

3

Données épidémiologiques

Les méningites bactériennes représentent un important problème de santé publique, en particulier chez l'enfant : plus des 2/3 des méningites surviennent avant l'âge de 5 ans. Malgré les progrès thérapeutiques, la létalité ainsi que les séquelles demeurent élevées. Dans tous les pays, qu'ils soient industrialisés ou en développement, l'apparition des foyers infectieux avec le risque d'épidémie reste un problème d'actualité. Ce risque, majeur dans les pays en développement compte tenu de la précarité des structures sanitaires, n'est pas à négliger dans les pays industrialisés. Récemment mis sur le marché, le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b a modifié les données épidémiologiques. Parallèlement, l'évolution de la résistance des germes aux antibiotiques nécessite une surveillance épidémiologique rigoureuse.

Incidence des méningites bactériennes

L'incidence des méningites bactériennes varie considérablement d'un pays à l'autre, selon le développement, les conditions socio-économiques, l'âge et de nombreux autres facteurs. Le tableau 3.I indique les germes responsables de méningites les plus fréquemment rencontrés dans chaque tranche d'âge.

Dans les pays industrialisés, les méningites bactériennes affectent la population à un taux moyen de 5 à 10/100 000 habitants. La tranche d'âge la plus atteinte est la période néonatale, avec un taux d'incidence de 0,4/1 000 naissances, soit 2 à 10 % des infections néonatales.

Une étude prospective menée sur 34 millions de personnes aux États-Unis en 1986 (Wenger et coll., 1990) a permis d'évaluer l'incidence des méningites et la létalité selon le germe responsable. Le germe le plus fréquemment mis en cause est *Haemophilus influenzae* b, qui représente 45 % des cas de méningites (toutefois, ces données sont antérieures à la vaccination anti-*Haemophilus influenzae* b), suivi de *Streptococcus pneumoniae* (18 % des cas) et *Neisseria*

Tableau 3.1 : Germes rencontrés au cours des méningites bactériennes, selon l'âge.

	Nouveau-né	Nourrisson Petit enfant	Enfant Adolescent Adulte jeune	Adulte
<i>H. influenzae b</i>		x		x
<i>N. meningitidis</i>		x	x	
<i>S. pneumoniae</i>		x	x	x
<i>S. agalactiae</i>	x			
<i>L. monocytogenes</i>	x			x
Entérobactéries	x			x
<i>M. tuberculosis</i>	x	x	x	x

meningitidis (14 % des cas). Dans la période néonatale (< 1 mois), 50 % des cas sont dus aux streptocoques du groupe B. De plus, dans cette étude américaine, il apparaît que l'incidence annuelle de la méningite à *Haemophilus influenzae b* est variable d'un état à l'autre. En France, l'incidence des méningites à *Haemophilus influenzae b*, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae* était de l'ordre de 0,9/100 000. Depuis la vaccination contre *Haemophilus influenzae b*, l'incidence des méningites causées par ce germe a considérablement chuté.

Dans les pays en développement, l'incidence des méningites bactériennes est très différente de celle des pays industrialisés, puisque le taux d'incidence global peut-être estimé à 50/100 000, soit 10 fois plus que dans les pays industrialisés. Les informations sont souvent fragmentaires, en raison de la faiblesse des structures sanitaires et l'incidence est variable d'une région à l'autre et d'une année à l'autre dans le cas d'épidémies.

Quelle que soit la région, le germe le plus fréquemment en cause chez les enfants de moins de 5 ans est *Haemophilus influenzae* de type b. Dans les pays africains constituant la zone appelée "ceinture de la méningite", s'étendant entre les deux tropiques et d'Est en Ouest, de l'Érythrée à la Gambie, le second agent responsable est *Neisseria meningitidis* de sérotype A, le troisième étant *Streptococcus pneumoniae*. Dans les pays situés hors de la "ceinture de la méningite", c'est *Streptococcus pneumoniae* qui arrive en seconde position.

Des épidémies de méningites à méningocoques continuent de survenir dans certains pays d'Afrique. Trois groupes majeurs, A, B et C, sont à l'origine de plus de 90 % des cas de méningites cérébrospinales à méningocoques à travers le monde. Classiquement, leur pouvoir épidémiogène ainsi que leur répartition géographique sont différents : le sérotype A, prépondérant en Afrique, en particulier dans la "ceinture de la méningite", est plus épidémiogène que le sérotype C, responsable de la majorité des méningites cérébrospinales à méningocoques en Amérique, et que le sérotype B, prédominant en Europe.

38 En Afrique, la méningite cérébrospinale à méningocoque sévit sous le mode

épidémique, alors qu'en Europe, il s'agit d'une modalité endémosporadique, à recrudescence hiverno-printanière.

Au cours de ces vingt cinq dernières années, des changements sont apparus dans cette répartition, vraisemblablement dus aux brassages de populations. Des épidémies à méningocoque A sont survenues au Brésil (1974), en Finlande (1974), en Mongolie (1975), au Népal (1983), à Cuba (1984) et en Arabie Saoudite, à la Mecque (1987). Le séro groupe C est devenu ubiquitaire, à l'origine de petites bouffées épidémiques, non seulement en Amérique, mais aussi en Afrique comme au Burkina (1979), au Viet-nam (1977), et des cas sporadiques sont de plus en plus nombreux en Europe. En France, le séro groupe C représentait 41,9 % des infections à méningocoques en 1992, 33,5 % en 1993 et 27,2 % en 1994. En revanche, pendant la même période, le pourcentage du séro groupe A n'était que de 0,6 %, 0,7 % et 0,5 % alors que le séro groupe B restait très dominant avec 54,2 %, 60,2 % et 65,5 % des souches isolées.

Onze pays ont vu éclater des bouffées épidémiques depuis 1992, les plus importantes ayant eu lieu au Niger avec plus de 49 000 cas entre 1992 et 1995 et au Cameroun avec plus de 27 000 cas en 1992. En 1995-96, le Niger, le Tchad, le Nigeria, le Mali et le Burkina ont également été touchés par une épidémie à *Neisseria meningitidis* de séro groupe A (Relevés Epidémiologiques Hebdomadaires, 1995 et 1996). Au Nigeria, 17 668 cas ont été recensés au cours de cette épidémie, avec 2 500 décès. Au Mali, le nombre de cas a atteint 2 347 et 319 décès. Le seuil d'alerte de 15 cas pour 100 000 habitants et par semaine, observé sur deux semaines consécutives, est actuellement reconnu par l'OMS. Les tranches d'âge les plus atteintes sont les personnes de moins de 30 ans (Spiegel et coll., 1994).

Létalité

Dans les pays industrialisés, la létalité diffère en fonction de l'âge et de l'agent responsable. Dans l'étude de Wenger (1990), le taux de létalité le plus élevé est retrouvé pour les méningites à *Listeria monocytogenes*. Le taux de létalité globalement élevé (19 %) observé pour les méningites à *Streptococcus pneumoniae* résulte d'un taux important de décès (31 %) chez les personnes âgées de plus de 60 ans.

Dans les pays en développement, les taux de létalité peuvent atteindre 30 à 40 % pour les méningites à *Haemophilus influenzae* de type b et même 60 % chez l'adulte ayant une méningite à *Streptococcus Pneumoniae*.

Séquelles

L'évaluation des séquelles se heurte à différents problèmes méthodologiques, en particulier lorsqu'on souhaite établir des comparaisons internationales. On

distingue deux catégories de séquelles : les séquelles neurologiques majeures (retards mentaux sévères, encéphalopathies, quadriplégie...) et les séquelles neurologiques graves (hémiparésie, retard du développement psychomoteur, épilepsie...). Au sein de ces dernières, les séquelles auditives peuvent être isolées du fait de leur fréquence particulière.

Le pourcentage des séquelles liées aux infections à *Haemophilus influenzae* est estimé à 10 % dans les pays industrialisés. D'après la méta-analyse de Baraff et coll. (1993), les enfants des pays industrialisés ne présentant pas de séquelles sont plus nombreux que ceux des pays en développement (83,6 % contre 73,5 %). Cependant, les répartitions des différents types de séquelles sont sensiblement identiques (tableau 3.II). Cette étude montre d'autre part que le pourcentage de séquelles varie en fonction du germe (tableau 3.III).

Tableau 3.II : Fréquence des différents types de séquelles dans les pays en développement et pays industrialisés (Baraff et coll., 1993).

	Fréquence (%)	
	Pays industrialisés	Pays en développement
Aucune séquelle	83,6	73,5
Retard mental	4,2	4,8
Retard profond	2,0	5,0
Paralysie	3,5	3,5
Déficit du développement	4,2	5,0
Troubles de l'audition	10,5	11,1
(dont surdité profonde)	(5,1)	(3,3)

Tableau 3.III : Fréquence des séquelles de méningites dans les pays industrialisés, selon l'agent pathogène en cause (Baraff et coll., 1993).

	Fréquence des séquelles (%)			
	Retard mental	Paralysie	Troubles du développement	Surdité
<i>H. influenzae</i> b	6,1	5,1	6,1	10,2
<i>N. meningitidis</i>	2,1	2,1	1,4	6,4
<i>S. pneumoniae</i>	17,0	11,5	14,3	27,7

Facteurs de risque

L'âge détermine l'incidence des méningites bactériennes pour chaque type de germe. Pour *Haemophilus influenzae* de type b et *Neisseria meningitidis*, l'incidence est maximale chez l'enfant âgé de moins de 5 ans. Pour *Streptococcus agalactiae* et *Listeria monocytogenes*, l'incidence est maximale chez le

nouveau-né et chez la personne âgée de plus de 60 ans. Le tableau 3.IV indique pour la France l'incidence des méningites aux différents âges de la vie. Quatre vingt deux pour cent des souches invasives de *Streptococcus pneumoniae* ont été isolées chez des enfants âgés de 0 à 3 ans et la seule tranche d'âge 0 à 2 ans a fourni 66,7 % des souches invasives (tableau 3.V) ; parallèlement, 93 % des souches isolées d'otites moyennes l'ont été chez des enfants de 0 à 3 ans. Aux États-Unis, l'infection par *Haemophilus influenzae* b est maximale entre 6 et 9 mois (100/100 000). Pour *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*, elle est maximale entre 3 et 5 mois (20/100 000), mais pour *Streptococcus pneumoniae*, cette incidence remonte à partir de 30 ans (Wenger et coll., 1990).

Tableau 3.IV : Incidence annuelle (1994) en France des méningites à différents germes, selon la tranche d'âge (Réseau EPIBAC).

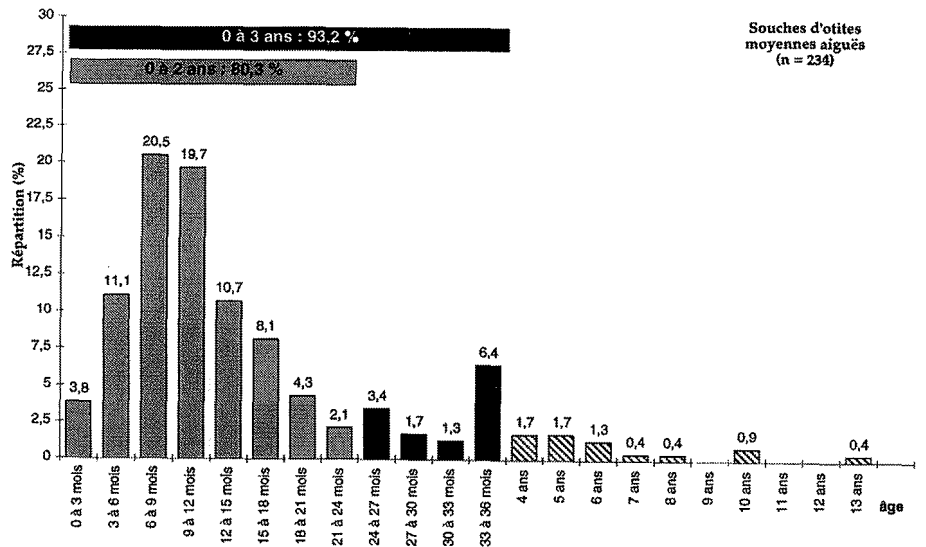
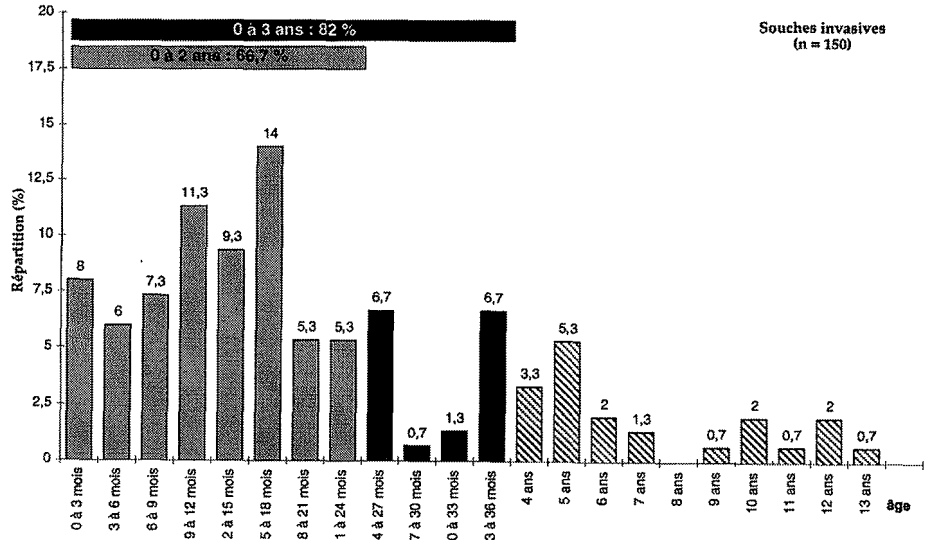
	Incidence pour 100 000 habitants (nombre de cas)				Total
	< 5 ans	5-14 ans	15-64 ans	> 64 ans	
<i>H. influenzae</i>	3,2 (122)	0,23 (18)	0,06 (22)	0,08 (7)	0,30 (169)
<i>N. meningitidis</i>	3,15 (119)	0,80 (61)	0,23 (85)	0,13 (11)	0,49 (276)
<i>S. pneumoniae</i>	4,1 (155)	0,34 (26)	0,52 (196)	1,33 (111)	0,86 (489)
<i>L. monocytogenes</i>	0,22 (8)	0 (0)	0,11 (40)	0,33 (28)	0,14 (76)

Les variations saisonnières jouent également un rôle sur l'incidence, plus élevée en automne et en hiver pour *Haemophilus influenzae* b et en hiver pour *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*.

Certaines conditions socio-économiques ou ethniques sont des facteurs aggravants. Quel que soit le germe concerné, les taux d'incidence aux États Unis sont 2 à 4 fois plus élevés chez les Noirs que chez les Blancs, avec des taux intermédiaires chez les Hispaniques. Une analyse réalisée par Bijlmer et coll. (1991) a montré que l'incidence des méningites à *Haemophilus influenzae* chez les enfants de moins de 5 ans des zones industrialisées des États-Unis, comprise entre 19 et 67/100 000, est de 282 chez les esquimaux et 254/100 000 chez les indiens. De même en Australie, le taux d'incidence des infections à *Haemophilus influenzae* chez l'enfant de moins de 5 ans varie de 53 chez les non aborigènes à 460/100 000 chez les aborigènes. Dans ces ethnies qui sont en général les populations les plus défavorisées, la mortalité par méningite est également plus élevée. Il est toutefois nécessaire de rappeler que ces données ont été obtenues avant l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons contre *Haemophilus influenzae* b.

Certaines pathologies sont des facteurs de risque des méningites à méningocoque (déficit en facteur du complément) et à pneumocoque (drépanocytose et certains déficits immunitaires).

Tableau 3.V : Répartition (%) des souches de pneumocoques isolées en fonction de l'âge (Centre National de Référence des pneumocoques, 1994).



Surveillance en France

Les méningites sont recensées par les Centres Nationaux de Référence (CNR), spécifiques pour chacun des germes, et par le Réseau EPIBAC, constitué de laboratoires hospitaliers coordonnés par le Réseau National de Santé Publique (RNSP). Les méningites dues aux trois agents principaux, *Haemophilus influenzae* de type b, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*, recensées par EPIBAC, étaient au total de 1 614 cas en 1992. En s'appuyant sur les résultats du taux d'incidence des pays développés (5 à 10/100 000), le nombre de cas de méningites bactériennes estimé en France serait de 2 800 à 4 500 cas par an. Ces résultats montrent donc une sous-estimation des cas recensés de l'ordre de 50 %.

Jusqu'en 1992, l'incidence des méningites dues aux trois germes principaux (*Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*) est sensiblement la même, se situant aux environs de 0,9/100 000 (tableau 3.VI). A partir de 1993, l'incidence des méningites à *Haemophilus influenzae* b chute, en raison de la généralisation de sa prévention vaccinale. Le département pilote du Val de Marne, où la vaccination de 50 % des enfants a été introduite dès 1991, a quant à lui enregistré une baisse considérable du nombre d'infections à *Haemophilus influenzae* b dès 1992 (figure 3.1).

Tableau 3.VI : Évolution de l'incidence en France des méningites bactériennes (Réseau EPIBAC).

	Incidence pour 100 000 habitants							
	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994
<i>H. influenzae</i>	0,90	1,00	0,92	0,89	0,82	0,92	0,48	0,30
<i>N. meningitidis</i>	1,10	0,91	0,97	0,68	0,77	0,85	0,70	0,49
<i>S. pneumoniae</i>	0,88	1,01	1,11	0,85	1,06	0,91	0,89	0,86
<i>L. monocytogenes</i>	0,33	0,37	0,39	0,23	0,30	0,44	0,18	0,14

Le Centre National de Référence des méningites à *Haemophilus influenzae* est au CHU Purpan de Toulouse. Le taux d'incidence est passé de 0,9 à 0,5 cas/100 000 entre 1987 et 1993, première année de la vaccination généralisée contre les infections à *Haemophilus influenzae* b chez l'enfant. Dans la tranche d'âge 0-2 ans, l'incidence a chuté de 19,1 cas pour 100 000 en 1992 à 7,3 cas pour 100 000 en 1993 et 3,1 cas pour 100 000 en 1994. Elle reste toutefois maximale chez les enfants de moins de 5 ans (RNSP 1995, 1996).

Dans un réseau de surveillance comprenant 47 centres hospitaliers, Dabernat et Delmas (1996) relevaient 34 et 21 cas de méningites à *Haemophilus influenzae* b en 1994 et 1995, respectivement, alors que le chiffre était de 71 cas en 1993 et 61 à 105 cas par an dans les neuf années précédentes (Dabernat et

coll., 1994 ; Dabernat et Delmas, 1995). Dans les autres pays où la vaccination a été instaurée, on observe également une diminution brutale de l'incidence, voire une disparition complète des méningites. Cette diminution de l'incidence s'accompagne d'une réduction importante du portage nasopharyngé des souches capsulées de type b (Takala et coll., 1991 ; Murphy et coll., 1993 ; Barbour et coll., 1995). La diminution de l'incidence des méningites à *Haemophilus influenzae* de type b ne semble pas avoir favorisé la survenue d'un plus grand nombre de cas dus aux autres agents pathogènes habituels (méningocoque et pneumocoque), ni entraîné une augmentation des cas de méningites par des types autres que le b (Wenger, 1994). En Suisse et en Angleterre, il a toutefois été observé après l'introduction de la vaccination une discrète augmentation des manifestations invasives par des souches non capsulées (Mülhemann et coll., 1996). Une autre modification observée après la vaccination est le déplacement du pic d'incidence vers la tranche d'âge 3-5 ans.

Deux départements pilotes (Val de Marne et Haute-Garonne) ont un système plus élaboré de surveillance, basé sur un réseau permanent de surveillance active. La sensibilité du système a été évaluée à 87 % dans le Val de Marne et 94 % dans la Haute Garonne (Reinert et coll., 1993).

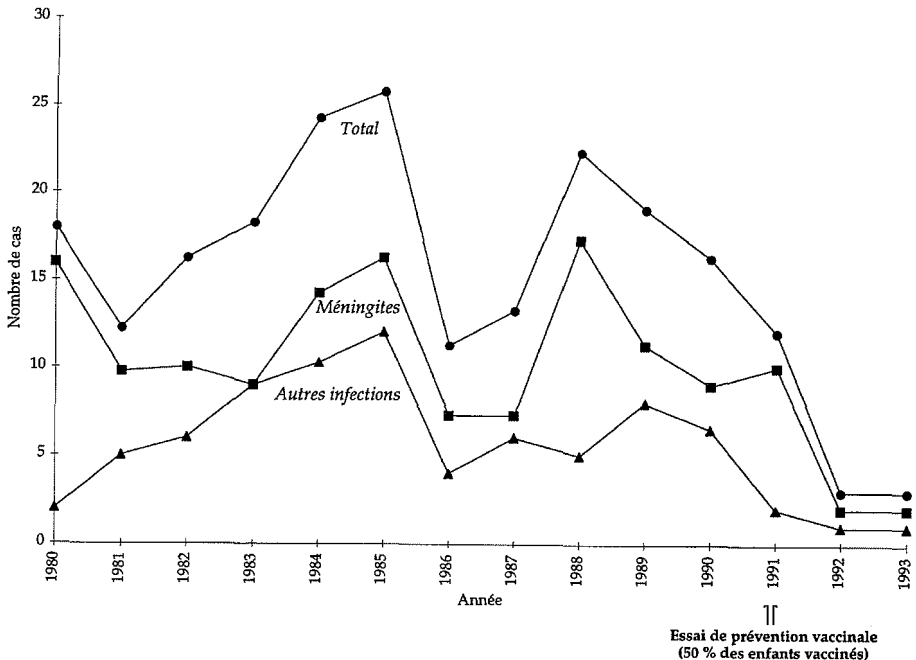


Figure 3-1 – Surveillance des infections à *Haemophilus influenzae* b dans le Val de Marne (1980-1993).

La surveillance des méningites à méningocoques est renforcée par la déclaration obligatoire (DO) effectuée par les cliniciens. Le Centre National de Référence des méningites à méningocoque est situé à l'Institut Pasteur de Paris. Le sérotype B est le plus fréquemment rencontré (60 % des cas) et le sérotype C atteint aujourd'hui 35 %. Les sérotypes A et Y sont plus rarement mis en cause. En 1994, on note une incidence plus faible (0,49) correspondant à 276 cas de méningites d'après les données du réseau EPIBAC. Ces données pourraient être sous-estimées puisque 368 souches ont été isolées au CNR à partir du LCR et du sang.

Une étude effectuée sur 2 139 cas entre 1985 et 1989 a montré que le facteur de mauvais pronostic le plus important était le *purpura fulminans*, présent dans 22 % des cas recensés (Olivares et coll., 1993). Sur l'ensemble des décès (10 % des cas de méningites), 78 % étaient dus à un *purpura fulminans*. En présence de *purpura fulminans*, l'âge inférieur à un an ou supérieur à 10 ans et la négativité des cultures sanguines et du liquide céphalo-rachidien aggravent encore le pronostic. Outre le *purpura fulminans*, les autres facteurs de mauvais pronostic sont le sérotype A, un sérotype rare, un âge supérieur à 50 ans ou l'advenue d'une septicémie.

Pour les méningites à *Streptococcus pneumoniae*, le Centre National de Référence est au Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil. La tendance évolutive des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* est demeurée stable entre 1987 et 1993. L'incidence annuelle, de l'ordre de 16/100 000 enfants entre 1 et 4 ans, diminue entre 5 et 45 ans (moins de 6/100 000), puis augmente progressivement pour atteindre une incidence maximale chez les sujets âgés de 90 à 94 ans (74 cas/100 000). Les infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* se manifestent surtout par des bactériémies, sauf chez l'enfant chez qui les méningites représentent environ 20 % des infections invasives. Les fluctuations saisonnières sont très marquées, avec une nette diminution du nombre de cas durant l'été. La fréquence des sérotypes des souches isolées est différente chez l'enfant et chez l'adulte. Cinq sérotypes représentent à eux seuls 61 % des souches chez l'enfant contre 38 % chez l'adulte. Quarante-sept pour cent des souches pour lesquelles le sérotype a été identifié entre 1991 et 1993 sont incluses dans le vaccin comportant 23 valences disponible en France.

Pour les méningites à *Listeria monocytogenes*, le Centre National de Référence est situé à l'Institut Pasteur de Paris. La tendance estimée grâce au réseau EPIBAC, stable entre 1987 et 1989, diminue depuis 1989, sauf lors de l'épidémie de 1992. L'incidence est maximale chez les enfants de moins d'un an (6/100 000) et chez les sujets âgés (3/100 000 personnes âgées de 70 à 74 ans en 1993). Les infections invasives surviennent surtout entre avril et septembre.

La tuberculose fait l'objet d'une déclaration obligatoire par les cliniciens. Des recoupements sont faits par confrontation des données des laboratoires de bactériologie. En 1993 137 cas de méningites tuberculeuses ont été déclarés

contre 106 en 1992 (BEH 1994). Quarante cas étaient isolés, 63 associés à une localisation pulmonaire et 33 à une autre localisation. La distribution des méningites tuberculeuses par âge est identique à celle de l'ensemble des cas déclarés de tuberculose. (Haury et Salomon, 1994). En 1994, sur 9 093 cas de tuberculose déclarés, on dénombre 178 cas de méningites : 73 isolés et 105 associés à une autre localisation. Aujourd'hui, la plupart des cas concernent des adultes (patients atteints du SIDA et personnes âgées). Le risque d'atteinte méningée est 2 fois plus important chez les sujets immunodéprimés que dans la population générale et plus de 20 % des malades ayant une forme méningée ont une sérologie positive pour le VIH, contre 6,7 % pour l'ensemble des tuberculeux. Neuf cas de méningites tuberculeuses sont survenus en 1993 chez des enfants de moins de 15 ans, (7 en 92) dont 4 chez des moins de 5 ans. On estime l'efficacité protectrice du BCG vis-à-vis des méningites tuberculeuses à 87,5 % (Schwoebel et coll., 1992, 1994)

Le Groupe d'Etudes des Infections Sévères à Staphylocoques (Biron et coll., 1994) a recensé vingt infections neurologiques à partir des données de vingt Centres Hospitaliers Universitaires. L'âge moyen des malades était de 56 ans et une tare existait pour neuf d'entre eux. Les germes isolés étaient dans dix-huit cas *Staphylococcus* et dans deux cas *Staphylococcus epidermidis*. Huit patients sont décédés dans un délai de huit jours.

Tableau 3.VII : Décès par méningites bactériennes en France, en fonction de la tranche d'âge et du germe en cause (données 1994, Service d'information sur les causes médicales de décès, INSERM SC8).

	Nombre de décès					Total
	< 5 ans	5-14 ans	15-29 ans	30-64 ans	> 65 ans	
<i>H. influenzae</i>	2	0	0	0	1	3
<i>N. meningitidis</i>	2	0	6	3	3	14
<i>S. pneumoniae</i>	8	3	3	26	27	67
<i>L. monocytogenes</i>	0	0	0	1	9	10
<i>S. agalactiae</i>	13	0	0	2	1	16
<i>M. tuberculosis</i>	0	0	1	6	10	17
Autres bactéries	5	0	0	5	16	26
Germe non précisé	4	1	2	11	25	43
Total	34	4	12	54	92	196

Cent quatre vingt seize décès ont été recensés, dont 81 dus aux seuls *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*. Les méningites à pneumocoque ont une issue particulièrement défavorable chez la personne âgée de plus de 65 ans. La chute du nombre de décès dus aux méningites à *Haemophilus influenzae* b est en accord avec la diminution importante de leur incidence. Les chiffres de mortalité présentés dans le tableau 3.VII sont probablement sous-estimés car

ils ne prennent pas en compte les 58 cas de méningites d'étiologie inconnue, dont certaines pourraient être d'origine bactérienne.

En conclusion, les méningites bactériennes représentent un problème majeur de santé publique, dont l'importance en termes épidémiologiques est en pleine mutation. L'apparition récente de vaccins contre *Haemophilus influenzae* b, largement distribués dans le monde industrialisé, modifie l'incidence des infections à *Haemophilus influenzae* b chez les jeunes enfants. L'existence de vaccins contre *Neisseria meningitidis* de sérogroupes A et C n'a malheureusement pas été mise à profit dans de nombreux pays en développement, dont l'Afrique, où l'on déplore encore des épidémies très importantes.

BIBLIOGRAPHIE

- ALMOG R, BLOCK C, GDALEVICH M, LEV B, WIENER M, ASHKEZI S. First recorded outbreaks of meningococcal disease in the Israël Defence Force : Three clusters due to serogroup C and the emergence of resistance to Rifampicin. *Infection* 1994, 2 : 69-71
- ANDERSON EC, BEGG NT, CRAWSHAW SC et coll. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* infections in England and Wales in prevaccination era (1990-2). *Epidemiol Infect* 1995, 115 : 89-100
- BARAFF LJ, LEE SI, SCHRIGER DL. Outcomes of bacterial meningitis in children : a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993, 12 : 389-394
- BARBOUR ML, MAYON-WHITE RT, COLES C, CROOK DWM, MOXON ER. The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1995, 171 : 93-98
- BERG S, TROLLFORS B, ALESTIG K, JODAL U. Incidence, serogroups and case-fatality rate of invasive meningococcal infections in a swedish region 1975-1989. *Scand J Infect Dis* 1992, 24 : 333-338
- BIJLMER HA. World-wide epidemiology of *Haemophilus influenzae* meningitis ; industrialized versus non-industrialized countries. *Vaccine* 1991, 9 Suppl : S 5-9
- BIRON F, BOIBIEUX A, PEYRAMOND D et le GEISS. Les infections neurologiques à staphylocoques. *Med Mal Infect* 1994, 24 : 263-270
- BOOY JR, HODGSON SA, SLACK MPE et coll. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in the Oxford region (1985-1991). *Arch Dis Child* 1993, 69 : 225-228
- BOOY JR, KROLL S. Bacterial meningitis in children. *Curr Opin Pediatr* 1994, 6 : 29-35
- BOWER C, PAYNE J, CONDON R et coll. Sequelæ of *Haemophilus influenzae* b meningitis in aboriginal and non-aboriginal children under 5 years of age. *J Pediatr Child Health* 1994, 30 : 393-397
- BROUGHTON SJ, WARREN RE. A review of *Haemophilus influenzae* infections in Cambridge 1975-1981. *J Infect* 1984, 9 : 30-42
- CAPEKI I, SALOMON J. Méningites à méningocoque et méningococcémies en 1993. *Bull Epidemiol Hebd* 1994, 33 : 152-153

- CLAESSON BA. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in Scandinavia. *Vaccine* 1993, **11** : 30-33
- COGGINS A, SHEPPERD CW, COCKBURN F. Epidemiology of *Haemophilus* type b invasive disease in childhood in Glasgow. *Scott Med J* 1993, **38** : 18-20
- DABERNAT H, SEGUY M, DELMAS C. Situation 1993 de la résistance aux antibiotiques chez *Haemophilus influenzae* en France (bilan du Centre National de Référence pour *H. influenzae*). *Méd Mal Infect* 1994, **24** : 1244-1247
- DABERNAT H, DELMAS C. *Haemophilus influenzae*, le sérotype b et les autres. *Méd Mal Infect* 1995, **25** : 500-503
- DABERNAT H, DELMAS C. Activité du Centre National de Référence pour *Haemophilus influenzae*, bilan 1994-1995. Les débuts de l'après-vaccination. *Méd Mal Infect* 1996, **26** : 698-703.
- DAGAN R. Epidemiology of pediatric meningitis caused by *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* in Israël. *Isr J Med Sci* 1994, **30** : 351-355
- DAGAN R, ISAACHSON M, LANG R et coll. Epidemiology of pediatric meningitis caused by *Haemophilus influenzae* type b, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* in Israël : a 3-year nationwide prospective study *J Infect Dis* 1994, **169** : 912-916
- DANKNER WM. Meningococcal disease in a pediatric population in San Diego County. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12** : 98-99
- DAOUD AS, AL-SHEYAB M, BATCHOUN RG et coll. Bacterial meningitis : still a cause of high mortality and severe neurological morbidity in childhood. *J Trop Pediatr* 1995, **41** : 308-310
- DAVIDSON M, PARKINSON AJ, BULKOW Jr, FITZGERALD MA, PETERS HV, PARKS DJ. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in Alaska, 1986-1990. Ethnic differences and opportunities for prevention. *J Infect Dis* 1994, **170** : 368-376
- DEULOFEU F, NAVA JM, BELLA F et coll. Prospective epidemiological study of invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994, **13** : 633-638
- DURAND M, CALDERWOOD SB, WEBER DJ et coll. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993, **328** : 21-27
- ESKOLA J, TAKALÁ AK, KELA E, PEKKANEN E, KALLIOKOSKI R, LEINONEN M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992, **268** : 3323-3327
- FAKHIR S, AHMAD SH, AHMAD P. Prognostic factors influencing mortality in meningococcal meningitis. *Ann Trop Pediatr* 1992, **12** : 149-154
- FARLEY JD, OSEI W. Invasive meningococcal disease, British Columbia december 1991-march 1992. *Rev Canad Sante Publ* 1992, **83** : 138-140
- FARLEY M, HARVEY C, STULL T et coll. A population based assessment of invasive diseases due to group B *Streptococcus* in non pregnant adults. *N Engl J Med* 1993, **328** : 1807-1811
- FLAESTAD T, KAAARESEN PI, STOCKLAND T, GUTTEBERG T. Factors associated with fatal outcome in childhood meningococcal disease. *Acta Pediatr* 1995, **84** : 1137-1142
- FOGARTY J, KEANE CT, CARROLL R, BYRNE M, MOLONEY AC. Meningococcal disease in childhood - a regional study in Ireland. *J Infect* 1994, **28** : 199-207
- FRANCO SM, CORNELIUS VE, ANDREWS BF. Long-term outcome of neonatal meningitis. *AJDC* 1992, **146** : 567-570
- FUNKHOUSER A, STEINHOFF C, WARD J. *Haemophilus influenzae* disease and immunization in developing countries. *Rev Infect Dis* 1991, **13 Suppl 6** : S542-554

- GELLERT GA, WENGER JD, BRILLA A. *Haemophilus influenzae* type b disease in Latvia. *Lancet* 1994, **344** : 959
- GEMMILL I. An outbreak of meningococcal disease in Ottawa-Carleton december 1991-february 1992. *Rev Canad Sante Publ* 1992, **83** : 134-137
- GERVAIX A, SUTER S. Need for prevention of invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in Geneva, Switzerland. *Vaccine* 1993, **11 Suppl 1** : S34-37
- GRINWOOD K, ANDERSON VA, BOND L et coll. Adverse outcomes of bacterial meningitis in schollage survivors. *Pediatrics* 1995, **95** : 646-656
- GUPTA V. Hearing evaluation in children with bacterial meningitis. *Indian Pediatrics* 1993, **30** : 1175-1179
- HARRIS A, HENDRIE D, BOWER C, PAYNE J, DE KLERK N, STANLEY F. The burden of *Haemophilus influenzae* type b disease in Australia and an economic appraisal of the vaccine PRP-OMP. *Med J Aust* 1994, **160** : 483-438
- HAURY B, SALOMON J. Les cas de tuberculose déclarés en France en 1993. *Bull Epidemiol Hebd* 1994, **44** : 203-205
- HEDFUND J, SVENSON SB, KALIN M et coll. Incidence, capsular types, and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Sweden. *Clin Infect Dis* 1995, **21** : 948-953
- HOEN B. Épidémiologie des méningites bactériennes primitives. *La revue du Praticien* (Paris) 1994, **44** : 2148-2151
- HOUCK P, PATNODE M, ATWOOD R, POWELL K. Epidemiologic characteristics of an outbreak of serogroup C meningococcal disease and the public health response. *Public Health Reports* 1995, **110** : 343-349
- HUBERT B, OLIVARES R, RIOU JY. Épidémiologie et prévention des méningococcémies en France. *Med Mal Infect* 1991, **21** : 173-175
- HUBERT B, DESENCLOS JC. Évaluation de l'exhaustivité et de la représentativité d'un système de surveillance par la méthode de capture - recapture. Application à la surveillance des infections à méningocoque en France en 1989 et 1990. *Rev Epidem et Santé Publ* 1993, **41** : 241-249
- HUGOSSON S, SILFVERDAL SA, GARPENHOLD O et coll. Invasive *Haemophilus influenzae* disease : Epidemiology and clinical spectrum before large-scale *H. influenzae* type b vaccination. *Scand J Infect Dis* 1995, **27** : 63-67
- JACKSON LA, SCHUCHAT A, REEVES MW, WENGER JD. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States : an emerging threat. *JAMA* 1995, **273** : 383-389
- KIRKPATRICK B, REEVES DS, MCGOWAN AP. A review of the clinical presentation, laboratory features antimicrobial therapy and outcome of 77 episodes of pneumococcal meningitis occurring in children and adults. *J Infect* 1994, **29** : 171-182
- DE MARCH-AYUELA P. Trend in tuberculous meningitis in Barcelona in children aged 0-4 years : correlation with the annual risk of tuberculous infection. *Tuber Lung Dis* 1994, **75** : 423-428
- MARTET G, MERLIN M, DEBONNE JM. Les épidémies de méningites à méningocoques : aspects africains. *Med Trop* 1994, **54** : 355-360
- Méningites à méningocoques en Afrique. *Relevé Epidemiol Hebd* 1995, **19** : 135-137
- MICHARD V, CAPEK I, LEPOUTRE A. Méningites à méningocoque et méningococcémies en 1992. *Bull Epidemiol Hebd* 1994, **33** : 151-152

- MÜHLEMANN K, BALZ M, AEBI S, SCHOPFER K. Molecular characteristics of *Haemophilus influenzae* causing invasive disease during the period of vaccination in Switzerland : analysis of strains isolated between 1986 and 1993. *J Clin Microbiol* 1996, **34** : 560-563
- MURPHY TV, PASTOR P, MEDLEY F, OSTERHOLM MT, GRANOFF DM. Decreased *Haemophilus* colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Pediatr* 1993, **122** : 517-523
- NIELSON SV, HENRICHSEN J. Capsular types of *Streptococcus pneumoniae* isolated from blood and CSF during 1982-1987. *Clin Infect Dis* 1992, **15** : 794-798
- NÜRNBERGER W, PLATONOV A, STANNIGEL H et coll. Definition of a new score of generalized *Neisseria Meningitidis* infection. *Eur J Pediatr* 1995, **154** : 896-900
- OLIVARES R, HUBERT B. Épidémiologie des infections à méningocoque et principes de prévention des cas secondaires. *Ann Pediatr (Paris)* 1990, **37** : 209-218
- OLIVARES R, HUBERT B. Clusters of meningococcal disease in France (1987-1988). *Eur J Epidemiol* 1992, **8** : 737-742
- OLIVARES R, BOUYER J, HUBERT B. Risk factors for death in meningococcal disease. *Path Biol* 1993, **41** : 164-168
- PALMER SR, CORSON J, HALL R et coll. Meningococcal disease in Wales : clinical features, outcome and public health management. *J Infect* 1992, **25** : 321-328
- PATEL MS, MERIANOS A, HANNA JN, VARTTO K, MOREY P, JAYATHISSA S. Epidemic meningococcal meningitis in central Australia 1987-1991. *Med J Aust* 1993, **158** : 336-340
- REINERT P, LIWARTOVSKI A, DABERNAT H, GUYOT C, BOUCHER J, CARRERE C. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease in France. *Vaccine* 1993, **11 Supp 1** : S38-42
- RIOU JY, GUIBOURDENCHE M, HUBERT B et coll. Infections à *Neisseria meningitidis* du serogroupe A en France (août 1987-mars 1988). Relations avec l'épidémie de la Mecque d'août 1987. *Med Mal Infect* 1989, **19** : 305-314
- RIOU JY, GUIBOURDENCHE M. Méningococcies : épidémiologie 1987-1992. Données actuelles. *Med Mal Infect* 1992, **22 HS** : 10-17
- SAMUELSON S, GUSTAVSEN S, RONNE T. Epidemiology of meningococcal disease in Denmark 1980-1988. *Scand J Infect Dis* 1991, **23** : 723-730
- SCHOENDORK KC, ADAMS WG, KIELY JL, WENGER JD. National trends in *Haemophilus influenzae* meningitis mortality and hospitalization among children, 1980 through 1991. *Pediatrics* 1994, **93** : 663-668
- SCHOLTEN RJPM, BILJMER HA, POOLMAN JT et coll. Meningococcal disease in the Netherlands, 1958-1990 : A steady increase in the incidence since 1982 partially caused by new serotypes and subtypes of *Neisseria meningitidis*. *Clin Infect Dis* 1993, **16** : 237-246
- SCHUCHAT A, WENGER JD. Epidemiology of group B streptococcal disease risk factors, prevention strategies, and vaccine development. *Epidemiol Rev* 1994, **16** : 374-402
- SCHWOEBEL V, HUBERT B, GROSSET J. Impact of BCG on tuberculous meningitis in France in 1990. *Lancet* 1992, **340** : 611
- SCHWOEBEL V, HUBERT B, GROSSET J. Tuberculous meningitis in France in 1990 : characteristics and impact of BCG vaccination. *Tuber Lung Dis* 1994, **75** : 44-48
- SPIEGEL A, MOREN A, VARAINE F, BAUDON D, REY M. Aspects épidémiologiques et contrôle des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique. *Cahiers Santé* 1994, **4** : 231-236
- STROFFOLINI T, CONGIU ME, OCCHIONERO M, MASTRANTONIO P. Meningococcal disease in Italy. *J Infect* 1989, **19** : 69-74

- STROFFOLINI T, CARBONARI P. Meningococcal disease in Italy in 1989. *Eur J Epidemiol* 1992, 8 : 114-116
- TAKALA AK, ESKOLA J, LEINONEN M, KAYTHY H, NISSINEN A, PEKKANEN E, MAKELA PH. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1991, 164 : 982-986
- TANG LM, CHEN ST. *Klebsiella pneumoniae* meningitis : prognostic factors. *Scand J Infect Dis* 1994, 26 : 95-102.
- TISSOT DUPON H. Les méningites purulentes. Données épidémiologiques et mesures prophylactiques actuelles. *FMC Méditerranée médicale* 1994, 19 : 24-27
- TUDOR-WILLIAMS G, FRANKLAND J, ISAACS D, MAYON-WHITE RT. *Haemophilus influenzae* type b disease in the Oxford region. *Arch Dis Child* 1989, 64 : 517-519
- URWIN G, YUAN MF, FELDMAN RA. Prospective study of bacterial meningitis in North Thames region, 1991-3, during introduction of *Haemophilus influenzae* vaccine. *Br J Med* 1994, 309 : 1412-1414.
- VETTER R, IVERSON GR, KUZEL MD. Adult meningitis : Rapid identification for prompt treatment. *Post graduate Medicine* 1993, 93 : 99-112
- VINCENT T, GALGIANI JN, HUPPERT M, SALKIN D. The natural history of coccidioidal meningitis ; VA-Armed forces cooperative studies, 1955-1958. *Clin Infect Dis* 1993, 16 : 247-254
- VOSS L, LENNON D. Epidemiology, management and prevention of meningococcal infections. *Curr Opin Pediatr* 1994, 6 : 23-28
- VOSS L, LENNON D, GILLIES M. *Haemophilus influenzae* type b disease in Auckland children 1981-1987. *N Z Med J* 1989, 102 : 149-151
- VOSS L, LENNON D, OKESENE-GAFA K, AMERATUNGA S, MARTIN D. Invasive pneumococcal disease in a pediatric population, Auckland, New Zealand. *Pediatr Infect Dis J* 1994, 13 : 873-878
- WANG JF, CAUGANT DA, LI X et coll. Clonal and antigenic analysis of serogroup A *Neisseria meningitidis* with particular reference to Epidemiological features of epidemic meningitis in the People's Republic of China. *Infect Immun* 1992, 60 : 5267-5282
- WARD JI, LUM MK, MARGOLIS HS et coll. *Haemophilus influenzae* disease in Alaskan Eskimos : characteristics of a population with an unusual incidence of invasive disease. *Lancet* 1982, 1 : 1281-1285
- WENGER JD, HIGHTOWER AW, FACKLAM RR et coll. Bacterial meningitis in the United States, 1986 : Report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis* 1990, 162 : 1316-1323
- WENGER JD. Impact of *Haemophilus influenzae* type b vaccines on the epidemiology of bacterial meningitis. *Infect Agents Dis* 1994, 2 : 324-332
- WHALEN CM, HOCKIN JC, RYAN A, ASHTON F. The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada, 1985 through 1992. Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis*. *JAMA* 1995, 273 : 390-394
- WRIGHT JP, FORD HL. Bacterial meningitis in developing countries. *Tropical Doctor* 1995, 25 : 5-8