infectieuses, Département de Médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne, Suisse

Dr E.A. Hoiby, Institut national de Santé publique, Geitmyrsveien 75, 0462 Oslo 4, Norvège

Secrétariat

Dr T. Bektimirov, Sous-Directeur général, OMS, Genève, Suisse

Dr S. Böthig, Chef, Maladies cardio-vasculaires, Division des Maladies non transmissibles, OMS, Genève, Suisse

Dr J. Gibson, Consultant, Programme élargi de Vaccination, OMS, Genève, Suisse

Dr S. Gove, Consultant, Lutte contre les Infections respiratoires aiguës, Lutte contre les Maladies diarrhéiques, OMS, Genève, Suisse

Dr C. Heuck, Médecin, Technologie de Laboratoire de Santé, Division de la Technologie diagnostique, thérapeutique et de Réadaptation, OMS, Genève, Suisse

Dr P.-H. Lambert, Chef, Services d'Appui en Microbiologie et Immunologie, Division des Maladies transmissibles, OMS, Genève, Suisse

Dr Y. Pervikov, Médecin, Services d'Appui en Microbiologie et Immunologie, Division des Maladies transmissibles, OMS, Genève, Suisse

Dr M. Rey, Médecin, Division des Maladies transmissibles, OMS, Genève, Suisse

Dr K.B. Sharma, Conseiller régional, Technologie de Laboratoire de Santé, Bureau régional OMS pour l'Asie du Sud-Est, New Delhi 110002, Inde

Dr E. Tikhomirov, Médecin, Services d'Appui en Microbiologie et Immunologie, Division des Maladies transmissibles, OMS, Genève, Suisse (Secrétaire)

Dr G. Torrigiani, Directeur, Division des Maladies transmissibles, OMS, Genève, Suisse

Dr R.S. Tsirkin, Médecin, Technologie de Laboratoire de Santé, Bureau régional OMS pour l'Asie du Sud-Est, New Delhi 110002, Inde

Dr A. Vessereau, Chef, Surveillance épidémiologique et Appréciation de la Situation sanitaire dans le monde, Division de la Surveillance épidémiologique et Appréciation de la Situation sanitaire et de ses Tendances, OMS, Genève, Suisse

La réunion sur l'évaluation et le développement des programmes OMS de lutte contre les maladies à streptocoques et les infections à méningocoques s'est tenue à Genève du 10 au 13 octobre 1988. Elle a été ouverte au nom du Directeur général par le Dr T. Bektimirov, Sous-Directeur général. Le Dr J. Rotta a été élu Président, le Professeur K. Prakash Vice Président et le Professeur E.L. Kaplan Rapporteur.

Le but de la réunion était de passer en revue les tendances mondiales actuelles concernant les infections à méningocoques et à streptocoques et leurs séquelles, de recenser et d'évaluer des méthodes spécifiques pour mieux lutter contre ces maladies, d'évaluer et de recommander des techniques de laboratoire nouvelles ou améliorées pour leur diagnostic et de formuler des recommandations à l'intention de l'OMS au sujet de la mise en oeuvre et de coordination de certains projets de terrain.

I. MALADIES A STREPTOCOQUES

1. Les infections à streptocoques du groupe A et leurs séquelles

Au cours des dix dernières années, des études collectives destinées à servir de guide dans l'élaboration des programmes de lutte contre les infections à streptocoques du groupe A, le rhumatisme articulaire aigu et les cardiopathies rhumatismales ont été menées avec succès sous l'égide de l'OMS. Néanmoins, les infections à streptocoques du groupe A et le rhumatisme articulaire aigu constituent encore aujourd'hui un grave problème de santé publique tant dans les pays en développement que dans les pays développés. Dans les pays en développement, l'épidémiologie de ces infections reste mal connue, même si des progrès ont été accomplis au cours de la dernière décennie.

En novembre 1983, une étude en profondeur du complexe de maladies à streptocoques du groupe A a été entreprise par un Comité consultatif¹ qui a formulé d'importantes recommandations concernant l'orientation des programmes de santé publique. Depuis lors, beaucoup de ces programmes ont été menés à bien.

On signale de plus en plus souvent des cas d'infection où les antibiotiques (par exemple la pénicilline) n'arrivent pas à éliminer totalement les streptocoques du groupe A présents dans les voies respiratoires supérieures.² Les raisons de ce phénomène sont encore mal connues. Une augmentation de la résistance des streptocoques du groupe A à d'autres antibiotiques (par exemple l'érythromycine) a également été signalée dans certains pays.

Le rhumatisme articulaire aigu et les cardiopathies rhumatismales continuent d'être une cause importante de mortalité cardio-vasculaire dans le monde. Selon le rapport de 1988 d'un groupe d'étude de l'OMS sur le rhumatisme articulaire aigu et les cardiopathies rhumatismales,³ le rhumatisme articulaire aigu reste, dans les pays en développement, la cause la plus fréquente de mortalité cardio-vasculaire chez les moins de 40 ans et il est responsable d'environ la moitié de toutes les maladies cardio-vasculaires. Il y a tout lieu de penser que l'urbanisation croissante des pays en développement conduira à une nouvelle augmentation du nombre des infections à streptocoques et de leurs séquelles non suppuratives. Des taux d'incidence de 20 pour 100 000 habitants par an ne sont pas rares pour le rhumatisme articulaire aigu et un rapport récent mentionne que le taux de prévalence des cardiopathies rhumatismales atteint 10% chez certains groupes d'écoliers brésiliens.⁴ On signale également une incidence et une prévalence élevées dans d'autres pays.⁴ Les infections à streptocoques s'observent principalement dans les zones urbaines, et leur incidence dans les zones rurales des pays en développement est moins bien connue.

Une preuve particulièrement frappante que ces infections constituent toujours un grave problème de santé publique est la réapparition récente du rhumatisme articulaire aigu en Amérique du Nord.⁵ A propos de l'évaluation des tendances actuelles des infections à streptocoques dans le monde et de la planification des moyens de lutte,

il est intéressant de noter que la flambée de rhumatisme articulaire aigu qui s'est produite au milieu des années 80 aux Etats-Unis d'Amérique a frappé des populations de classe moyenne qui pouvaient facilement bénéficier de soins médicaux. De plus, jusqu'à cette époque, la majorité des infections à streptocoques des voies respiratoires supérieures étaient bénignes ou même asymptomatiques. Cela montre que si les antibiotiques sont efficaces comme moyens de prévention primaire et secondaire, ils ne constituent pas une panacée. Si l'on veut améliorer l'efficacité des mesures de lutte, il est indispensable d'intensifier les recherches sur la biologie des streptocoques du groupe A, afin de mieux comprendre la pathogénèse des séquelles non suppuratives des infections qu'ils provoquent. Cette connaissance devrait contribuer à la mise au point d'un vaccin qui constituerait à terme un moyen de lutte plus efficace contre le rhumatisme articulaire aigu.⁶

Bien que l'on ne dispose pas de données précises et complètes pour tous les pays en développement, il est certain que les infections cutanées à streptocoques du groupe A (pyodermie) posent aussi un grave problème, notamment chez les enfants. Les infections cutanées à streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A peuvent même toucher 20% ou plus des enfants à certaines périodes de l'année. La survenue de cas de glomérulonéphrite aiguë est liée à la dissémination des sérotypes néphritogènes dans la communauté.

Des études épidémiologiques ont montré que les micro-organismes qui infectent la peau sont généralement caractérisés par une protéine M de masse moléculaire plus élevée que celle des types responsables des infections de la gorge. En règle générale, on peut dire que ces streptocoques sont moins riches en protéine M que les souches présentes dans les voies respiratoires.

2. Autres infections à streptocoques

2.1 Infections à streptocoques du groupe B

De nombreuses formes d'infections à streptocoques du groupe B (par exemple, bactériémie, pneumonie et infections des voies urinaires) ont été signalées chez les adultes, mais ces germes restent l'une des principales causes d'infection néonatale en Amérique du Nord et en Europe. La mortalité chez les nouveau-nés qui en sont victimes peut atteindre 50%. La relation entre la prévalence du portage maternel rectal ou vaginal et l'incidence de la maladie chez les adultes et les nouveau-nés est encore mal comprise.

Selon certains rapports, l'incidence de l'infection au Danemark⁷ et en Grande-Bretagne⁸ (0.3 pour 1 000 naissances vivantes) est environ dix fois moindre qu'en Amérique du Nord, alors que les taux de portage ne semblent pas différer de façon significative. D'autre part, on connaît très peu de chose sur l'épidémiologie de l'infection et de la contamination humaines dans les pays en développement; la gravité et l'étendue du problème n'ont pas été étudiées.

Les cultures de prélèvements effectués sur les porteurs de streptocoques du groupe B donnent des résultats très variables, allant de moins de 5% de résultats positifs pour des ensemencements directs de prélèvements vaginaux, à plus de 30% lorsqu'on utilise plusieurs échantillons et des techniques d'enrichissement. La transmission de la mère à l'enfant est probablement liée à l'intensité du portage vaginal. Le pourcentage de transmission verticale signalé dans de nombreux pays d'Europe et d'Amérique est de l'ordre de 50%.

La distribution des sérotypes du groupe B responsables d'infections néonatales varie selon la localisation géographique. Le sérotype III prédomine dans de nombreuses régions où la mortalité est très importante.

La chimioprophylaxie et l'immunoprophylaxie ont toutes deux été proposées pour prévenir les infections à streptocoques du groupe B, mais les données présentées à l'appui de ces méthodes restent incomplètes. Il serait pratiquement impossible et très coûteux de traiter par des antibiotiques, comme la pénicilline ou l'ampicilline, toutes les femmes enceintes porteuses de l'infection ou les nouveau-nés dont la mère est infectée. D'autre part, les tentatives visant à supprimer le portage chez les femmes enceintes ont fréquemment échoué. La chimioprophylaxie pendant l'accouchement est peut-être plus efficace pour protéger l'enfant. Une immunoprophylaxie passive par administration d'immunoglobulines aux femmes en couches ou au nouveau-né à la naissance a été proposée, mais la difficulté du choix des patientes et le coût de la méthode constituent des obstacles importants. Etant donné qu'il existe une corrélation entre l'immunité néonatale à l'infection par les streptocoques du groupe B et les niveaux maternels d'anticorps anti-B spécifiques de type, on a également proposé d'immuniser activement les femmes avec un ou plusieurs des quatre polysaccharides capsulaires. Toutefois, l'utilité de cette méthode n'a pas été confirmée.

2.2 Streptocoques bêta-hémolytiques des groupes C et G

Les streptocoques bêta-hémolytiques des groupes C et G de Lancefield sont également une cause de morbidité et de mortalité chez l'homme, mais leur épidémiologie et leur pathogénèse sont moins connues, de même que les méthodes de lutte utilisables.

Outre les streptocoques du groupe A, il est également fréquent d'isoler dans les voies respiratoires supérieures des streptocoques bêta-hémolytiques des groupes C et G. Il n'existe pas de méthode de laboratoire d'usage courant pour la confirmation sérologique de ces infections, ce qui complique considérablement leur étude.

Il serait souhaitable de consacrer des efforts à l'étude de l'épidémiologie et de la pathogénèse de ces groupes sérologiques de streptocoques bêta-hémolytiques, notamment en mettant au point des méthodes de laboratoire pour la confirmation du diagnostic.

2.3 Streptocoques non bêta-hémolytiques

Le rôle des streptocoques non bêta-hémolytiques (par exemple, streptocoques viridans et entérocoques) dans l'endocardite infectieuse est connu depuis de nombreuses années, mais on s'est rendu compte récemment que ces micro-organismes jouaient également un rôle important dans la pathogénèse d'infections graves et parfois mortelles chez les patients immunodéprimés. L'épidémiologie et la pathogénèse de beaucoup de ces infections sont encore relativement mal connues et mériteraient une plus grande attention.

3. Techniques actuelles de diagnostic des infections à streptocoques

La mise en oeuvre des méthodes d'identification bactériologique nécessite des moyens de laboratoire importants et un personnel qualifié, ce qui explique qu'une grande partie de la population mondiale ne puisse encore bénéficier des techniques classiques de diagnostic des infections bactériennes.

Récemment, de nouvelles techniques ont été introduites pour remédier à ces problèmes et renforcer le rôle du laboratoire dans l'évaluation clinique et épidémiologique des infections à streptocoques. En ce qui concerne le groupe A, le laboratoire d'analyse médicale clinique ou diagnostique joue également un rôle essentiel dans la lutte contre les séquelles non suppuratives de ces infections, en particulier le rhumatisme articulaire aigu et la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique. Il existe actuellement dans le commerce un certain nombre de méthodes de détection rapide des antigènes pouvant remplacer la culture directe des streptocoques sur gélose au sang. On utilise fréquemment des méthodes telles que l'agglutination sur latex, la coagglutination ou l'ELISA, fondées sur la détection du polysaccharide spécifique de groupe des streptocoques du groupe A. Ces méthodes rapides sans culture (leur exécution ne demande

en général que trois à dix minutes) ont été mises au point pour remplacer les techniques classiques dans des situations particulières. Ces dernières ont cependant toujours leur place à l'échelon régional ou central des systèmes de soins de santé (laboratoires d'hôpitaux, etc.). Une étude collective de l'OMS a mis en évidence le degré élevé de sensibilité et de spécificité de la méthode de coagglutination chez les patients atteints de pharyngite aiguë à streptocoques du groupe A lorsque le nombre de colonies par plaque de culture était supérieur à 100. Par contre, l'épreuve était moins sensible chez des patients asymptomatiques pour lesquels le nombre de colonies était inférieur.⁹ Dans quelques cas, la sensibilité obtenue avec certains réactifs du commerce n'était que de 60 à 90% environ, ce qui a amené certains directeurs de laboratoire à conclure qu'un résultat positif dans une épreuve rapide de détection des antigènes du groupe A était probablement valable, mais qu'un résultat négatif devait être confirmé par culture.

L'amélioration technique des épreuves de détection rapide des bactéries se traduira probablement par une plus grande sensibilité et une réduction du coût. La mise au point d'épreuves rapides de détection des antigènes a connu moins de succès en ce qui concerne les autres streptocoques bêta-hémolytiques (groupes B, C, G, etc.). Les épreuves applicables à ces groupes n'ont pas encore fait l'objet d'essais à grande échelle et la plupart d'entre elles ne sont pas encore commercialisées.

Tout aussi importante pour la prise en charge des infections à streptocoques du groupe A est la détermination des anticorps dirigés contre les antigènes streptococciques, notamment en ce qui concerne le diagnostic des séquelles non suppuratives de ces infections (rhumatisme articulaire aigu et rechutes, glomérulonéphrite post-streptococcique aiguë). La méthode habituellement utilisée à cette fin est la détermination du taux d'anti-streptolysine O (ASO). Les réactifs sont facilement disponibles, l'épreuve est généralement reproductible et il existe les sérums ASO étalons pour la normalisation des résultats.

Toutefois, d'autres épreuves de diagnostic clinique ont été adoptées car on s'est aperçu que dans certaines circonstances (par exemple en cas de pyodermie à streptocoques), il était intéressant de pouvoir déterminer plus d'un anticorps.

La détermination de l'anti-désoxyribonucléase (anti-DNase B), en particulier, offre de nombreux avantages par rapport à l'épreuve ASO, mais l'absence d'étalon international d'anti-DNase B a rendu difficile l'interprétation de cette épreuve dans certains pays.

Récemment, l'épreuve à la Streptozyme[®] a suscité un grand intérêt. Cette épreuve, qui fait appel à une simple technique d'agglutination, mesure simultanément les taux de plusieurs anticorps anti-streptococciques. L'étude coopérative organisée par l'OMS a montré qu'elle n'est pas encore suffisamment fiable pour remplacer le titrage de l'ASO et de l'anti-DNase B.¹⁰ Le principe de la nouvelle épreuve reste cependant valable. La possibilité de mesurer simultanément les taux d'anticorps dirigés contre différents antigènes des streptocoques du groupe A présenterait un avantage indiscutable mais, pour cela, il faudrait disposer d'un réactif mieux étalonné et donnant des résultats plus faciles à interpréter.

Le titrage des anticorps dirigés contre le polysaccharide spécifique du groupe A pourrait être utile pour confirmer une infection récente, mais il faudrait avoir plus d'informations sur la technique de titration de l'anticorps en question, sur la dynamique de sa formation et sur les relations entre la présence de l'anticorps et les différentes formes cliniques d'infection streptococcique chez l'homme. Ces renseignements favoriseraient la généralisation des épreuves fondées sur la recherche des anticorps, tant en pratique clinique courante que dans les études épidémiologiques.

Pour comprendre le mécanisme des infections à streptocoques du groupe A et en venir à bout, il est essentiel non seulement d'identifier, mais aussi de mieux caractériser les isolements de streptocoques. En général, les grands laboratoires de référence sont seuls en mesure de caractériser avec précision les isolements de streptocoques. Pour cela, ils ont recours au typage en fonction de la protéine M ou du mode d'agglutination de l'antigène T, ou bien à la caractérisation du facteur d'opacité (OF) qui est présent dans quelque 27 sérotypes du micro-organisme.

Un des principaux obstacles à la généralisation du typage des streptocoques est la rareté des sérums de typage. Les sérums pour le typage T sont les seuls que l'on trouve dans le commerce. Toutefois, le typage T à lui seul est généralement insuffisant. Ni les sérums M ni les sérums OF ne sont disponibles en quantité suffisante.

L'apparition de nouvelles technologies a permis de faire des progrès en ce qui concerne l'identification en laboratoire des streptocoques du groupe A, progrès qui se sont traduits par une plus large utilisation des autres techniques de typage, notamment des techniques d'immuno-diffusion pour le typage M et des micro-techniques pour le typage OF.

4. Conclusions et recommandations

1. L'identification précise des isolements de streptocoques est nécessaire pour assurer le succès de la lutte contre les infections streptococciques et leurs séquelles. Il est donc recommandé que les méthodes de base utilisées pour identifier les streptocoques soient améliorées, notamment grâce à la mise au point de nouvelles techniques, la mise à la disposition des laboratoires de collections plus complètes de sérums de typage de haute qualité et l'amélioration des méthodes d'identification des streptocoques non groupables pathogènes pour l'homme.

2. Les techniques rapides de diagnostic sans culture des infections à streptocoques du groupe A présentent des avantages certains, tant du point de vue clinique que du point de vue de la santé publique. De telles méthodes ne pourront se développer que si l'on dispose de nouveaux réactifs plus fiables et plus sensibles, capables de détecter un plus petit nombre de bactéries.

Il est également recommandé que des épreuves rapides sans culture soient mises au point pour les streptocoques hémolytiques des groupes B, C et G de Lancefield.

3. Des épreuves fiables et parfaitement normalisées pour la détermination des taux d'anticorps anti-streptococciques ont un rôle essentiel à jouer dans le diagnostic des séquelles non suppuratives des infections à streptocoques du groupe A, et il est urgent de disposer des réactifs appropriés. Il est recommandé de fabriquer des sérums normalisés pour la détermination de l'anti-streptolysine O et de l'anti-désoxyribonucléase E en quantités suffisantes pour répondre aux besoins des laboratoires de référence concernés (Annexe 1).

4. Etant donné les difficultés que soulève la distribution de certains réactifs biologiques nécessaires pour le diagnostic en laboratoire des infections à streptocoques du groupe A, il est souhaitable que ces réactifs soient fabriqués à l'échelon régional et/ou national et qu'ils soient soumis à un contrôle de qualité approprié. Il est recommandé que les Centres collaborateurs de l'OMS pour les streptocoques élaborent un programme d'aide à la production et au contrôle de la qualité des réactifs.

5. Afin d'assurer le fonctionnement optimal des laboratoires nationaux de référence pour les streptocoques et le transfert des nouvelles techniques de diagnostic, des programmes appropriés de formation (comprenant des cours et des manuels) sont indispensables. Il est recommandé que des ressources soient consacrées à cet objectif et que l'OMS prenne la direction de la planification.

6. Il a été démontré que la mesure des taux d'anticorps dirigés contre les polysaccharides spécifiques du groupe A constituait une méthode fiable de confirmation des infections dues à ce groupe de streptocoques. Des observations préliminaires donnent à penser que cette méthode pourrait avoir un intérêt pronostique pour les patients atteints de valvulopathie rhumatismale. Il est recommandé que ces aspects soient soigneusement évalués et que le mode opératoire et les réactifs nécessaires soient mis à la disposition des laboratoires de référence pour les streptocoques (Annexe 2).

7. Pour bien comprendre l'épidémiologie et la pathogénèse des séquelles non suppuratives des infections à streptocoques du groupe A, il est essentiel d'identifier et/ou de typer de façon précise les germes isolés soit chez des patients souffrant d'infections à streptocoques ou de leurs séquelles non suppuratives, soit à l'occasion d'études épidémiologiques. De plus, ces études pourraient se révéler utiles pour la mise au point d'un vaccin. Etant donné la rareté des sérums anti-M et anti-OF, il est recommandé de poursuivre les efforts de production de sérums de typage destinés aux Centres collaborateurs de l'OMS et aux laboratoires de référence et de recherche participant au programme de l'OMS (Annexe 3).

8. Une nouvelle micro-technique améliorée de typage OF, beaucoup moins laborieuse et permettant l'utilisation de sérums humains, a été mise au point. Il est recommandé qu'une étude collective soit entreprise pour vérifier son efficacité et son applicabilité au typage OF et aux études épidémiologiques sur le terrain (Annexe 4).

9. On sait que les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe B sont une des principales causes de méningite et de septicémie néonatales dans de nombreux pays, mais on connaît peu de chose sur l'épidémiologie de ces infections dans les pays en développement. Il est recommandé que l'OMS encourage et coordonne des études épidémiologiques pour mieux connaître l'incidence de ces infections.

10. Le pilier de la prévention primaire et secondaire du rhumatisme articulaire aigu est le traitement des infections à streptocoques du groupe A par la pénicilline et l'érythromycine. Des cas d'échec thérapeutique ayant été rapportés, il est recommandé d'entreprendre une surveillance à l'échelle mondiale de la sensibilité des streptocoques du groupe A à ces antibiotiques. Il est recommandé en outre que l'OMS prenne l'initiative de cet effort collectif et qu'elle en assure la supervision.

II. INFECTION A MENINGOCOQUES

1. Introduction

Neisseria meningitidis (le méningocoque) est une cause importante de méningite bactérienne dans le monde entier. Le taux d'attaque endémique dans les pays développés se situe entre 1 et 10 pour 100 000 habitants, et dans les pays en développement, il est généralement supérieur à 20 pour 100 000 personnes par an.^{11,12} Des épidémies se produisent également dans le monde entier, avec des taux d'attaque qui peuvent dépasser 500 pour 100 000 personnes. Le fardeau des infections à méningocoques est particulièrement lourd dans toute l'Afrique subsaharienne où des flambées importantes se produisent avec une périodicité de 8 à 10 ans.^{13,14}

Le taux de létalité, qui dépend de la situation épidémique ou endémique et de l'infrastructure sanitaire locale, varie également entre 5 et 20 pour cent. Toutefois, les statistiques de mortalité ne décrivent pas complètement les conséquences des infections à méningocoques. Des séquelles neurologiques (crises d'épilepsie, arriération mentale, surdité et retard intellectuel) sont possibles. Le taux des complications neurologiques peut être 2 à 3 fois supérieur au taux de létalité. D'autres complications peuvent aussi se produire, mais leur fréquence est moins bien définie. Etant donné que l'infection méningococcique frappe surtout les enfants et les jeunes adultes et que la mortalité et la morbidité sont particulièrement élevées dans ce groupe d'âge, le nombre d'années perdues et les conséquences de la maladie pour la société sont considérables.

Depuis quelques dizaines d'années, des progrès importants ont été réalisés dans l'épidémiologie et la microbiologie de l'infection à méningocoques ainsi que dans le traitement et la prévention de la maladie. Outre l'épidémiologie descriptive, on connaît mieux maintenant les facteurs de risque et les conditions d'apparition des flambées épidémiques. De nouvelles méthodes microbiologiques ont permis de caractériser les antigènes protéiques, et ainsi de mieux comprendre la réponse immunitaire de l'hôte au micro-organisme. On trouve maintenant dans le monde entier des antibiotiques efficaces pour un traitement curatif et préventif. Il existe aussi des vaccins efficaces contre les infections dues aux sérogroupes A, C, Y et W-135. Malgré tous ces progrès, des épidémies caractérisées par une morbidité et une mortalité considérables continuent de se produire.

L'objet du présent rapport est de passer brièvement en revue les progrès récents concernant les infections à méningocoques et de formuler des recommandations en vue d'améliorer la surveillance, le diagnostic, le traitement et la prévention. Etant donné que la plupart de ces infections se produisent dans les pays en développement, certaines recommandations s'appliqueront plus particulièrement à la situation dans ces pays. Quelques-unes d'entre elles pourront être mises en oeuvre immédiatement, alors que d'autres concernent des mesures à plus long terme. Enfin, certaines recommandations porteront sur des programmes qui sont encore en cours d'élaboration.

2. Surveillance

Une surveillance précise de l'infection à méningocoques est importante pour évaluer la contribution de cette maladie à l'ensemble des méningites purulentes, pour identifier les facteurs de risque, pour détecter rapidement l'apparition d'épidémies, pour appliquer un traitement approprié et pour évaluer la nécessité d'une vaccination prophylactique. Pour que la surveillance soit efficace, plusieurs conditions doivent être remplies:

- La maladie doit être correctement diagnostiquée (section 4);
- Des comptes rendus d'observations, comportant notamment des informations épidémiologiques, doivent être recueillis et analysés;
- Dans la mesure du possible, les isollements doivent être caractérisés par des méthodes sérologiques et la sensibilité aux antibiotiques doit être déterminée.

L'annexe 5 présente les grandes lignes d'un système de surveillance de l'infection à méningocoques. Actuellement, dans la plupart des régions du monde, les activités de surveillance aux quatre niveaux considérés sont encore loin de l'idéal présenté dans cette annexe. Une des grandes priorités du programme OMS de lutte contre les maladies à méningocoques devrait être d'améliorer la surveillance à tous les niveaux en vue de se rapprocher de cet objectif. Pour cela, il conviendrait de prendre les mesures concrètes suivantes:

- (a) Désigner des centres régionaux possédant des connaissances en épidémiologie et microbiologie et des moyens suffisants pour apporter un appui aux pays de la région. Ces centres, semblables aux Centres collaborateurs OMS pour les Méningocoques de France et des Pays-Bas, devraient être choisis en fonction de leur intérêt pour ce domaine et de leurs capacités.
- (b) Désigner des centres nationaux de diagnostic et de surveillance des infections à méningocoques et de toutes les méningites bactériennes et encourager leur développement. A cette fin, une enquête devrait être entreprise pour évaluer les capacités et l'intérêt des laboratoires et institutions (Annexe 6).

- (c) Assurer l'information et la formation des gouvernements, laboratoires et institutions en ce qui concerne l'importance de la surveillance des infections à méningocoques.
- (d) Favoriser la mise au point de techniques améliorées de transport des prélèvements et des isolements.
- (e) Aider à mettre en place un système complet de sérotypage des méningocoques et mener une étude pilote, coordonnée par les centres régionaux, sur la prévalence des différents sérotypes.
- (f) Publier un rapport annuel ou semestriel de l'OMS sur les infections à méningocoques à l'intention des participants au système de surveillance à tous les niveaux.

Le groupe se rend bien compte des difficultés de ces tâches, mais il est convaincu que la mise en place d'un tel système créera une dynamique qui facilitera les progrès ultérieurs. Toutefois, pour pouvoir interpréter correctement les résultats de la surveillance, il importe de s'assurer dès le début que les données épidémiologiques recueillies sont précises et représentatives.

3. Typage des isolements de méningocoques

Un des progrès les plus intéressants réalisés dernièrement dans l'étude des infections à méningocoques est la possibilité de caractériser les différentes souches au sein d'un même groupe sérologique. Le typage des souches est important pour la surveillance épidémiologique, pour la mise au point des vaccins et pour mieux comprendre la virulence de certaines souches, la réponse immunologique à l'infection et les facteurs de risque de développement d'une maladie invasive.

Plusieurs systèmes de typage sont actuellement en cours de mise au point.¹⁵ Le sérotypage, qui consiste à caractériser les souches sur la base des antigènes protéiques, peut être réalisé rapidement et de façon reproductible à l'aide d'anticorps monoclonaux.¹⁶ Cette technique convient particulièrement aux études épidémiologiques, aux recherches sur la pathogénèse et à la mise au point de vaccins. Ce système n'ayant pas dépassé le stade de développement, les anticorps nécessaires ne sont pas encore prêts à être distribués.

Plusieurs laboratoires pratiquent des analyses de clones fondées sur les différences de mobilité électrophorétique des iso-enzymes. Ces systèmes peuvent caractériser le génotype de tous les isolements, même de ceux qui ne sont pas groupables; et pourraient être utiles pour des études épidémiologiques.^{17,18}

D'autres systèmes de typage, comme ceux qui sont fondés sur le spectre de digestion de l'ADN chromosomique ou de l'ARN ribosomique par les endonucléases de restriction sont moins développés, de sorte qu'il est encore trop tôt pour les évaluer.

A la suite de l'analyse de ces systèmes de typage, il est proposé les mesures suivantes:

- (a) Un appui, et notamment un soutien financier, devrait être accordé pour achever la mise en place d'un système de sérotypage.
- (b) Un centre unique, ou deux centres régionaux, devraient être créés pour maintenir les lignées d'hybridomes et produire des anticorps de typage monoclonaux.

- (c) Des anticorps de typage devraient être fournis aux centres régionaux de surveillance qui les utiliseraient de la façon indiquée ci-dessus. Les anticorps de typage pourraient être mis à la disposition des laboratoires nationaux intéressés.
- (d) La mise au point de vaccins (dont les sérotypes seraient définis par les antigènes protéiques) devrait être encouragée.
- (e) Il faudrait encourager la mise au point d'autres systèmes de typage expérimentaux (ET, ARNr, ADN) pour les enquêtes épidémiologiques.

4. Diagnostic de l'infection à méningocoques

Les principales causes de méningite bactérienne après la période néonatale sont Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae et Streptococcus pneumoniae. L'importance relative de chacun de ces micro-organismes dépend du pays, de la saison, du groupe d'âge, et de la nature endémique ou épidémique de l'infection. Le diagnostic se fonde sur la situation épidémiologique, le tableau clinique et la culture du micro-organisme ou la détection de l'antigène méningococcique au laboratoire. L'établissement d'une "définition de cas" est important pour la surveillance et l'étude épidémiologique. Toutefois, le traitement ne doit pas être guidé par une application rigoureuse de la définition de cas. On trouvera à l'annexe 7 des définitions de l'infection à méningocoques souçonnée, probable et confirmée.

Des techniques de détection des antigènes existent pour les méningocoques des groupes A et C, mais elles sont coûteuses, les réactifs ont une durée de vie limitée et la sensibilité peut être inférieure à celle des méthodes de coloration directe (bleu de méthylène ou Gram). Toutefois, elles peuvent être utiles au début d'une épidémie pour confirmer que l'agent étiologique appartient bien à l'un de ces groupes sérologiques. En cas d'épidémie dans un pays en développement, l'intérêt de la détection des antigènes est largement compensé par son coût et par la difficulté d'exécution de l'épreuve. En outre, il est plus important dans ces pays d'encourager l'amélioration des moyens de laboratoire permettant de diagnostiquer non seulement les méningites méningococciques mais aussi d'autres infections.

5. Mesure de la sensibilité aux antibiotiques et traitement

Pour traiter une infection bactérienne, il est essentiel de connaître la sensibilité aux antibiotiques du micro-organisme responsable. Le choix d'un antimicrobien parmi tous les antibiotiques efficaces s'appuie sur des considérations d'efficacité, de coût et de facilité d'administration. Etant donné qu'il n'est pas toujours possible d'identifier avec précision le germe responsable d'un cas de méningite, il faut tenir compte de la sensibilité aux antibiotiques des trois principales bactéries responsables de ce type d'infection (S. pneumoniae, H. influenzae et N. meningitidis), surtout en période d'endémie.

La mesure de la sensibilité du méningocoque par la méthode des disques n'est normalisée que pour la pénicilline; en outre, une détermination précise n'est pas toujours possible au niveau local. Pour obtenir le maximum de précision, il est préférable de pratiquer un antibiogramme sur un ensemble représentatif d'isolements dans un centre national de référence spécialisé. Les antibiotiques utilisés pour cette épreuve devraient comprendre la pénicilline, le chloramphénicol, un sulfamide, la rifampicine, la ceftriaxone (ou une autre céphalosporine de deuxième ou troisième génération), le cotrimoxazole et une quinolone. On utilisera la méthode de dilution en gélose ou la méthode des disques en prenant comme base le milieu de Mueller-Hinton ne contenant pas de sang.¹⁹ Pour détecter des souches présentant une sensibilité réduite à la pénicilline, on emploiera en plus du disque à 10 UI un comprimé à 2 UI.²⁰

La détermination des mécanismes de résistance (bêta-lactamase, acétylation du chloramphénicol) présente moins d'importance pour le traitement immédiat du malade et pourra se faire plus tard dans un laboratoire de référence ou un centre collaborateur.

Une dose intramusculaire unique de chloramphénicol en suspension huileuse s'est révélée efficace contre les épidémies d'infections à méningocoques dans les pays en développement.^{21,22} Malheureusement, ce médicament ne se trouve pas dans tous les pays. Des études préliminaires semblent indiquer qu'une ou plusieurs doses intramusculaires de ceftriaxone pourraient également être efficaces.²³ La pénicilline, l'ampicilline et le chloramphénicol sont efficaces, mais ils doivent être administrés par voie intraveineuse et le traitement nécessite plusieurs doses. On peut aussi utiliser des sulfamides, mais seulement si l'on est certain d'avoir affaire à un germe sensible, car les cas de résistance sont nombreux. Dans certaines situations où un traitement intraveineux est impossible, le chloramphénicol peut être administré par voie orale.

En dehors des périodes d'épidémies, lorsque la présence de micro-organismes autres que les méningocoques est relativement plus fréquente, le traitement empirique des patients chez lesquels aucun organisme n'a été identifié (par examen direct, culture ou détection de l'antigène) doit tenir compte des caractéristiques locales de résistance, notamment de la fréquence de la résistance de H. influenzae à l'ampicilline. D'autre part, il reste à vérifier si une dose unique de chloramphénicol en suspension huileuse est suffisante pour traiter les infections à H. influenzae ou S. pneumoniae.

Les mesures suivantes sont proposées:

- (a) Il faudrait favoriser une distribution et une utilisation plus large du chloramphénicol en suspension huileuse pour lutter contre les épidémies dans les pays en développement. Des efforts devraient être faits pour que cet antibiotique soit disponible dans tous les pays.
- (b) De nouvelles études devraient être entreprises pour évaluer l'efficacité d'autres substances pouvant être administrées par voie intramusculaire et ne nécessitant qu'un petit nombre de doses (par exemple le ceftriaxone).
- (c) Dans les pays en développement, la sensibilité aux antibiotiques devrait être déterminée à l'aide d'une méthode normalisée dans un ou plusieurs laboratoires nationaux. Il est important que les techniques utilisées permettent de détecter des souches présentant une sensibilité réduite à la pénicilline.

6. Immunoprophylaxie

Le meilleur moyen de limiter l'extension des épidémies d'infections méningococciques est la vaccination. Il existe des vaccins à base de polysaccharides efficaces contre deux des principaux sérogroupes de méningocoques, le groupe A et le groupe C. Des vaccins à base de polysaccharides immunogènes sont également disponibles pour les groupes Y et W-135. Les inconvénients des vaccins actuels sont la faiblesse de l'immunogénicité et la brièveté de la période de protection, surtout chez les jeunes enfants.

Des vaccins sont actuellement en cours de mise au point pour certains sérotypes du groupe B. Des études d'immunogénicité et des études d'efficacité limitées ont été entreprises pour plusieurs vaccins du type B:15. La spécificité de sérotype des vaccins du groupe B souligne l'importance d'une surveillance permanente, comportant le sérotypage des isoléments dans les régions où le méningocoque du groupe B est une cause importante de maladie.

Le sérotypage peut aussi être important pour la mise au point de vaccins améliorés contre les groupes A et C. La conjugaison d'un antigène protéique avec l'antigène polysaccharide, ou l'utilisation d'un antigène oligosaccharide, améliorera probablement l'immunogénicité et la durée de protection du vaccin.

Il a donc été conclu que:

- (a) Parmi les moyens de lutte contre les épidémies méningococciques, la première place devrait être donnée à la vaccination.
- (b) La mise au point, l'évaluation et l'application d'un vaccin à base d'antigène protéique conjugué A/C devraient être prioritaires.
- (c) Il est important d'instaurer une surveillance mondiale incluant le sérotypage de souches représentatives, en raison des répercussions de cette activité sur la mise au point et l'utilisation des vaccins.
- (d) La mise au point de vaccins anti-méningococciques spéciaux dirigés contre le groupe B et de vaccins à plus large spectre à base d'antigènes protéiques et/ou oligosaccharidiques doit être encouragée dans le cadre du Programme OMS de mise au point de vaccins pour les bactéries encapsulées.²⁴

7. Chimioprophylaxie

Le risque d'infection est accru dans l'entourage des patients atteints d'une maladie méningococcique et chez leurs contacts au sein des collectivités fermées (militaires, etc.). Dans les pays développés, la chimioprophylaxie est généralement recommandée pour ces personnes. Dans certains pays, on utilise un petit nombre d'agents antimicrobiens tels que la minocycline, la spiramycine et le plus souvent la rifampicine. Ces produits sont coûteux et nécessitent trois injections, ce qui peut poser des problèmes d'observance.

Deux autres antimicrobiens ont fait récemment l'objet de recherches. Lors d'une épidémie, une injection intramusculaire unique de ceftriaxone s'est révélée plus efficace que la rifampicine contre les infections à méningocoques du groupe A.²⁵ Son efficacité contre les autres sérogroupes n'a pas été évaluée de façon aussi complète. Selon des études préliminaires, une dose orale unique de ciprofloxacine serait également efficace chez l'adulte.²⁶ Malheureusement, le coût de ces traitements est très élevé. Enfin, il faut savoir que ni la pénicilline ni le chloramphénicol ne sont efficaces comme agents chimioprophylactiques.

Bien que l'on dispose de moyens chimioprophylactiques efficaces, leur emploi n'est pas recommandé, sauf dans des circonstances bien précises. Etant donné que, dans la plupart des cas, l'infection méningococcique est contractée à la suite d'un contact avec un porteur plutôt qu'avec un malade, la chimioprophylaxie ne joue aucun rôle dans la lutte contre les épidémies. De même, il est inutile d'isoler les malades. Les membres de leur entourage immédiat devraient être au courant des symptômes de la maladie et consulter immédiatement un médecin s'ils constatent l'apparition d'un de ces symptômes, et notamment en cas de fièvre.

8. Détection des flambées et préparation aux épidémies

Même si l'épidémiologie des infections méningococciques est assez bien connue, il est encore impossible de prédire quand une flambée se produira. Il est donc essentiel d'améliorer la surveillance et de détecter précocement les flambées pour pouvoir les maîtriser. Comme il a été dit précédemment, il faudrait améliorer le diagnostic de la méningite en assurant la formation clinique des agents de santé, en désignant des laboratoires de microbiologie spécialisés et en augmentant les moyens de ces laboratoires. Les hôpitaux des petites localités devraient signaler systématiquement les cas de méningite aux centres de district ou aux centres nationaux, ce qui permettrait de détecter en temps utile toute augmentation locale de l'incidence de la maladie. Si une telle augmentation est observée, il faudra intensifier la surveillance, et si le nombre de cas continue d'augmenter, les autorités sanitaires devront mobiliser les moyens de traitement et de prévention et avertir les régions ou les pays environnants.

Actuellement, il n'est pas possible de fixer un seuil au-dessus duquel on considérerait qu'une flambée s'est déclarée. En cas d'augmentation locale du taux d'incidence, l'analyse doit tenir compte de l'épidémiologie des infections méningococciques dans la région, notamment de son caractère saisonnier, de l'existence de flambées dans un passé récent, de la situation dans les pays voisins et des caractéristiques des sujets atteints. L'étude de l'épidémiologie des infections méningococciques doit se poursuivre pour améliorer la prédiction des épidémies. Les données brutes dont on dispose sur les épidémies en Afrique doivent être examinées attentivement de façon à mieux connaître les facteurs liés à l'apparition des flambées.

Dès qu'une épidémie se déclare, il est essentiel de commencer rapidement le traitement et la vaccination, de façon à limiter la mortalité et la morbidité. Il peut être difficile d'obtenir rapidement des quantités suffisantes d'antibiotiques et de vaccins, d'autant plus qu'il n'est pas courant de maintenir des stocks de ces substances, en dépit de leur stabilité.

Lorsque les quantités disponibles sont limitées, l'efficacité de l'utilisation du vaccin dépend de la connaissance de l'épidémiologie de la maladie et de l'immunogénicité de la vaccination. L'intervention doit être axée sur les populations les plus frappées par la maladie, par exemple les jeunes enfants. Lorsqu'une seule dose est administrée, le vaccin du groupe A est immunogène chez les enfants de plus de 6 mois et le vaccin du groupe C chez ceux de plus de 24 mois. Une dose de rappel de vaccin du groupe A est immunogène chez les enfants âgés de 3 à 6 mois.²⁷

Il a été noté que:

- (a) La surveillance des infections méningococciques doit être améliorée comme il est indiqué ci-dessus.
- (b) Les centres de santé capables de confirmer un diagnostic clinique sont les mieux placés pour détecter les épidémies à leur début.
- (c) Ces hôpitaux doivent rendre compte fréquemment (de préférence chaque semaine) de leurs observations à l'échelon du district ou à l'échelon national, et les données doivent être analysées sans retard.
- (d) L'OMS a un rôle essentiel à jouer dans les domaines suivants:
 - Elaboration et diffusion d'un manuel sur la surveillance, le diagnostic et le traitement de la méningite bactérienne, à l'intention des agents de santé.
 - Diffusion d'avertissements et éducation des responsables de la santé au début de la saison sèche dans les pays où se produisent des flambées saisonnières.
 - Stockage du vaccin (bivalent A et C) et des antibiotiques appropriés dans les centres régionaux et contrôle de la distribution dans les régions touchées par les épidémies.
- (e) Dès qu'une épidémie importante de méningite due au séro-groupe A ou C est détectée, il est recommandé de vacciner d'urgence l'ensemble de la population, car on a constaté que cette mesure réduisait de façon spectaculaire l'extension de l'épidémie. Toutefois, si l'on ne dispose que de quantités limitées de vaccin, il convient de vacciner en priorité les enfants les plus jeunes. La dose minimale de vaccin polysaccharide des groupes A et C qui s'est révélée immunogène est de 25 ug.²⁷

9. Prévention à long terme

La vaccination systématique des enfants dans les régions à haut risque n'est pas possible actuellement. Les stratégies de prévention des flambées dépendent d'une meilleure connaissance de l'épidémiologie des infections à méningocoques. Les facteurs de risque potentiels, notamment les facteurs environnementaux et immunologiques doivent être mieux caractérisés par des études multicentriques et multidisciplinaires.

Il faudra aussi mettre au point des vaccins améliorés qui pourront être utilisés chez des enfants plus jeunes (dans certaines régions, ces vaccins devront pouvoir être administrés dans le cadre du Programme élargi de Vaccination) et qui offriront une immunité de plus longue durée.

10. Conclusions et recommandations

1. La surveillance des infections méningococciques devrait être améliorée grâce à la création d'un système à plusieurs niveaux par lequel les observations des centres de santé locaux seront transmises à l'échelon du district ou du pays, et de là aux centres régionaux de référence. Il est important que les données soient transmises et analysées en temps utile, de façon à pouvoir détecter les flambées dès leur début et à mobiliser les moyens nécessaires pour enrayer la propagation de la maladie. Il est recommandé que l'OMS encourage le développement d'un réseau de centres de référence nationaux ou régionaux.
2. Le diagnostic des infections à méningocoques devrait être fondé à la fois sur les critères cliniques et sur les critères biologiques correspondant à une définition de cas universelle qui serait utilisée par les agents de santé à des fins de surveillance.
3. La mesure de la sensibilité des méningocoques aux antimicrobiens est nécessaire pour assurer l'efficacité du traitement et du système de surveillance. Cette évaluation doit se faire dans des centres nationaux ou régionaux à l'aide de méthodes appropriées. Il est recommandé que l'OMS encourage et coordonne la surveillance de la résistance aux antimicrobiens des méningocoques circulant dans différentes régions géographiques.
4. Une dose intramusculaire unique de chloramphénicol en suspension huileuse constitue un traitement efficace en situation d'épidémie lorsque le coût et la facilité d'administration sont des facteurs importants. Lorsqu'un traitement empirique est administré en l'absence d'épidémie, son efficacité contre d'autres causes fréquentes de méningite bactérienne doit être prise en considération.
5. Le développement des systèmes de sérotypage des souches méningococciques devrait être encouragé. L'établissement d'un système complet de typage par des anticorps monoclonaux devrait bénéficier d'une priorité élevée et de l'appui de l'OMS en raison d'une part de sa rapidité et de sa reproductibilité, et d'autre part de son intérêt pour la mise au point de vaccins.
6. La chimioprophylaxie est coûteuse et ne présente aucun intérêt dans la lutte contre les épidémies. Elle devrait donc être réservée à des situations bien précises (voir section 7 "Chimioprophylaxie").
7. L'immunoprophylaxie par vaccination est la meilleure méthode pour enrayer la propagation des flambées méningococciques. En période d'épidémie, la vaccination devrait être réservée en priorité aux groupes à risque, et notamment aux jeunes enfants. Les quantités de vaccin disponibles étant souvent limitées, l'OMS devrait maintenir un stock de vaccins bivalents A/C qui seraient distribués selon les besoins en cas d'épidémie. Il faudrait encourager la mise au point de vaccins conjugués A/C efficaces chez les très jeunes enfants et assurant une protection de plus longue durée, ainsi qu'un vaccin contre le groupe B.

8. Il faudrait encourager les efforts visant à mieux comprendre l'épidémiologie de l'infection méningococcique (y compris les facteurs de risque de maladies et la prédiction des épidémies) par l'analyse des données existantes et la collecte sélective de données additionnelles en situation d'épidémie.

III. PRISE EN CHARGE DE LA MENINGOCOCCÉMIE AVEC CHOC SEPTIQUE

1. Traitement anti-J5

La partie centrale ou "core" de l'endotoxine (lipopolysaccharide ou LPS) des bactéries à Gram négatif, y compris Neisseria meningitidis présente une structure identique. On a donc supposé que des anticorps dirigés contre cette partie de l'endotoxine pourraient protéger contre des infections dues à un large éventail de bactéries à Gram négatif. On a constaté que ces anticorps étaient présents en quantités importantes dans les immunosérums recueillis chez des lapins immunisés avec des mutants "rough" comme le mutant J5 de E. coli O111 (immunosérum J5), mais leur concentration chez l'homme est beaucoup plus faible. Certaines études ont montré que ces anticorps protègent les animaux contre une septicémie mortelle à germes Gram négatif, mais dans d'autres cas, il n'a pas été possible de mettre en évidence une telle protection.

À l'heure actuelle, la possibilité d'immunisation passive avec des anticorps polyclonaux ou monoclonaux dirigés contre la partie centrale du LPS reste une hypothèse intéressante. Bien que des études cliniques semblent indiquer que l'administration d'immunosérum J5 protège contre les bactériémies à germes Gram négatif et le choc septique,²⁸ plusieurs questions restent sans réponse:

- Contre quel(s) épitope(s) précis de la partie centrale de l'endotoxine ces anticorps sont-ils dirigés.
- Ces anticorps présentent-ils une réaction croisée avec le LPS de différentes souches, par exemple le LPS des bacilles "smooth" à Gram négatif ou de N. meningitidis.
- Ces anticorps peuvent-ils interférer avec la reconnaissance du LPS par le système immunitaire in vitro et in vivo dans les modèles animaux expérimentaux et dans les études cliniques. La démonstration d'une telle interférence serait d'une importance capitale, car on admet maintenant que le mécanisme principal des effets nocifs du LPS est une médiation immunitaire.

Des travaux de recherche fondamentale restent à accomplir pour renforcer l'hypothèse selon laquelle cette action sur le LPS offre un moyen de traiter les syndromes du choc septique et de la méningococcémie. Un certain nombre d'essais cliniques sont actuellement en cours avec des anticorps polyclonaux et monoclonaux et on espère qu'ils fourniront des renseignements sur l'efficacité de cette approche thérapeutique.

2. Traitement anti-TNF (facteur de nécrose tumorale)

Des modèles animaux ont montré que le système immunitaire a la capacité de produire des cytokines qui peuvent simuler le tableau clinique du choc septique. Dans des essais cliniques, la gravité de la maladie a été corrélée aux concentrations de TNF mesurées au moment de l'admission.^{29,30} Dans trois modèles animaux différents, on a constaté que des anticorps anti-TNF protégeaient contre l'endotoxine ou la bactériémie.³¹ Il faudrait étudier plus avant le rôle des cytokines (par exemple le TNF) pour élucider la pathologie associée à la méningite et à la septicémie fulminante à méningocoques.

3. Recommandations

1. La structure chimique du LPS des méningocoques devrait être analysée de façon plus approfondie et ses déterminants antigéniques mieux caractérisés.
2. Le rôle des cytokines dans la pathogénèse des maladies à méningocoques devrait être étudié. Il est recommandé que l'OMS organise un atelier d'évaluation critique des méthodes actuelles de dosage du TNF.
3. Il conviendrait d'étudier soigneusement le rôle des anticorps dirigés contre la partie centrale du lipopolysaccharide et celui des anticorps anti-cytokines dans le traitement des infections à méningocoques et du choc. Lorsque des données suffisantes auront été recueillies, cette étude devrait être suivie de nouvelles expériences chez l'animal, puis d'essais cliniques.
4. Etant donné que les infections à méningocoques ont un taux de morbidité et de mortalité considérable et qu'elles sont répandues dans de nombreuses régions du monde, l'OMS devrait encourager et coordonner les études de faisabilité de cette thérapeutique.

PRODUCTION D'ANTICORPS NORMALISES ANTI-DESOXYRIBONUCLEASE B

L'objectif de cette étude est de préparer une quantité suffisante d'anti-DNase B streptococcique de référence qui servirait de substance étalon et serait fournie aux laboratoires nationaux de référence des streptocoques pour leur permettre de préparer et d'adapter leur propre anti-désoxyribonucléase B de référence.

Le projet comporterait deux volets:

- (a) Préparation de l'anticorps de référence international.
- (b) Essais de la substance dans les laboratoires de référence pour vérifier qu'elle convient à l'usage pour lequel elle est prévue.

Il est recommandé d'utiliser les méthodes suivantes:

- Macrométhode pour le dosage quantitatif précis de l'anti-DNase B de référence par des mesures spectrophotométriques.
- Microméthode pour le dosage courant de l'anti-DNase B dans les sérums humains.

Dans les deux cas, on utilisera le vert de méthyle ADN comme substrat.

Les désoxyribonucléases de type A, B, C et D devront être séparées et purifiées et on suscitera la formation d'anticorps dirigés contre ces substances chez le lapin. La nucléase B nécessaire à l'immunisation devra être préparée en grande quantité, de façon à pouvoir préparer suffisamment d'échantillons d'anticorps étalon. Il est proposé d'utiliser à cette fin soit des chèvres, soit des chevaux.

Les Centres collaborateurs OMS de Lyon, Minneapolis et Prague participeront à la première phase du projet (préparation de l'antigène et de l'anticorps). Il est recommandé qu'au moins trois ou quatre laboratoires nationaux (en plus des Centres collaborateurs mentionnés ci-dessus) participent à la seconde étape (c'est-à-dire aux essais sur le terrain du nouvel anticorps de référence en vue de préparer les étalons locaux, vérifier la qualité de ces derniers, étalonner l'antigène et s'assurer que les résultats obtenus lors des titrages de routine de l'anticorps dans les sérums humains sont comparables).

STANDARDISATION ET AMELIORATION DU TITRAGE DE L'ANTICORPS
DIRIGE CONTRE LE POLYSACCHARIDE DES STREPTOCOQUES DU GROUPE A

De nouvelles informations ont été fournies sur la technique de titrage de l'anticorps dirigé contre le polysaccharide des streptocoques du groupe A, sur la dynamique de la production de cet anticorps et sur les titres d'anticorps observés dans différentes formes cliniques de l'infection streptococcique chez l'homme. Ces résultats donnent à penser que l'épreuve en question pourrait être utilisée plus largement comme moyen de diagnostic. L'objectif de la présente étude est d'améliorer la reproductibilité technique de la méthode et sa signification biologique.

1. Technique proposée

Actuellement, on peut utiliser les méthodes suivantes pour titrer l'anti-polysaccharide:

- Titrage radio-immunologique.
- Hémagglutination passive.
- Agglutination des streptocoques du groupe A traités par la protéinase.
- Réaction d'agglutination au latex.

La méthode ne devrait pas être trop compliquée de façon à pouvoir être utilisée pour le diagnostic clinique aux niveaux intermédiaire et périphérique des services de santé.

Deux épreuves sont recommandées:

- (a) Méthode ELISA (immuno-enzymatique) qui devrait servir d'épreuve de référence.
- (b) Technique d'agglutination au latex qui devrait être évaluée par comparaison avec la méthode immuno-enzymatique en vue de son adoption dans les laboratoires cliniques des pays en développement.

2. Standardisation de l'antigène

Pour assurer la comparabilité des résultats et du diagnostic clinique, il est nécessaire de standardiser les réactifs en ce qui concerne:

- La méthode de production de l'antigène.
- Le contrôle de la pureté (absence de protéine M ou de peptidoglycane).
- La structure de l'antigène, sa conformation, son poids moléculaire et la quantité de rhamnose.
- Les critères de stabilité de l'antigène et la méthode de conservation.

3. Réactifs

Les réactifs devraient être mis à la disposition de chacun des laboratoires collaborateurs. Toutefois, pour l'étude elle-même, il serait préférable que les réactifs soient préparés dans un centre et distribués aux différents collaborateurs. Une autre possibilité serait de mélanger les réactifs préparés par les différents laboratoires avant de les redistribuer aux collaborateurs.

4. Essais de la technique sur le terrain

Les essais sur le terrain devraient porter sur les aspects suivants:

Population normale

Enfants en bonne santé, âgés de 5 à 15 ans, ne présentant aucun signe d'infection des voies respiratoires supérieures et n'ayant pas eu d'infection au cours des deux derniers mois.

- Nombre d'enfants à inclure dans l'étude: 50-100
- Prélèvements de sang à effectuer: un par enfant

Infections symptomatiques des voies respiratoires supérieures

avec culture positive pour les streptocoques du groupe A.

- Groupe d'âge: 5 à 15 ans
- Nombre d'enfants à inclure dans l'étude: 50-100
- Prélèvements de sang à effectuer: premier prélèvement dans les 48 heures suivant l'examen du patient. Deuxième prélèvement, 3 à 4 semaines après le premier. Si possible, troisième prélèvement 3 à 4 semaines après le deuxième (facultatif).

Rhumatisme articulaire aigu

Un premier prélèvement de sang devrait avoir lieu dès l'apparition de la maladie diagnostiquée selon les critères modifiés de Jones. Trois prélèvements devraient être faits aux mêmes intervalles que pour le groupe ci-dessus.

Cardiopathie rhumatismale confirmée

- Nombre d'enfants à inclure dans l'étude: 50
- Prélèvements de sang à effectuer: plusieurs prélèvements échelonnés sur une période de plusieurs mois. Noter la date de la dernière attaque de rhumatisme articulaire aigu.

Pyodermie

Mêmes critères et mêmes procédures que pour le groupe présentant une infection symptomatique des voies respiratoires supérieures.

Glomérulonéphrite aiguë

Mêmes critères que pour le groupe souffrant de rhumatisme articulaire aigu.

Pharyngite due aux streptocoques des groupes C et G (facultatif). Mêmes critères et procédures que pour le groupe présentant une infection symptomatique des voies respiratoires supérieures.

Les titres d'anticorps anti-streptolysine O et anti-DNase B devraient être déterminés sur tous les prélèvements de sang parallèlement au titrage de l'anti-polysaccharide.

5. Laboratoires participants

Les Centres collaborateurs OMS de Lyon, Minneapolis, New Delhi et Rome, ainsi que les centres de référence nationaux de Koweït et de Leningrad.

ETUDE COLLECTIVE OMS DES SERUMS DE TYPAGE M ET OF

Ce projet a été lancé en 1987 avec la participation de cinq Centres collaborateurs de l'OMS: Lyon, Minneapolis, New Delhi, Prague et Rome. L'objectif était la production en plus grande quantité de sérums de typage M et OF pour les sérotypes de streptocoques du groupe A isolés le plus fréquemment dans les laboratoires du monde entier. Il a aussi été décidé d'y inclure les sérotypes rencontrés le plus fréquemment chez les patients atteints de rhumatisme articulaire aigu confirmé.

Au moment de la rédaction du présent rapport, des sérums de typage ont été préparés, soit sur lapins, soit sur cobayes, pour 25 des 35 sérotypes choisis à l'origine. Ces sérums sont actuellement examinés par les laboratoires qui les ont préparés afin de déterminer leur spécificité de type. Avant d'être distribué, chaque sérum devra en outre être examiné par les Centres collaborateurs de Minneapolis et de Prague.

Cet examen demandera un travail considérable aux laboratoires concernés, mais il est essentiel au succès du projet. Il a été estimé que la production des sérums de typage à partir des animaux serait terminée au début de 1989, mais que leur évaluation demanderait encore au moins six à huit mois. Lorsque les sérums seront prêts à être distribués, la priorité devra être accordée aux laboratoires qui établissent actuellement les cartes montrant la distribution des différents sérotypes dans le monde.

SÉRUMS DE TYPAGE DES STREPTOCOQUES DU GROUPE A PRODUITS JUSQU'ICI
CHEZ L'ANIMAL (LAPIN, COBAYE) OU SÉRUMS HUMAINS DISPONIBLES
DANS LE CADRE DE L'ÉTUDE COLLECTIVE DE L'OMS*

<u>Sérotype</u>	<u>M-type</u>	<u>Sérums produits ou disponibles</u>	
		<u>Type OF (animal)</u>	<u>Type OF (humain)</u>
1	x		
2	x	x	x
3	x		
4		x	x
5	x		
6	x		
9		x	x
11			x
12	x		
13	x		
15	x		
18	x		
19	x		
22	x		x
24	x		
25		x	x
28			x
33	x		
48		x	x
49		x	x
52	x		
54	x		
57	x		
58		x	x
59			x
60		x	x
61		x	x
62		x	x
63		x	x
64?			x
66		x	x
68			x
73		x	x
74	x		
75			x
76		x	x
77		x	x
78		x	x
79		x	x
81			x

* Certains sérums de typage OF ont été produits au Centre national des Streptocoques de Léninegrad, URSS

MICROTECHNIQUE POUR LA CARACTERISATION DU FACTEUR D'OPACITE
DU SERUM (OF) DES STREPTOCOQUES BETA-HEMOLYTIQUES DU GROUPE A

L'identification de l'antigène T et le typage selon la protéine M ne sont pas les seules méthodes de caractérisation des streptocoques du groupe A. En effet, on connaît actuellement 27 types de streptocoques de ce groupe qui élaborent un facteur d'opacité du sérum qui est spécifique de type. Les sérotypes qui produisent ce facteur sont généralement difficiles à caractériser par typage M, ce qui rend le typage OF nécessaire. Les techniques de typage OF utilisées jusqu'à maintenant étaient laborieuses et exigeaient l'utilisation de sérum de cobaye difficiles à produire.

On a mis au point une nouvelle microtechnique plus simple qui peut donner des résultats qualitatifs (examen à l'oeil nu) ou quantitatifs (à l'aide d'un appareil de mesure analogue à ceux qui sont utilisés pour la lecture des épreuves ELISA) et qui permet l'utilisation de sérums humains, ce qui évite d'avoir à produire des immunsérums OF chez le cobaye.³²

Cette technique s'est révélée fiable et reproductible et elle pourrait probablement être utilisée sans difficulté dans d'autres laboratoires pour caractériser les isoléments de streptocoques.

Les objectifs de l'étude collective de l'OMS sont les suivants:

- Confirmer la faisabilité de la méthode dans plusieurs laboratoires.
- Préparer une quantité importante de sérums pour le typage OF. Cette opération consistera à recueillir des sérums humains dans différentes régions géographiques, à confirmer la présence dans ces sérums d'anticorps anti-OF spécifiques de type et à les mélanger en vue de leur distribution aux laboratoires à l'échelle mondiale. Les laboratoires participants seront les Centres collaborateurs OMS de Minneapolis (Etats-Unis d'Amérique), New Delhi (Inde) et Prague (Tchécoslovaquie) ainsi que le Centre national des Streptocoques de Leningrad (URSS).

SYSTEME DE SURVEILLANCE DES MENINGOCOCCIES

1. Niveau local
 - 1.1 Diagnostic
 - A. Clinique, à l'aide de la définition de cas (Annexe 7)
 - B. Microbiologique
 - (a) Microscopie
 - (b) Culture si possible
 - (c) Détection de l'antigène si possible
 - 1.2 Collecte et compte rendu des données épidémiologiques
 - 1.3 Transport des prélèvements de LCR et/ou des isoléments au laboratoire de l'hôpital et au centre national pour confirmation du diagnostic et examen plus approfondi
2. Centres nationaux
 - 2.1 Confirmation du diagnostic
 - A. Application de la définition du cas clinique
 - B. Confirmation du diagnostic microbiologique
 - 2.2 Compilation des données épidémiologiques
 - 2.3 Détermination du séro groupe de l'isolement
 - 2.4 Détermination de la sensibilité aux antibiotiques d'un échantillon représentatif des isoléments
 - 2.5 Communication des résultats à l'échelon local
 - 2.6 Communication régulière de données condensées au centre régional
 - 2.7 Expédition de certains isoléments au centre régional ou au Centre collaborateur OMS en vue d'examen plus approfondis
 - 2.8 Formation des agents de santé et du personnel de laboratoire des centres locaux
3. Niveau régional
 - 3.1 Compilation des données épidémiologiques
 - 3.2 Sérotypage des isoléments
 - 3.3 Au besoin, étude des mécanismes de résistance et établissement d'antibiogrammes plus complets
 - 3.4 Communication des résultats à l'échelon national
 - 3.5 Communication régulière de données condensées à l'OMS

3.6 Mesures destinées à faciliter les activités des centres nationaux

- A. Formation du personnel chargé des enquêtes épidémiologiques et des analyses de laboratoire
- B. Fourniture d'antisérums pour le groupage
- C. Organisation des transports
- D. Toute autre forme d'appui technique selon les besoins

4. Organisation mondiale de la Santé

- 4.1 Compilation des données épidémiologiques
- 4.2 Diffusion régulière des données à l'échelon régional/national
- 4.3 Appui aux centres régionaux et/ou centres collaborateurs de l'OMS
- 4.4 Coordination et soutien des activités de mise au point de vaccins

INVENTAIRE DES MOYENS DE LABORATOIRE NECESSAIRES AU DIAGNOSTIC
DE LA MENINGITE AIGUE (Neisseria meningitidis,
Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae)

1. Niveau A: besoins essentiels (dispensaires ou centres de santé périphériques)

(a) Matériel de prélèvement

- Aiguilles pour ponction lombaire dans les centres où cette intervention est pratiquée
 - enfants
 - adultes
- Tubes stériles à bouchon vissé pour le transport du LCR
 - milieu de transport
 - récipients

(b) Examen direct

- Centrifugeuse (facultatif)
- Réactifs pour coloration de Gram
- Bleu de méthylène
- Microscope

2. Niveau B: centres de recours

Outre le matériel prévu au niveau A, ces centres devraient disposer d'un matériel de culture, et notamment des articles suivants:

- Incubateurs
- Gélose au chocolat (gélose Columbia + 5-10% de sang de mouton)
- Anses pour ensemencement

3. Niveau C: laboratoire de confirmation

(a) Neisseria meningitidis

- Recherche de l'oxydase par la méthode des disques
- Epreuves biochimiques
- Sérogroupage (agglutination sur lames)
- Sérotypage (facultatif)

(b) Streptococcus pneumoniae

- Recherche de l'optochine par la méthode des disques
- Agglutination

(c) Haemophilus influenzae

- Gélose au sang + culture de S. aureus (test de satellitisme)

(d) Antibiogramme (facultatif)

ANNEXE 7

DEFINITION DE CAS PROPOSEE POUR LA MENINGITE MENINGOCOCCIQUE
ET LA MENINGOCOCCEMIE AIGUE*

1. Cas suspects

1.1 Patients âgés de plus d'un an

- début brutal ET
- fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$

ET

au moins trois des signes suivants:

- céphalées
- vomissements
- raideur de la nuque
- éruption pétéchiale
- hypotension (pression systolique < 80 mm Hg)
- convulsions et/ou coma
- situation épidémique

1.2 Nourrissons de moins d'un an

au moins deux des signes suivants:

- fièvre élevée
- irritabilité (pleurs continuels), léthargie
- convulsions
- bombement de la fontanelle
- éruption pétéchiale
- hypotonie

OU

un seul des signes ci-dessus

ET

au moins deux des signes suivants:

- vomissements
- raideur de la nuque
- situation épidémique

* Ces critères devront être interprétés par le personnel de santé qualifié dans un centre de recours de premier niveau

2. Cas probables

Cas suspects

ET

LCR trouble ou purulent

ET

- soit une éruption pétéchiale
- soit un résultat positif à l'examen direct du LCR

3. Cas confirmés

Cas probables

ET/OU

- soit présence d'antigènes A ou C dans le LCR
- soit culture positive (LCR/sang/lésion cutanée)

BIBLIOGRAPHIE

1. Report of an Advisory Committee Meeting on Streptococcal Diseases Complex, Geneva, 15-18 novembre 1983 (BVI/STREP/85.1)
2. Kaplan, E.L. Benzathine penicillin G for treatment of group A streptococcal pharyngitis. *Pediatr. Inf. Dis.* 4:592, 1985
3. Rapport d'un Groupe d'Etude de l'OMS, Genève, 30 mars - 4 avril 1987: Rhumatisme articulaire aigu et cardiopathies rhumatismales. OMS, Série de Rapports techniques no. 764, 1988
4. De Oliveira, A., de Souza, M.J., Benchetrit, L.C. Rheumatic heart disease and streptococcal carriage in Brazilian children. In: *Pediatric Cardiology*, edited by Doyle, E.F., Eagle, M.A., Gersony, W.M., Roshkind, W.J., Talner, N.S. Springer Verlag, New York, p. 998, 1986
5. Kaplan, E.L. and Hill, H.R. Return of rheumatic fever: Consequences, implications and needs. *J. Pediatr.* 111:244, 1987
6. Rotta, J. et Tikhomirov, E. Les maladies à streptocoques dans le monde: Situation actuelle et perspectives. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 66(1):15-21, 1988
7. Kjems, E., Perch, B., Henrichsen, J. Incidence of serious neonatal infections due to group B streptococci in Denmark, In Parker, "Pathogenic streptococci", p. 173 (Reedbooks, Chertsey, 1979)
8. Mayon-White, R.T. The incidence of neonatal group B streptococcal disease in Britain, In Holm, Christensen "Basic concepts of streptococci and streptococcal diseases", p. 305 (Reedbooks, Chertsey, 1982)
9. Rudin, L., Rotta, J., Blomqvist, C. et al. Multicentre evaluation of a direct coagglutination test for group A streptococci. *Eur. J. Microbiol.* 6, 3:303-305, 1987
10. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, in Activités scientifiques OMS. Evaluation du test à la streptozyme pour la recherche des anticorps streptococciques. 64(4) p. 508, 1986
11. Cvjetanovic, B., Grab, B. and Uemura, K. Bulletin of the World Health Organization, 56 (supplement) 1:81-101, 1978
12. Cadoz, M., Denis, F. et Diop Mar. Etude épidémiologique des cas de méningites purulentes hospitalisés à Dakar pendant la décennie 1970-1979. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé. 59(4):575-584, 1981
13. Greenwood, D.B.M. The epidemiology of acute bacterial meningitis in Tropical Africa. In "Bacterial Meningitis" - Academic Press Inc. (London), 61-90, 1987
14. Picq, J.-J., Etienne, J. Quelques données épidémiologiques récentes concernant la méningite à méningocoques en Afrique Tropicale. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 76, 634-643, 1983
15. Frasch, C.E., Zollinger, W.D. and Poolman, J.T. Serotype antigens of N. meningitidis and a proposed scheme for designation of serotypes. *Reviews Infect. Dis.* 7(4), 504-510, 1985

16. Abdillahi, H., Poolman, J.T. N. meningitidis group B serotyping using monoclonal antibodies in whole cell ELISA. *Microbiol. Pathogenesis*, 4:27-32, 1988
17. Caugant, D.A., Froholm, L.O., Bovre, K., Holten, E., Frasch, C.E., Mocca, L.F., Zollinger, W.D. and Selander, R.K. Intercontinental spread of a genetically distinctive complex of clones of Neisseria meningitidis causing epidemic disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83:4927-4931, 1986
18. Olyhoek, T., Crowe, B.A. and Achtman, M. Clonal population structure of Neisseria meningitidis serogroup A isolated from epidemics and pandemics between 1915 and 1983. *Rev. Infect. Dis.* 9:665-695, 1987.
19. World Health Organization. Guidelines for antimicrobial susceptibility testing (LAB/79.3)
20. Campo, J. et al. Detection of relatively penicillin G-resistant Neisseria meningitidis by disk susceptibility testing. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31:1478-82, 1987
21. Rey, M. et al. Traitement minute de la méningite cérébro-spinale épidémique par injection intramusculaire unique de chloramphénicol (suspension huileuse). *Méd. Mal. Infect.* (6):120-124, 1976
22. Puddicombe, J.B., Wali, S.S. and Greenwood, B.M. A field trial of a single intramuscular injection of long-acting chloramphenicol in the treatment of meningococcal meningitis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 78:399-403, 1984
23. Cadoz, M. et al. Comparaison bactériologique, pharmacologique et clinique de l'amoxicilline et du ceftriaxone dans 300 méningites purulentes. *Path. Biol.* (6):522-525, 1982
24. Report of the Fifth Session of the Scientific Advisory Group of Experts. Programme for Vaccine Development. Geneva, 11-13 July 1988 (MIM/PVD/88.6)
25. Schwartz, B., Al-Ruwais, A., Ashi, J.A. et al. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A Neisseria meningitidis. *Lancet*, ii:1239-42, 1988
26. Renkonen, O.V., Sivonen, A., Visakorpi, R. Effect of ciprofloxacin on carrier rate of Neisseria meningitidis in army recruits in Finland. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 31, 6, 962-963, 1987
27. Peltola, H., Mäkelä, P.H., Käythy, H. et al. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. *N. Eng. J. Med.* 297(13), 686-91, 1977
28. Baumgartner, J.D., Glauser, M.P. Controversies in the use of passive immunotherapy for bacterial infections in the critically ill patient. *Rev. Infect. Dis.* 9:194-205, 1987
29. Waage, A., Halstensen, A. and Espevik, T. Association between tumor necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet*, 1:355-357, 1987

30. Girardin, E., Grau, G.E., Dayer, J.M., Roux-Lombard, P. The J5 Study Group, and Lambert, P.-H. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infections purpura. *N. Eng. J. Med.* 319:397-400, 1988
31. Tracey, K.J., Fong, Y., Hesse, D.G., Manogue, K.R., Lee, A.T., Kuo, G.C., Lowry, S.F. and Cerami, A. Anticachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature*, 330:662-664, 1987
32. Johnson, D.R., Kaplan, E.L. Microtechnique for serum opacity factor characterization of group A streptococci adaptable to use of human sera. *J. Clin. Microbiol.* 26, 10:2025-30, 1988

= = =