

Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

15 AUGUST 2003, 78th YEAR / 15 AOÛT 2003, 78^e ANNÉE

No. 33, 2003, 78, 285–296

<http://www.who.int/wer>

Contents

- 285 Outbreak(s) of Ebola haemorrhagic fever in the Republic of the Congo, January–April 2003
- 290 Assays for neutralizing antibody to influenza viruses
- 294 Meningococcal meningitis
- 296 International Health Regulations

Sommaire

- 285 Flambée(s) de fièvre hémorragique à virus Ebola, République du Congo, janvier–avril 2003
- 290 Méthodes de recherche applicables aux anticorps neutralisants dirigés contre les virus grippaux
- 294 Méningite à méningocoques
- 296 Règlement sanitaire international

Outbreak(s) of Ebola haemorrhagic fever in the Republic of the Congo, January–April 2003

In early December 2002, villagers and nongovernmental wildlife organizations reported having found a large number of dead animals, particularly non-human primates (gorillas and chimpanzees) and forest duikers (*Cephalophus* sp.) in forests in the districts of Kéllé and Mbomo, Republic of the Congo. At the end of December, the Centre International de Recherche Médicale de Franceville (CIRMF) in Gabon confirmed that the deaths of gorillas and chimpanzees were indeed due to Ebola virus.

In view of the risk of Ebola virus being introduced into human populations via the consumption of bushmeat, an alert was issued. An information and social mobilization mission, comprising members of parliament and staff from the central level of the Ministry of Health and Population (MHP) and WHO was sent to Mbomo and Kéllé districts, from 5 to 13 January, to revive epidemiological surveillance and reinforce health education messages.

On 28 January 2003, the medical staff of Kéllé health centre in Kéllé health district, Cuvette Ouest department, reported a cluster of 10 deaths to the regional health authorities and to MHP, who informed WHO. The 10 people, all from the same family, had died over a period of 3 weeks with the following symptoms: high fever, bloody diarrhoea, and vomiting. The symptoms and transmission of the illness within the same family pointed to Ebola virus haemorrhagic fever (EHF).

On 5 February, a joint investigation mission (MHP, WHO and CIRMF) was dispatched to Mbomo and Kéllé to verify the rumours of EHF and to collect samples for laboratory diagnosis. The blood samples obtained on

Flambée(s) de fièvre hémorragique à virus Ebola, République du Congo, janvier–avril 2003

Début décembre 2002, des villageois et des organisations non-gouvernementales de gestion de la faune déclaraient avoir trouvés un grand nombre d'animaux morts dans les forêts des districts de Kéllé et Mbomo, en particulier chez les primates non-humains (gorilles et chimpanzés) et les céphalophes (*Cephalophus* sp. ou petites antilopes de forêt). Fin décembre le Centre International de Recherche Médicale de Franceville (CIRMF) au Gabon confirmait que les mortalités de gorilles et de chimpanzés étaient bien dues au virus Ebola.

Devant le risque d'introduction du virus Ebola dans les populations humaines, via la consommation de viande de brousse, l'alerte fut donnée. Une mission d'information et de mobilisation sociale, comprenant des parlementaires, du personnel du niveau central du Ministère de la Santé et de la Population (MSP) et de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), fut dépêchée dans les districts de Mbomo et de Kéllé du 5 au 13 janvier afin de réactiver la surveillance épidémiologique et de renforcer les messages d'éducation sanitaire.

Le 28 janvier 2003, le personnel médical du Centre médical de Kéllé (district sanitaire de Kéllé, département de la Cuvette Ouest) notifiât une grappe de 10 décès aux autorités sanitaires régionales et au MSP qui alertait l'OMS. Les 10 personnes, appartenant à la même famille, étaient décédées en l'espace de 3 semaines et avaient présenté les symptômes suivants: fièvre élevée, diarrhée sanglante et vomissements. Les symptômes et la transmission intra-familiale de la maladie faisaient suspecter la fièvre hémorragique à virus Ebola (FHVE).

Le 5 février, une mission conjointe d'investigation (MSP, OMS et CIRMF) fut envoyée à Mbomo et à Kéllé pour vérifier les rumeurs de FHVE et collecter des échantillons pour le diagnostic de laboratoire. Les prélèvements de sang obtenus le

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION**
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ**
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 334.–

6.500 8.2003

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

12 February from five suspect cases hospitalized at Kéllé were sent to CIRMF for analysis. On 17 February CIRMF confirmed Ebola virus infection of the Zaire subtype in all five samples. The laboratory investigations included ELISA tests for IgG antibody and virus antigen, and the reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) to detect the viral genome.

The EHF epidemic was officially declared on 19 February 2003 by the Congolese Minister of Health and Population. This report describes both the control activities implemented in the affected areas to control the spread of the epidemic and the preliminary epidemiological findings.

Response to the epidemic

The response to the epidemic was organized by MHP and the Ministry of Defence, in liaison with WHO and its partners in the Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN). The international team deployed in the field for almost 4 months to control the epidemic comprised more than 25 individuals representing some 10 institutes or organizations.

In early February, WHO Headquarters and the Regional Office for Africa sent the subregional epidemic response team and an international team from GOARN to assist the national team with coordination and response activities, logistics, social mobilization, case management, implementation of control measures, epidemiological surveillance, and psychosocial support for the families affected. The arrival of the international teams enabled MHP and its other health-sector partners to develop a coherent strategy and to draw up a detailed plan of action to control the EHF epidemic.

During previous EHV epidemics, control activities in Gabon and the Republic of the Congo had to contend with a number of constraints connected with the community's rejection of control measures and refusal to accept the biological and medical model as an explanation for the disease. The lack of cooperation from the community in detecting and hospitalizing cases and reporting contacts emphasized the need to strengthen social mobilization activities at the start of EHF outbreaks. Consequently, and in contrast with previous EHF epidemics, control activities focused on: (i) social mobilization campaigns to encourage the adoption of practices capable of interrupting the spread of the disease within the community; (ii) more humane case management in the isolation units set up by the medical teams; (iii) transforming burials into genuine funeral ceremonies while ensuring the observance of safe methods of burial; (iv) surveillance (active case detection and daily monitoring of contacts throughout the maximum incubation period (21 days)).

All laboratory tests of suspected cases were carried out at CIRMF in Franceville (IgG test, viral antigen detection, and RT-PCR). Isolation units were established in Mbomo and Kéllé, and surveillance bases were set up in those districts.

Social mobilization

Since social mobilization and health education are the keys to successful epidemic control, three medical anthro-

12 février chez cinq cas suspects hospitalisés à Kéllé furent envoyés au CIRMF pour analyse. Le CIRMF confirma le 17 février l'infection à virus Ebola, espèce Zaïre, dans les cinq prélèvements. Les examens de laboratoire associaient la recherche des anticorps IgG par ELISA, celle de l'antigène viral par ELISA, ainsi que l'utilisation de la RT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*) et ce, afin de dépister le génome viral.

L'épidémie de fièvre hémorragique à virus Ebola était officiellement déclarée le 19 février 2003 par le ministère congolais de la santé publique et de la population. Le présent rapport décrit les activités de lutte déployées dans les zones affectées pour enrayer la propagation de l'épidémie et les premiers résultats épidémiologiques.

Riposte épidémique

La riposte à l'épidémie fut organisée par le ministère congolais de la santé publique et de la population et le ministère de la défense en liaison avec l'OMS et ses partenaires du Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN). L'équipe internationale qui a été déployée sur le terrain pendant près de 4 mois pour contrôler cette épidémie d'Ebola comptait plus de 25 personnes représentant environ 10 instituts ou organisations.

Début février, l'OMS Genève et le Bureau Régional pour l'Afrique envoyaient l'équipe sous-régionale de réponse aux épidémies et une équipe internationale du GOARN chargée d'aider l'équipe nationale dans les activités liées à la coordination de la réponse, de la logistique, de la mobilisation sociale, de la prise en charge des cas, de la mise en œuvre des mesures de contrôle, de la surveillance épidémiologique et de l'appui psychosocial des familles affectées. Avec l'arrivée des équipes internationales, le MSP et les autres partenaires du secteur de la santé développaient une stratégie cohérente et élaboraient un plan d'action détaillé pour contrôler l'épidémie de FHVE.

Lors des précédentes épidémies d'Ebola, les activités de lutte contre les épidémies de FHVE au Gabon et en République du Congo avaient dû faire face à plusieurs contraintes liées au refus par la communauté des mesures de contrôle et au rejet du modèle explicatif biomédical. Le manque de coopération de la communauté pour recenser et hospitaliser les cas et signaler les sujets contacts soulignait la nécessité de renforcer les activités de mobilisation sociale au début des flambées de FHVE. En conséquence, et contrairement aux précédentes épidémies de FHVE, les activités de lutte ont été axées sur (i) les campagnes de mobilisation sociale destinées à encourager l'adoption de pratiques propres à interrompre la propagation de la maladie dans la communauté, (ii) une humanisation de la prise en charge des cas dans les pavillons d'isolement créés par les équipes médicales, (iii) une transformation des enterrements en authentiques cérémonies funéraires tout en continuant à appliquer des méthodes d'inhumation sécurisées, (iv) et la surveillance (dépistage actif des cas et suivi journalier des contacts pendant la période maximale d'incubation – soit 21 jours).

Tous les examens de laboratoire des cas présumés ont été effectués par le CIRMF à Franceville (recherche d'IgG, détection d'antigène viral et RT-PCR). Des pavillons d'isolement ont été mis en place à Mbomo et à Kéllé et des bases de surveillance ont été établies dans ces districts.

Mobilisation sociale

Considérant que la mobilisation sociale et l'éducation sanitaire étaient les clefs du succès pour le contrôle de l'épidémie, trois an-

pologists were included in the GOARN field team. The medical anthropologist made a significant contribution to the success of social mobilization by persuading the community to accept the epidemic control measures and helping the medical teams to adapt the control measures to the local culture. They worked in close collaboration with the Congolese Red Cross, which was responsible for implementing many of the social mobilization activities. In both Mbomo and Kéllé, local Congolese Red Cross committees had been in place since June 2002 and were already prepared when the epidemic began. Red Cross volunteers, under the supervision of the international team, were involved in all the crucial phases of the response and contributed to social mobilization, epidemiological surveillance, and case management. They played a major role in controlling the epidemic.

Management of cases and fatalities

Efforts were made to provide more humane management for hospitalized cases. During the epidemics in 2002 in the Congo and Gabon, the victims' families and the public violently criticized the use of plastic sheeting to isolate the hospital and the different rooms in the isolation unit. Families accused the authorities of "putting up sheets to prevent us from seeing our relatives in hospital" and of "wanting to kill our relatives without us seeing". For these reasons, on this occasion, a picket fence was erected around the hospital to isolate it: families were able to see their relatives and the medical teams through the barrier. Such "transparency in respect of hospital activities" made it easier for families to accept the case management of patients in the isolation unit, while ensuring maximum protection for the medical team.

When patients refused to be treated in hospital, we developed, in collaboration with the Congolese Red Cross, a home-based case management strategy designed to reduce as far as possible the risk of transmission to members of the family. Although home-based case management remains a dangerous alternative solution, it should not be dismissed automatically at the risk of completely severing communication with the victims' families and driving the epidemic "underground".

When ritual was undermined by safety measures, we tried to restore meaning to burials, so that they were once again genuine funeral ceremonies during which the dead were acceptably and respectfully treated and, thus appeased, would not seek retribution from the living. During these safe burials, the medical team did not merely present formal and routine condolences to the families but was present as an expression of solidarity and respect for the deceased and their relatives. Once the people (the burial team and the family) and the contaminated premises had been disinfected, a health worker sprayed the hands and feet of all those who had attended the funeral ceremony, regardless of whether they had touched the dead person's body. This procedure, easily adopted, was satisfactory from both the traditional viewpoint, since it was assimilated into a ritual ablution marking the separation from the taint of mortality, and from the biomedical viewpoint, as it publicized the need for disinfection and the use of domestic bleach. In addition, a large part of the Congolese popu-

thropologues médicaux ont rejoint l'équipe du Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN) déjà sur le terrain. Ces anthropologues médicaux ont également contribué de manière importante au succès de la mobilisation sociale en aidant la communauté à accepter les mesures de contrôle de l'épidémie et en aidant les équipes médicales à adapter les moyens de lutte au contexte culturel local. Ils ont travaillé en étroite collaboration avec la Croix Rouge congolaise qui était responsable de la mise en place de nombreuses activités touchant à la mobilisation sociale. A Mbomo comme à Kéllé, il existait déjà des comités locaux de la Croix rouge congolaise qui étaient organisés depuis juin 2002, prêts quand l'épidémie a démarré. Les volontaires de la Croix Rouge congolaise, supervisés par l'équipe internationale, ont été impliqués dans toutes les étapes cruciales de la réponse, aidant à la mobilisation sociale, à la surveillance épidémiologique et à la prise en charge des cas. Ils ont joué un rôle majeur dans le contrôle de l'épidémie.

Prise en charge des cas et des décès

Des efforts ont été entrepris pour humaniser la prise en charge des cas à l'hôpital. Lors des épidémies de 2002 au Congo et au Gabon, la population et les familles des victimes avaient violemment critiqué l'utilisation des bâches en plastique pour isoler l'hôpital et les différentes chambres du pavillon d'isolement. Les familles déclaraient: «vous avez mis des bâches pour nous empêcher de voir nos parents dans l'hôpital», «vous voulez tuer nos parents sans que l'on ne vous voie». C'est pourquoi cette année une haie de piquets a été construite autour de l'hôpital pour l'isoler: les familles pouvaient voir les malades et les équipes médicales à travers la barrière. Cette «transparence des activités à l'hôpital», tout en maintenant des mesures de protection maximales pour l'équipe médicale, a permis aux familles de mieux accepter la prise en charge protégée des malades dans le pavillon d'isolement.

Pour les patients qui refusaient la prise en charge à l'hôpital, nous avons développé, en collaboration avec la Croix Rouge congolaise, une stratégie de prise en charge à domicile qui visait à diminuer le plus possible les risques de transmission aux membres de la famille. Bien que la prise en charge à domicile reste dangereuse, elle constitue un pis-aller qu'il ne faut pas automatiquement refuser au risque de couper toute communication avec les familles des victimes et de mettre l'épidémie en clandestinité.

Nous avons essayé de redonner du sens aux enterrements, détrutturés par les mesures sécuritaires, pour qu'ils deviennent d'authentiques cérémonies funéraires; ainsi, le mort, traité avec respect et donc apaisé, ne cherchera pas à se retourner contre les vivants. Au cours des enterrements sécurisés, l'équipe médicale, au-delà de la présentation formelle et systématique de ses condoléances aux familles, devait être présente afin d'affirmer sa solidarité et le respect des défunts et de leurs familles. Lors des funérailles, une fois la désinfection des personnes achevée (équipe funéraire, famille) et des espaces contaminés, un agent sanitaire pulvérisait les mains et les pieds de toutes les personnes venues assister à la cérémonie, même s'ils n'avaient pas touché au corps du défunt. Ce rituel, facilement adopté, était satisfaisant d'un point de vue traditionnel, car assimilé à une ablution rituelle permettant de se séparer de la souillure mortifère, et d'un point de vue biomédical, car vulgarisant l'emploi de l'eau de javel et de la désinfection. D'autre part, au Congo, une grande partie de la population pratique un «culte des morts» qui consiste, lorsque quelqu'un est décédé, à déposer des objets du défunt sur sa tombe pour éviter que celui-ci ne revienne les chercher à la mai-

lation practises the “cult of the dead” in which, after someone has died, objects belonging to the deceased are placed on their grave to ensure that they do not return home to fetch them and torment the family. Our previously recommended practice of burning the dead person's contaminated clothing violated this belief, and caused considerable distress for the relatives. On the advice of the anthropologists, we decided it was preferable to bury the “contaminated” objects with the deceased. With these adaptations to local usage and customs, the population felt that we had made it possible to hold perfectly acceptable and “dignified” funerals.

Surveillance

On 10 February, the national and international teams instituted a system of active surveillance of EHF in Mbomo and Kéllé districts. As in previous outbreaks,¹ four categories were employed for case notification: alert, suspect, probable, and laboratory-confirmed. However, surveillance activities encountered serious difficulties because of problems inherent in this classification: stigmatization of cases and contacts, the impossibility of directly gathering epidemiological information from victims' families, the approximate nature of the data, physical and verbal threats against staff responsible for monitoring or gathering data, and fear of “bloodsuckers” and of black magic. The epidemiological data collected were consequently incomplete. An analysis of the available data is presented in the next section.

Epidemiology

A case of EHF was defined as any probable or laboratory-confirmed case. The first, which was identified retrospectively, had fallen ill on 25 December 2002. Between 25 December and 22 April 2003, a total of 143 cases of EHF, 13 (9%) of which were laboratory confirmed, were reported in the Congo (*Fig. 1*). A total of 17 cases were identified in Mbomo district and 126 in Kéllé. One hundred and twenty-eight deaths were declared – a case-fatality rate of 89%. On average, the deaths occurred seven days after the appearance of symptoms; 70 cases (49%) occurred in women. The victims' ages ranged from 5 days to 80 years; 18 cases (12%) were aged under 15 years.

All the cases were epidemiologically linked to recognized chains of transmission. Epidemiological evidence was found of at least three independent introductions of Ebola virus into human communities during this epidemic, all of them related to a hunting episode. The first index case was probably infected during a hunt near Yembelangoye village on 21 December 2002, and the last index case was infected near Mvoula camp on 1 January 2003. The index cases had previously been in contact with non-human primates (gorillas) and other mammals (forest antelopes), either killed or found dead, before the emergence of the human disease.

During this epidemic, most secondary cases were related to intra-family transmission. All the cases observed in Mbomo district were linked to a case imported from Kéllé district. Three health care workers were infected: one at Entsiambi health centre and two at Kéllé health centre (Kéllé district); however, hospital transmission did not play an important role in the amplification of the epidemic.

son et ne tourmente la famille. La pratique de crémation recommandée précédemment voulait que les habits contaminés du défunt soient brûlés mais cela représentait une violation de ce culte et générait un stress considérable pour la famille. Sur les conseils des anthropologues nous avons donc préféré enterrer ces objets «contaminés» dans le cercueil avec le défunt. Cette adaptation de nos techniques en fonction des us et coutumes locaux a permis, selon la population, de pratiquer des funérailles «de grande qualité» qui étaient tout à fait acceptées.

Surveillance

Dès le 10 février, les équipes nationales et internationales avaient instauré un système de surveillance active de la FHVE dans les districts de Mbomo et de Kéllé. Comme lors des flambées précédentes,¹ on a utilisé quatre catégories pour la déclaration des cas: cas alerte, cas suspects, cas probables et cas confirmés en laboratoire. Mais les activités de la surveillance ont connu d'importantes difficultés en raison de problèmes intrinsèques: stigmatisation des cas et des sujets contacts, impossibilité de récolter directement l'information épidémiologique auprès des familles des victimes, recueil de données approximatif, menaces verbales et physiques à l'encontre des agents chargés du suivi ou de la récolte d'information, peur des «suceurs» de sang et de la magie noire. Cette situation a eu pour conséquence une récolte incomplète d'informations épidémiologiques. La section suivante présente une analyse des données disponibles.

Epidémiologie

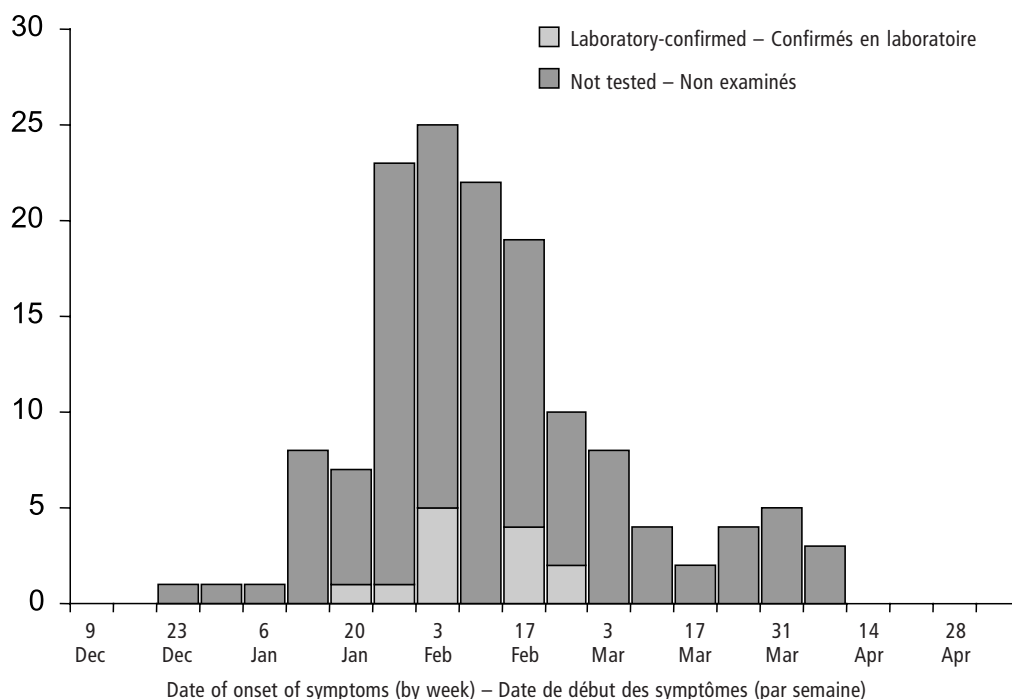
Tous les cas probables ou confirmés en laboratoire ont été considérés comme des cas de fièvre hémorragique Ebola. Le premier cas de FHVE, rétrospectivement identifié, était tombé malade le 25 décembre 2002. Entre le 25 décembre et le 22 avril 2003, un total de 143 cas de FHVE, dont 13 (9%) confirmés en laboratoire, ont été recensés au Congo (*Fig. 1*). On a enregistré 17 cas dans le district de Mbomo et 126 dans le district de Kéllé. Cent vingt-huit décès ont été déclarés soit un taux de létalité de 89%. Les décès sont survenus en moyenne 7 jours après l'apparition des symptômes; 70 cas (49%) sont survenus chez des femmes. Les personnes affectées étaient âgées de 5 jours à 80 ans; 18 cas (12%) avaient moins de 15 ans.

Tous les cas présentaient un lien épidémiologique avec des chaînes de transmission reconnues. On a recueilli des preuves épidémiologiques pour au moins trois introductions indépendantes du virus Ebola dans des communautés humaines au cours de cette épidémie, toutes en rapport avec une partie de chasse. Le premier cas index a probablement été infecté lors d'une partie de chasse près du village de Yembelangoye, le 21 décembre 2002, et le dernier cas index a été infecté près du campement de Mvoula le 1^{er} janvier 2003. Pour les cas index, le contact avec des primates non-humains (gorilles) et d'autres mammifères (des antilopes de forêt), tués ou trouvés morts, avaient précédé la maladie humaine.

Pendant cette épidémie, la majorité des cas secondaires a été infectée au cours d'un contact inter-humain, notamment lors de transmission intra-familiale. Tous les cas observés dans le district de Mbomo étaient liés à un cas importé du district de Kéllé. Trois personnes des services de santé ont été infectées: une au centre de santé d'Entsiambi et deux au centre de santé de Kéllé (district de Kéllé); mais la transmission nosocomiale n'a pas joué un rôle important dans l'amplification de l'épidémie.

Fig. 1. **Cases of Ebola haemorrhagic fever in the Congo meeting inclusion criteria, by date of onset of symptoms (estimated for 35 cases), December 2002 – April 2003 ($n = 143$ cases).**

Fig. 1. **Cas de fièvre hémorragique à virus Ebola au Congo, répondant aux critères d'inclusion, par date de début des symptômes (estimé pour 35 cas), de décembre 2002 à avril 2003 ($n=143$ cas).**



End of the epidemic

On 5 June 2003, 44 days after the death of the last registered case, the Minister of Health and Population of the Republic of the Congo officially declared the end of the EHF epidemic.

Editorial note

Under the aegis of WHO, the international team responsible for controlling the outbreak collaborated with the Congolese Red Cross, the Ministry of Health and Population, the Ministry of Defence, and the Ministry of Forestry. The team included partners from GOARN and brought together the International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies, Médecins Sans Frontières (Netherlands), the World Food Programme, and teams from the following countries: Belgium (Institute of Tropical Medicine, Antwerp), the Congo (Ecosystems of Central Africa, ECOFAC, Brazzaville), France (Centre National de la Recherche Scientifique, and Natural History Museum, Paris), Gabon (Centre International de Recherche Médicale, Franceville), Germany (Bernhard-Nocht Institut, Hamburg), the United Kingdom (London School of Hygiene and Tropical Medicine), and the United States (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, and Washington State University, Vancouver, WA). ■

Fin de l'épidémie

Le 5 juin 2003, 44 jours après le décès du dernier cas enregistré, le Ministre de la santé et de la population de la République du Congo a officiellement déclaré la fin de l'épidémie de fièvre hémorragique à virus Ebola.

Note de la rédaction

L'équipe internationale chargée de combattre la flambée a collaboré avec la Croix Rouge congolaise, le Ministère de la Santé et de la Population, le Ministère de la Défense et celui de l'Economie forestière du Congo, le tout sous l'égide de l'OMS. L'équipe internationale comprenait des partenaires du Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN) et réunissait la Fédération internationale des Sociétés de la Croix Rouge et du Croissant Rouge (FICR), Médecins Sans Frontières (Hollande), le Programme alimentaire mondial (PAM), et des équipes des pays suivants: Allemagne (Institut Bernhard-Nocht, Hambourg), Belgique (Institut de Médecine Tropicale, Anvers), Congo (Ecosystèmes Forestiers d'Afrique Centrale, ECOFAC, Brazzaville), Etats-Unis d'Amérique (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA et Washington State University, Vancouver, WA), France (Centre National de la Recherche Scientifique et Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris), Gabon (Centre international de Recherche médicale, Franceville), Royaume-Uni (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres). ■

Assays for neutralizing antibody to influenza viruses

Report of an informal scientific workshop, Dresden, 18–19 March 2003

Introduction

An international workshop on the application of assays for neutralizing antibodies to influenza viruses was held in Dresden, Germany, on 18–19 March 2003. The workshop was attended by experts from WHO collaborating centres on influenza, national influenza laboratories, regulatory authorities, academia, and vaccine manufacturers. Participants came from Australia, Europe, Japan, and the United States.

The objectives of the workshop were to exchange information on the methodology of assays currently in use for the detection and quantitation of influenza virus neutralizing (VN) antibodies, to review the available data on VN antibodies in human and animal sera following influenza infection and vaccination, to develop a consensus on the potential value of VN as a correlate of protective immunity, and to make progress with the standardization of assays.

Background

The workshop was planned as a follow-up to an earlier WHO-sponsored international symposium on "Laboratory Correlates of Immunity to Influenza" held in April 2002 in Bergen, Norway. The Bergen symposium concluded that it is important to extend the range of assays used in the study of immunity to influenza to complement the haemagglutination-inhibition (HI) test, used widely and often exclusively, and that increased attention should be given to assays with a functional relevance to protective immunity. Among the several assays considered were single-radial-haemolysis, neuraminidase-inhibition, ELISA, and tests of cellular immune responses. It was agreed that the highest priority should be given to gaining further information on VN tests and that progress be made on their standardization.

Current status of VN assays and data overview

At the outset of the workshop in Dresden, participants discussed the principles and mechanisms of virus neutralization. It was agreed that the possession of virus-specific antibody, capable of blocking both the attachment of virus to host cells and the post-attachment stages of virus replication, was of fundamental and direct relevance to protective immunity against influenza.

VN assays for influenza have been in use for at least the past 35 years. However, it is only comparatively recently that they have become generally available as a result of the application of modern virological techniques, including the availability of cell lines permitting the cultivation of influenza virus and of methods for the ready measurement of virus titres.

Several participants presented data on VN assays employing Madin–Darby canine kidney (MDCK) cells and human fibroblast cell lines as substrates. The results of VN

Méthodes de recherche applicables aux anticorps neutralisants dirigés contre les virus grippaux

Rapport d'un atelier scientifique informel, Dresde, 18-19 mars 2003

Introduction

Un atelier international sur l'utilisation des méthodes de recherche des anticorps neutralisants anti-virus de la grippe s'est tenu à Dresde en Allemagne, les 18 et 19 mars 2003. Les experts des centres collaborateurs OMS pour la grippe, des laboratoires nationaux de la grippe, des autorités de réglementation, des universités et des producteurs de vaccins venaient d'Australie, des Etats-Unis, d'Europe et du Japon.

L'atelier avait divers objectifs: échanger des informations concernant les méthodes actuellement utilisées pour la recherche qualitative et quantitative des anticorps neutralisants anti-virus de la grippe, réexaminer les données disponibles concernant les anticorps neutralisants présents dans le sérum de l'homme et de l'animal après infection et vaccination, obtenir un consensus sur l'intérêt possible des anticorps neutralisants comme marqueurs de l'immunité protectrice et améliorer la standardisation des méthodes.

Généralités

L'atelier fait suite à un symposium international tenu en avril 2002 à Bergen (Norvège) sous l'égide de l'OMS et concernant les marqueurs biologiques de l'immunité antigrippale. Deux conclusions se dégagent du symposium de Bergen; tout d'abord, la nécessité de diversifier les tests appliqués à l'étude de l'immunité antigrippale, pour compléter le test d'inhibition de l'hémagglutination (IH) très largement, et souvent exclusivement utilisé; ensuite, la nécessité d'accorder plus d'attention aux méthodes liées fonctionnellement à l'immunité protectrice. Parmi les tests examinés, on peut citer l'hémolyse radiale simple, l'inhibition de la neuraminidase, l'ELISA et divers tests de l'immunité cellulaire. Il est apparu à tous que le premier rang de priorité devait être donné à une meilleure connaissance des tests de neutralisation virale et que des efforts devaient être faits pour les standardiser.

Le point concernant les tests de neutralisation virale et les données disponibles

L'atelier de Dresde a commencé par une discussion sur les principes et les mécanismes de la neutralisation virale. Les participants ont estimé que la présence d'un anticorps spécifique capable de bloquer la fixation du virus à la cellule hôte et les événements de la réplication qui suivent la fixation jouent un rôle fondamental et direct dans l'immunité protectrice vis-à-vis du virus grippal.

Cela fait au moins 35 ans que la neutralisation virale est appliquée au virus grippal. Cependant, ces méthodes ne se sont généralisées que récemment, avec l'avènement de la virologie moderne, notamment grâce à l'arrivée de lignées cellulaires permettant la culture du virus grippal et de techniques permettant de mesurer facilement le titre du virus.

Plusieurs participants ont présenté des données concernant des tests de neutralisation virale employant comme substrat des lignées de cellules de rein de chien (MDCK : Madin–Darby canine kidney) et de fi-

assays of antibody available from seven laboratories were presented; the assays had been used to quantitate antibody responses to vaccination, to detect influenza infection as indicated by the rise in titre of specific antibodies, and to assess neutralizing antibody as a correlate of protective immunity. An important and consistent observation was that VN assays were substantially more sensitive than HI tests in detecting antibody to influenza. This was demonstrated in several laboratories for influenza A(H3N2), A(H1N1) and influenza B viruses. For influenza B viruses, HI tests were especially insensitive and VN assays offered considerable advantages.

The results of a dose-response study of inactivated H3N2 influenza vaccine in young adults were presented. VN assays detected post-vaccine antibody in 80% and 100% of recipients of the lowest and highest vaccine doses respectively; HI tests detected antibody in only 46% and 80% of recipients.

Several laboratories reported studies in which HI tests had failed to detect antibody to influenza A(H5) or (H9) viruses, of avian or human origin, following infection or vaccination. However, antibody was readily detected in VN assays. VN assays were also significantly more sensitive than HI tests for the detection of antibody responses following vaccination for influenza A(H2N2) viruses.

It was agreed that the predominant component of the immune response to influenza detected by VN assays was antibody to influenza haemagglutinin. However, participants presented evidence that antibody to the other major envelope antigen of the virus, the neuraminidase, can neutralize virus infectivity in the absence of antibody to haemagglutinin. The possibility that antibody to other antigens, such as the M2 protein, which is also present on the virus surface, might contribute to neutralization was also considered and requires further study.

It is known that adaptation to growth in eggs of influenza viruses present in clinical material is accompanied by selection of viruses that differ in some molecular and antigenic respects from viruses from the same source isolated in mammalian cells. Corresponding pairs of egg-adapted and mammalian cell-derived viruses are known to be readily distinguishable by their reactions in HI tests. Preliminary evidence indicates that, in VN tests with human sera, egg-adapted viruses are less well neutralized than the corresponding mammalian cell-derived counterparts.

One laboratory presented preliminary data allowing direct correlations to be made between antibody levels and susceptibility to infection in vaccinated subjects. It was found that 75% of individuals with VN antibody at titres equal to or less than 1:2 were infected, whereas only 6% of those with higher antibody titres – 1:12 or greater – were infected.

At present, it is not possible to establish a protective level of VN antibody that corresponds to the HI antibody level of 1:40 – a value accepted internationally as correlating with a 50% reduction in susceptibility. Establishment of such a correlation is essential.

broblastes humains. Sept laboratoires ont présentés les résultats de tests de neutralisation virale appliqués à la mesure de la réponse en anticorps après vaccination, à la recherche d'une infection grippale par l'augmentation du titre en anticorps spécifiques et au titrage des anticorps neutralisants utilisés comme indicateurs de l'immunité protectrice. La neutralisation virale apparaît constamment plus sensible que l'inhibition de l'hémagglutination pour la recherche des anticorps dirigés contre les virus grippaux. Cette observation importante a été mise en évidence pour les virus grippaux A(H3N2), A(H1N1) et B par plusieurs laboratoires. En ce qui concerne les virus grippaux B, l'inhibition de l'hémagglutination manque particulièrement de sensibilité et la neutralisation virale a des avantages considérables.

Les résultats d'une étude dose-réponse chez des jeunes adultes vaccinés par un virus grippal H3N2 inactivé ont été présentés et montrent que les anticorps suscités par les doses de vaccin les plus faibles et les plus élevées étaient décelés par neutralisation virale chez respectivement 80% et 100% des receveurs, contre respectivement 46% et 80% des receveurs avec l'inhibition de l'hémagglutination.

Plusieurs laboratoires ont fait état de travaux dans lesquels l'inhibition de l'hémagglutination n'a pas permis de déceler les anticorps dirigés contre les virus grippaux A(H5) et (H9), d'origine aviaire ou humaine, ni après infection, ni après vaccination. Ces anticorps étaient facilement mis en évidence par neutralisation virale. Après vaccination contre les virus grippaux A(H2N2), l'évaluation de la réponse en anticorps était nettement plus sensible avec la neutralisation virale qu'avec l'inhibition de l'hémagglutination.

On estime généralement que l'élément prédominant de la réponse immunitaire au virus grippal décelé par neutralisation virale est l'anticorps dirigé contre l'hémagglutinine virale. D'après les observations de certains participants, il semble cependant que l'anticorps dirigé contre la neuraminidase, l'autre antigène d'enveloppe majeure du virus, est capable de neutraliser l'infectiosité du virus en l'absence d'anticorps dirigé contre l'hémagglutinine. La possibilité que des anticorps dirigés contre d'autres antigènes, la protéine M2 également présente à la surface du virus par exemple, puissent participer à la neutralisation est également envisagée; un complément d'étude est nécessaire.

On sait que l'adaptation à la culture sur œuf des virus grippaux présents dans les prélèvements cliniques s'accompagne de la sélection de virus distincts au plan moléculaire et antigénique des virus de même origine isolés sur cellules de mammifère. Il est facile de distinguer par leur réaction en inhibition de l'hémagglutination les virus de même origine adaptés à la culture sur œuf et ceux obtenus sur cellules de mammifère. D'après les premières observations, la neutralisation virale au moyen de sérum humain neutralise moins bien les virus adaptés à la culture sur œuf que les virus correspondants cultivés sur cellules de mammifère.

Un laboratoire a présenté des données préliminaires permettant une corrélation directe entre le titre en anticorps et la sensibilité à l'infection chez des vaccinés. On observe en effet que 75% des sujets porteurs d'un titre en anticorps égal ou inférieur à 1:2 en neutralisation virale sont infectés, tandis que 12,6% seulement des sujets sont infectés quand le titre en anticorps est égal ou supérieur à 1.

Il n'est pas actuellement possible de définir un titre d'anticorps protecteur mesuré en neutralisation virale, correspondant au titre de 1:40 mesuré en inhibition de l'hémagglutination; ce dernier est internationalement reconnu comme corrélé à une diminution de 50% de la sensibilité. L'établissement d'une corrélation avec la neutralisation virale est nécessaire.

Participants agreed that VN assays, which provide greater sensitivity than HI tests for antibody detection, may be valuable for the antigenic characterization of influenza viruses for surveillance purposes and for selection of viruses for inclusion in vaccines. This was considered to be an important topic meriting further study. Furthermore, it was agreed that the findings with H5 and H9 viruses indicated the value of VN assays for use in trials of pandemic influenza vaccines, since HI tests had shown low sensitivity or had in some cases failed to detect antibody.

Assay methodology and future research objectives

Participants discussed the advantages and disadvantages of the various protocols and methods currently used for VN assays. It was agreed that the microtitration assays employing MDCK or human fibroblast cell lines were convenient and robust. However, it was essential to have further information as a basis for designing ideal assay formats, to identify factors that affect the outcome of the assays, and to achieve reproducibility of results within and between laboratories. The need for international collaborative research and continued exchange of information on VN assays was emphasized. Participants agreed that additional information was needed on several aspects of the performance of VN assay. These needs were discussed in relation to priorities for future research and development.

It was recommended that future studies should be conducted to examine:

- The contribution to virus neutralization of antibody to antigens other than haemagglutinin, particularly antibody to neuraminidase.
- The direct comparison of HI and VN assays for antigenic analysis and strain characterization of influenza virus using animal (e.g. ferret) and human sera. It was considered important to establish whether VN could complement HI tests as a sensitive method to detect antigenically variant influenza viruses of epidemiological significance.
- The role of serum complement in virus neutralization by antibody. One laboratory routinely added fresh animal serum to the assays to increase sensitivity.
- The significance of the passage history of the test influenza virus in the outcome of VN assays. Comparisons of influenza viruses adapted to growth in eggs with their counterparts isolated and grown in mammalian cells are particularly important.
- The correlation between VN and susceptibility to infection. Is VN a more sensitive and reliable predictor of protective immunity than HI?
- The value of VN assay results to complement HI tests as a laboratory "read-out" for the regulatory and clinical evaluation of influenza vaccines and in relation to vaccine research and development.

Les participants estiment que la neutralisation virale étant plus sensible pour la recherche des anticorps que l'inhibition de l'hémagglutination, elle pourrait servir pour la caractérisation antigénique des virus grippaux utilisés aux fins de surveillance et de sélection des virus devant être inclus dans les vaccins. Cette question a été considérée comme importante et méritant d'être examinée plus attentivement. En outre, les observations faites sur les virus H5 et H9 laissent entendre que la neutralisation virale pourrait être utile pour les essais vaccinaux contre la grippe pandémique car la recherche des anticorps par inhibition de l'hémagglutination manque de sensibilité, quand elle n'échoue pas.

Protocoles opératoires et objectifs de la recherche

Les participants ont examiné les avantages et les inconvénients des divers protocoles et méthodes employés actuellement dans les tests de neutralisation virale. Ils ont estimé que les microtitrages utilisant les lignées cellulaires MDCK ou les lignées de fibroblastes humains étaient des méthodes commodes et robustes. Il est cependant nécessaire d'obtenir plus d'informations, lesquelles pourront servir de base à la conception de méthodes idéales, à identifier les facteurs qui interviennent dans le résultat des tests, et à ce que les résultats soient reproductibles d'un laboratoire à l'autre et au sein même des laboratoires. La nécessité de mener les recherches en collaboration au plan international et d'échanger en permanence des informations sur les tests de neutralisation virale a été soulignée. D'après les participants, un complément d'information est nécessaire sur divers aspects de la réalisation des tests de neutralisation virale. Les besoins ont été discutés en relation avec les priorités de la recherche-développement future.

Des études sont recommandées pour examiner les points suivants:

- intervention dans la neutralisation virale d'anticorps dirigés contre des antigènes autres que l'hémagglutinine, notamment contre la neuraminidase;
- comparaison directe entre l'inhibition de l'hémagglutination et la neutralisation virale pour l'analyse antigénique et la caractérisation des souches de virus grippal au moyen de sérum animal (furet par exemple) et humain. Il est apparu essentiel de déterminer si la neutralisation virale est susceptible de compléter les réactions d'inhibition de l'hémagglutination en fournissant une méthode sensible de détection de variants antigéniques des virus grippaux importants au plan épidémiologique;
- rôle du complément sérique dans la neutralisation du virus par l'anticorps. L'un des laboratoires ajoute systématiquement du sérum animal frais pour augmenter la sensibilité;
- influence sur le résultat du test de neutralisation virale des repiquages antérieurs subis par le virus grippal utilisé dans le test. Il importe en particulier de comparer les virus grippaux adaptés à la culture sur œuf, avec les virus grippaux correspondants isolés et cultivés sur cellules de mammifère;
- corrélation entre la neutralisation virale et la sensibilité à l'infection. La question est de savoir si la neutralisation virale est un indicateur prédictif plus sensible et plus fiable de l'immunité protectrice que l'inhibition de l'hémagglutination;
- intérêt de la neutralisation virale comme complément de l'inhibition de l'hémagglutination donnant une «vue d'ensemble» des caractéristiques du virus, utilisable pour les besoins de la réglementation et de l'évaluation clinique concernant les vaccins antigrippaux, ainsi que pour la recherche et le développement sur les vaccins;

□ The use of VN in sero-epidemiological surveys of influenza.

Proposed international collaborative study of VN assays

VN assays are complex, involve multiple reagents, and involve a sequence of steps. Several experimental factors may influence the results, and these factors must be identified and controlled. Participants agreed that high priority should be given to the standardization of assays to secure the reproducibility of results, allowing mutual recognition of data between laboratories and the international pooling of information for public health and vaccination purposes. The need for international reference reagents for standardization purposes was foreseen – an area in which the coordinating role of WHO would be important. Recommendations for the design of an initial, international collaborative study of the variability of VN assays between laboratories were discussed and agreed. It was considered a high priority that collaborative studies be started as soon as possible.

Subsequent collaborative studies should include direct comparisons of HI and VN tests with panels of animal (e.g. ferret) antisera to examine the merits of each in studies of the antigenic characterization of the viruses. It was proposed that international collaborative studies should involve the WHO collaborating centres on influenza, regulatory authorities, and vaccine manufacturers, and that they should be conducted under the auspices of WHO.

Summary and conclusions

The workshop provided a valuable forum for the exchange of information on technical aspects of influenza VN assays and on antibody responses to influenza infection and vaccination detected by these assays. It was agreed that VN provides important data to complement those derived from HI tests. In particular, VN assays were found to be considerably more sensitive than HI tests in detecting antibody in human and animal sera following infection and vaccination. They were seen to have important potential applications in the development and evaluation of new influenza vaccines, for regulatory purposes in vaccine evaluation and registration, and as a correlate of protective immunity.

A critical observation from studies relevant to pandemic influenza was that VN assays allowed the measurement of antibodies to influenza A H5 and A H9 viruses, which are of potential pandemic significance, whereas HI tests failed to provide adequate sensitivity.

It was agreed that the value of VN assays in the antigenic analysis of influenza viruses for surveillance purposes and for selection of vaccine virus strains should be assessed.

The workshop concluded that an important next step in enabling VN assays to be used optimally for the benefit of public health and the prevention of influenza would be international collaborative studies, carried out under the auspices of WHO, to standardize the assays and identify international reference reagents. The outline protocol for an initial international collaborative study was discussed and agreed. ■

□ utilisation de la neutralisation virale dans les enquêtes séro-épidémiologiques sur la grippe.

Proposition d'étude internationale collective sur les tests de neutralisation virale

La neutralisation virale est complexe, met en jeu des réactifs multiples et comporte un certain nombre d'étapes ordonnées. Plusieurs facteurs expérimentaux peuvent influencer sur les résultats et doivent donc être identifiés et contrôlés. Les participants estiment qu'une priorité importante doit être donnée à la standardisation des tests pour garantir la reproductibilité des résultats, permettant ainsi aux laboratoires de valider mutuellement leurs données et de regrouper au plan international les informations servant la santé publique et la vaccination. Le besoin en réactifs internationaux de référence pour la standardisation est prévu, un domaine dans lequel l'OMS a un important rôle de coordination internationale à jouer. Les participants ont discuté et formulé des recommandations concernant le protocole d'une étude collective internationale préliminaire sur la variabilité des tests de neutralisation virale utilisés dans les laboratoires. Les participants ont estimé urgent de mettre en route dès que possible les études collectives.

Les études collectives ultérieures devront comparer directement l'inhibition de l'hémagglutination et la neutralisation virale en utilisant des batteries d'antisérums animaux (furet) pour déterminer l'utilité respective des deux méthodes dans la caractérisation antigénique des virus. Il a été proposé que les centres collaborateurs l'OMS pour la grippe, les autorités de réglementation et les fabricants de vaccins participent à ces études collectives internationales, sous l'égide de l'OMS.

Résumé et conclusions

Cet atelier a donné lieu à un échange intéressant d'informations sur les aspects techniques des tests de neutralisation des virus grippaux et sur la réponse en anticorps décelée par ces méthodes après infection et vaccination. On estime que la neutralisation virale apporte des données utiles qui complètent celles obtenues par inhibition de l'hémagglutination. En particulier, la neutralisation virale apparaît beaucoup plus sensible que l'inhibition de l'hémagglutination pour la recherche des anticorps dans le sérum humain et animal après infection et vaccination. La neutralisation virale semble avoir plusieurs applications possibles importantes: mise au point et évaluation de nouveaux vaccins antigrippaux, évaluation et homologation des vaccins pour la réglementation et détermination de l'immunité protectrice.

Une observation capitale découle des travaux sur la grippe pandémique, à savoir que la neutralisation virale a permis de titrer les anticorps dirigés contre les virus grippaux A H5 et A H9, lesquels pourraient jouer un rôle important dans les pandémies, alors que l'inhibition de l'hémagglutination n'est pas suffisamment sensible.

Il convient d'évaluer l'intérêt des tests de neutralisation virale dans l'analyse antigénique des virus grippaux utilisée pour la surveillance et la sélection des souches virales des vaccins.

La conclusion de l'atelier est que des tests de neutralisation virale le maximum de bénéfices, dans l'intérêt de la santé publique et de la prévention de la grippe, l'étape suivante était la réalisation d'études collectives internationales sous le patronage de l'OMS, en vue de standardiser les méthodes et d'identifier des réactifs internationaux de référence. Les grandes lignes d'un protocole d'étude préalable ont été discutées et ont été acceptées. ■

Meningococcal meningitis

Overview

Meningitis is an infection of the meninges, the thin lining that surrounds the brain and the spinal cord. Several different bacteria can cause meningitis and *Neisseria meningitidis* is one of the most important because of its potential to cause epidemics. Meningococcal disease was first described in 1805 when an outbreak swept through Geneva, Switzerland. The causative agent, *Neisseria meningitidis* (the meningococcus), was identified in 1887.

Twelve subtypes or serogroups of *N. meningitidis* have been identified and four (*N. meningitidis*, A, B, C and W135) are recognized to cause epidemics. The pathogenicity, immunogenicity, and epidemic capabilities differ according to the serogroup. Thus the identification of the serogroup responsible of a sporadic case is crucial for epidemic containment.

How is the disease transmitted

The bacteria are transmitted from person to person through droplets of respiratory or throat secretions. Close and prolonged contact (e.g. kissing, sneezing and coughing on someone, living in close quarters or dormitories (military recruits, students), sharing eating or drinking utensils, etc.) facilitate the spread of the disease. The average incubation period is 4 days, ranging between 2 and 10 days.

N. meningitidis only infects humans; there is no animal reservoir. The bacteria can be carried in the pharynx and sometimes, for reasons not fully known, overwhelm the body's defences allowing infection to spread through the bloodstream and to the brain. It is estimated that between 10 to 25% of the population carry *N. meningitidis* at any given time, but of course the carriage rate may be much higher in epidemic situations.

Features of the disease

The most common symptoms are stiff neck, high fever, sensitivity to light, confusion, headaches and vomiting. Even when the disease is diagnosed early and adequate therapy instituted, 5% to 10% of patients die, typically within 24-48 hours of onset of symptoms. Bacterial meningitis may result in brain damage, hearing loss, or learning disability in 10 to 20% of survivors. A less common but more severe (often fatal) form of meningococcal disease is meningococcal septicaemia which is characterized by a haemorrhagic rash and rapid circulatory collapse.

Diagnosis

The diagnosis of meningococcal meningitis is suspected by the clinical presentation and a lumbar puncture showing a purulent spinal fluid; sometimes the bacteria can be seen in microscopic examinations of the spinal fluid. The diagnosis is confirmed by growing the bacteria from specimens of spinal fluid or blood. More specialised laboratory tests are needed for the identification of the serogroups as well as for testing susceptibility to antibiotics.

Treatment

Meningococcal disease is potentially fatal and should always be viewed as a medical emergency. Admission to a hospital or health centre is necessary. Isolation of the patient is not necessary. Antimicrobial therapy must be commenced as soon as possible after the lumbar puncture has been carried out (if started before, it may be difficult to grow the bacteria from the spinal fluid and thus confirm the diagnosis).

A range of antibiotics may be used for treatment including penicillin, ampicillin, chloramphenicol, and ceftriaxone. Under epidemic conditions in Africa, oily chloramphenicol is the drug of choice in areas with limited health facilities because a single dose of this long-acting formulation has been shown to be effective.

Epidemiology of meningococcal meningitis: who is affected and where

Meningococcal meningitis occurs sporadically in small clusters throughout the world with seasonal variations and accounts for a variable proportion of endemic bacterial meningitis. In temperate regions the number of cases increases in winter and spring. Serogroups B and C together account for a large majority of cases in Europe and the Americas. Several local outbreaks due to *N. meningitidis* serogroup C have been reported in Canada and United States (1992-93) and in Spain (1995-97). For 10 years, the meningococcal

Méningite à méningocoques

Généralités

La méningite est une infection des méninges, les minces lames de tissu entourant le cerveau et la moelle épinière. Plusieurs bactéries sont responsables des méningites, mais *Neisseria meningitidis* est l'une des plus importantes parce qu'elle peut être à l'origine d'épidémies. La méningococcie a été décrite pour la première fois en 1805 à l'occasion d'une flambée qui a sévit à Genève (Suisse). L'agent responsable, à savoir *Neisseria meningitidis* (le méningocoque) a été identifié en 1887.

On a recensé 12 sous-types ou sérogroupes de *N. meningitidis*, dont 4 sont connus pour provoquer des épidémies (*N. meningitidis* A, B, C et W135). La pathogénicité, l'immunogénicité et le potentiel épidémique varient d'un séroroupe à l'autre et c'est pourquoi l'identification du séroroupe responsable d'un cas sporadique est capitale pour enrayer une éventuelle épidémie.

Mode de transmission de la maladie

La transmission bactérienne s'opère de personne à personne par les gouttelettes de sécrétions respiratoires ou pharyngées. Un contact étroit et prolongé (baiser, éternuement et toux, vie en collectivité (soldats, étudiants), mise en commun des couverts ou des verres, etc.) favorise la propagation de la maladie. La période d'incubation se situe entre 2 et 10 jours et est en moyenne de 4 jours.

N. meningitidis ne s'attaque qu'à l'homme; il n'y a pas de réservoir animal. Ces bactéries peuvent être présentes dans le pharynx et, pour des raisons pas encore complètement élucidées, submergent parfois les défenses de l'organisme, permettant ainsi à l'infection de se propager dans la circulation sanguine et d'atteindre le cerveau. On estime qu'entre 10 et 25% des gens sont porteurs de *N. meningitidis* en temps normal, mais bien évidemment le taux de portage peut être beaucoup plus important en cas d'épidémie.

Caractéristiques de la maladie

Les symptômes les plus fréquents sont les suivants: raideur de la nuque, fièvre élevée, photophobie, état confusionnel, céphalées et vomissements. Même lorsque l'on diagnostique la maladie très tôt et qu'un traitement approprié est institué, 5 à 10% des malades décèdent, habituellement dans les 24 à 48 heures suivant l'apparition des symptômes. La méningite bactérienne peut entraîner des lésions cérébrales, une surdité partielle ou des troubles de l'apprentissage chez 10 à 20% des survivants. La septicémie méningococcique est une forme plus rare mais plus grave (souvent mortelle) de méningococcie caractérisée par un rash hémorragique et un collapsus circulatoire rapide.

Diagnostic

Le tableau clinique et une ponction lombaire montrant un liquide céphalo-rachidien (LCR) purulent permettent de poser un diagnostic présumé de méningite à méningocoques; parfois, des bactéries sont visibles à l'examen microscopique du (LCR). Le diagnostic est confirmé par la mise en culture des prélèvements de (LCR) ou par des hémocultures. Des tests de laboratoire plus spécialisés sont nécessaires pour identifier les sérogroupes et établir des antibiogrammes.

Traitement

La méningococcie peut être mortelle et doit toujours être considérée comme une urgence médicale. L'admission à l'hôpital ou dans un centre de santé est nécessaire. Il est inutile d'isoler les malades. Le traitement antimicrobien doit être démarré dès que la ponction lombaire a été pratiquée (s'il est institué avant, il peut être difficile de cultiver les bactéries et donc de confirmer le diagnostic).

On peut utiliser toute une série d'antibiotiques pour le traitement, notamment la pénicilline, l'ampicilline, le chloramphénicol et la ceftriaxone. En Afrique, en cas d'épidémie, le chloramphénicol huileux est le médicament de choix dans les régions disposant d'un nombre limité de centres de santé, parce qu'on a montré qu'une dose unique de cette formulation à action prolongée était efficace.

Epidémiologie de la méningite à méningocoques : elle touche qui et où

La méningite à méningocoques apparaît sporadiquement dans le monde entier sous forme de petits groupes de cas, montre des variations saisonnières et représente une proportion variable des méningites bactériennes endémiques. Dans les régions tempérées, le nombre de cas augmente en hiver et au printemps. Les sérogroupes B et C représentent à eux deux la grande majorité des cas notifiés en Europe et dans les Amériques. Plusieurs flambées locales dues à *N. meningitidis* séroroupe C ont été signalées au Canada et aux Etats-Unis (1992-1993), ainsi qu'en Espagne (1995-1997). En 10 ans, l'activité

coccal meningitis activity has particularly increased in New Zealand where an average of 500 cases occurs every year. Most of these cases are now due to serogroup B.

Major African epidemics are associated with *N. meningitidis* serogroups A and C and serogroup A is usually the cause of meningococcal disease in Asia. Outside Africa, only Mongolia reported a large epidemic in the recent years (1994-95).

There is increasing evidence of serogroup W135 being associated with outbreaks of considerable size. In 2000 and 2001 several hundred pilgrims attending the Hajj in Saudi Arabia were infected with *N. meningitidis* W135. Then in 2002, W135 emerged in Burkina Faso, striking 13 000 people and killing 1500.

The African meningitis belt

The highest burden of meningococcal disease occurs in sub-Saharan Africa, which is known as the "Meningitis Belt", an area that stretches from Senegal in the west to Ethiopia in the east, with an estimated total population of 300 million people. This hyperendemic area is characterized by particular climate and social habits. During the dry season, between December and June, because of dust winds and upper respiratory tract infections due to cold nights, the local immunity of the pharynx is diminished increasing the risk of meningitis. At the same time, the transmission of *N. meningitidis* is favoured by overcrowded housing at family level and by large population displacements due to pilgrimages and traditional markets at regional level. This conjunction of factors explains the large epidemics which occur during this season in the meningitis belt area. Due to herd immunity (whereby transmission is blocked when a critical percentage of the population had been vaccinated, thus extending protection to the unvaccinated), these epidemics occur in a cyclic mode. *N. meningitidis* A, C and W135 are now the main serogroups involved in the meningococcal meningitis activity in Africa.

In major African epidemics, attack rates range from 100 to 800 per 100 000 population, but individual communities have reported rates as high as 1000 per 100 000. While in endemic disease the highest attack rates are observed in young children, during epidemics, older children, teenagers and young adults are also affected.

In 1996, Africa experienced the largest recorded outbreak of epidemic meningitis in history, with over 250 000 cases and 25 000 deaths registered. Between that crisis and 2002, 223 000 new cases of meningococcal meningitis were reported to WHO. The most affected countries have been Burkina Faso, Chad, Ethiopia and Niger; in 2002, the outbreaks occurring in Burkina Faso, Ethiopia and Niger accounted for about 65% of the total cases reported in the African continent. Furthermore, the meningitis belt appears to be extending further south. In 2002, the Great Lakes region was affected by outbreaks in villages and refugees camps which caused more than 2,200 cases, including 200 deaths.

Prevention

Several vaccines are available to prevent the disease. Polysaccharide vaccines, which have been available for over 30 years, exist against serogroups A, C, Y, W135 in various combinations. A monovalent conjugate vaccine against serogroup C, has recently been licensed in developed countries for use in children and adolescents. This vaccine is immunogenic, particularly for children under 2 years of age whereas polysaccharide vaccines are not. All these vaccines have been proven to be safe and effective with infrequent and mild side effects. The vaccines may not provide adequate protection for 10 to 14 days following injection.

Vaccination is used in the following circumstances:

Routine vaccination: Routine preventive mass vaccination has been attempted and its effect has been extensively debated. Saudi Arabia, for example, offers routine immunization of its entire population. Sudan and other countries routinely vaccinate school children. Preventive vaccination can be used to protect individuals at risk (e.g. travellers, military, pilgrims).

Protection of close contacts: When a sporadic case occurs, the close contacts need to be protected by a vaccine and chemoprophylaxis with antibiotics to cover the delay between vaccination and protection (see above). Antibiotics used for chemoprophylaxis are rifampicin, minocycline, spiramycin, ciprofloxacin and ceftriaxone.

Vaccination for epidemic control: In the African Meningitis Belt context, enhanced epidemiological surveillance and prompt case management with oily chloramphenicol are used to control the ep-

de la méningite à méningocoques a surtout progressé en Nouvelle-Zélande où il se produit en moyenne 500 cas par an. La plupart de ces cas sont aujourd'hui dus au séro groupe B.

Les grandes épidémies africaines sont associées aux sérogroupes A et C et en Asie, la méningococcie est habituellement due au séro groupe A. En dehors de l'Afrique, seule la Mongolie a signalé une grande épidémie ces dernières années (1994-1995).

Tout porte à croire que le séro groupe W135 est associé à des flambées d'une ampleur considérable. En 2000 et 2001, plusieurs centaines de personnes effectuant le pèlerinage du Hadj en Arabie saoudite ont été infectées par *N. meningitidis* W135. En 2002, le W135 est apparu au Burkina Faso, frappant 13 000 personnes, dont 1500 sont décédées.

La ceinture africaine de la méningite

La méningococcie frappe le plus lourdement l'Afrique subsaharienne, connue pour être la «ceinture de la méningite», une zone s'étendant du Sénégal à l'ouest jusqu'à l'Éthiopie, à l'est, dont la population totale estimée est de 300 millions d'habitants. Cette zone d'hyperendémie est caractérisée par un climat et des habitudes sociales particuliers. Au cours de la saison sèche, entre décembre et juin, à cause des vents chargés de poussières et des infections des voies respiratoires supérieures contractées à cause des nuits froides, l'immunité locale du pharynx est diminuée, augmentant ainsi le risque de méningite. Par ailleurs, la transmission de *N. meningitidis* est favorisée par un habitat familial surpeuplé et les grands déplacements de population engendrés par les pèlerinages et les marchés traditionnels régionaux. Cette conjunction de facteurs explique les grandes épidémies qui se produisent au cours de cette saison dans la ceinture de la méningite. Du fait de l'immunité collective (qui fait que la transmission est bloquée lorsqu'un pourcentage critique de la population a été vacciné, et que la protection est ainsi étendue aux personnes non vaccinées), ces épidémies se produisent sur un mode cyclique. *N. meningitidis* A, C et W135 constituent aujourd'hui les principaux sérogroupes impliqués dans l'activité de la méningite à méningocoques en Afrique.

Dans les grandes épidémies africaines, les taux d'atteinte se situent entre 100 et 800 pour 100 000 habitants, mais certaines communautés ont rapporté des taux pouvant atteindre 1000 pour 100 000. Tandis que, pour la forme endémique de la maladie, les taux d'atteinte les plus élevés s'observent chez le jeune enfant, au cours des épidémies, les enfants plus âgés, les adolescents et les jeunes adultes sont également touchés.

En 1996, l'Afrique a été frappée par la flambée de méningite épidémique la plus importante jamais enregistrée, avec plus de 250 000 cas et 25 000 décès. Entre cette épidémie et 2002, 223 000 nouveaux cas de méningite à méningocoques ont été notifiés à l'OMS. Les pays les plus touchés ont été le Burkina Faso, le Tchad, l'Éthiopie et le Niger; en 2002, les flambées survenues au Burkina Faso, en Éthiopie et au Niger ont été responsables de près de 65% du total des cas notifiés sur le continent africain. De plus, la ceinture de la méningite semble s'étendre vers le sud. En 2002, la région des Grands Lacs a été touchée par des flambées survenues dans des villages et des camps de réfugiés et ayant provoqué plus de 2200 cas, dont 200 décès.

Prévention

On dispose de plusieurs vaccins pour prévenir cette maladie. Les vaccins polysaccharidiques, qui sont disponibles depuis plus de 30 ans, existent sous forme de diverses associations contre les sérogroupes A, C, Y, W135. Un vaccin conjugué monovalent contre le séro groupe C a récemment été homologué dans les pays développés pour les enfants et les adolescents. Ce vaccin est immunogène, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans, alors que les vaccins polysaccharidiques ne le sont pas. Tous ces vaccins se sont avérés sûrs et efficaces et n'ont que des effets secondaires rares et bénins. Ils ne confèrent pas une protection suffisante dans les 10 à 14 jours suivant l'injection.

La vaccination est employée dans les situations suivantes:

Vaccination systématique: La vaccination de masse préventive systématique a été essayée et ses effets ont été abondamment discutés. L'Arabie saoudite, par exemple, offre une vaccination systématique à l'ensemble de sa population. Le Soudan et d'autres pays vaccinent systématiquement les enfants d'âge scolaire. La vaccination préventive peut être utilisée pour protéger les sujets à risque (par exemple voyageurs, militaires, pèlerins).

Protection des proches: Lorsqu'un cas sporadique se produit, les proches doivent être protégés par un vaccin et une chimioprophylaxie antibiotique afin de couvrir le laps de temps s'écoulant entre la vaccination et la protection (voir ci-dessus). Les antibiotiques utilisés à titre prophylactique sont la rifampicine, la minocycline, la spiramycine, la ciprofloxacine et la ceftriaxone.

Vaccination en cas d'épidémie: Dans la ceinture africaine de la méningite, on fait appel à une surveillance épidémiologique renforcée et à une prise en charge rapide des cas au moyen du chloramphénicol huileux pour lutter con-

idemics. Routine immunization is not possible with the current available vaccines as the polysaccharide vaccines provide protection for only three to five years and cannot be used in children under 2 years of age because they lack the ability to develop antibodies. Furthermore, even large scale coverage with current vaccines does not provide sufficient "herd immunity". Consequently, the current WHO recommendation for outbreak control is to mass vaccinate every district that is in an epidemic phase, as well as those contiguous districts that are in alert phase. It is estimated that a mass immunization campaign, promptly implemented, can avoid 70 % of cases.

Emergence of W135: Bivalent AC vaccine is commonly used in Africa but the emergence of *N. meningitidis* W135 as an epidemic strain involves revising this control strategy. A tetravalent ACYW135 polysaccharide vaccine exists but its high price and limited availability restricts its use in the African context. In 2003, WHO reached an agreement with a manufacturer to produce an affordable polysaccharide vaccine for Africa which would protect against A, C and W135 strains.

WHO's strategy

WHO promotes a two-pronged strategy which involves epidemic preparedness and epidemic response. Preparedness focuses on surveillance, from case detection and investigation and laboratory confirmation. This implies strengthening of surveillance and laboratory capacity for early detection of epidemics, the establishment of national and sub-regional stocks of vaccine, and the development or updating of national plans for epidemic management (including preparedness, contingency and response). WHO regularly provides technical support in the field, in the countries facing epidemics.

Following large outbreaks in Africa in 1995-96, WHO was instrumental in establishing the International Coordinating Group (ICG) on Vaccine Provision for Epidemic Meningitis Control to ensure rapid and equal access to vaccines, injection material and oily chloramphenicol, as well as for their adequate use when the stocks are limited. The ICG is composed of partners from the UN, including WHO, nongovernmental organizations, technical partners and the private sector.

WHO is committed to eliminating meningococcal disease as a public health problem and ensuring control of sporadic cases through routine health services in the shortest possible time. The only way to reach this goal will be with an improved vaccine. WHO supports the development of such a vaccine.

Travellers' health information¹

Travellers to areas affected by meningococcal outbreaks are advised to be vaccinated. For pilgrims to the Hajj and Ramadan Umrah, Saudi Arabia requires visitors obtain a tetravalent vaccine (against A, C, Y, W135) at least ten days prior to their arrival in the country. ■

¹ International Travel and Health 2003, ISBN 92 4 258028 7, WHO order No. 1180002.

tre les épidémies. La vaccination systématique n'est pas possible avec les vaccins dont on dispose actuellement, car les vaccins polysaccharidiques ne confèrent une protection que chez les enfants âgés de 3 à 5 ans et ne peuvent être utilisés chez ceux de moins de 2 ans, qui ne peuvent fabriquer des anticorps. En outre, même avec une couverture à grande échelle par les vaccins actuels, on ne parvient pas à obtenir une «immunité collective» suffisante. C'est pourquoi, la recommandation actuelle de l'OMS pour lutter contre les flambées est de procéder à une vaccination de masse dans tous les districts en phase épidémique, ainsi que dans les districts voisins qui sont en phase d'alerte. On estime qu'une campagne de vaccination de masse mise en œuvre rapidement permet d'éviter 70% des cas.

Emergence du W135: Le vaccin bivalent AC est communément utilisé en Afrique, mais l'émergence de *N. meningitidis* W135 en tant que souche épidémique implique que l'on révisé cette stratégie de lutte. Il existe un vaccin polysaccharidique tétavalent ACYW135, mais son prix élevé et sa disponibilité limitée restreignent son usage dans le contexte africain. En 2003, l'OMS est parvenue à un accord avec un fabricant qui s'est engagé à produire un vaccin polysaccharidique d'un prix abordable destiné à l'Afrique, vaccin qui conférerait une protection contre les souches A, C et W135.

Stratégie de l'OMS

L'OMS met en avant une stratégie s'articulant autour de deux axes : la préparation aux épidémies et la riposte aux épidémies. La préparation se concentre sur la surveillance, depuis le dépistage des cas et leur étude jusqu'à la confirmation au laboratoire. Cela suppose de renforcer les moyens de surveillance et les capacités d'analyse des laboratoires afin de détecter précocement les épidémies, de mettre en place des stocks nationaux et régionaux de vaccins et d'élaborer des plans nationaux de gestion des épidémies, ou de les mettre à jour (y compris la préparation, l'urgence et la riposte). L'OMS fournit régulièrement un appui technique sur le terrain dans les pays faisant face à des épidémies.

A la suite des grandes flambées survenues en Afrique en 1995-1996, l'OMS a joué un rôle important dans la mise en place du Groupe international de Coordination (GIC) sur l'Approvisionnement en Vaccin antiméningococcique, afin de veiller à ce que l'accès aux vaccins, au matériel d'injection et au chloramphénicol huileux soit rapide et équitable et à ce que ces derniers soient utilisés à bon escient lorsque les stocks sont limités. Le GIC est constitué de représentants d'institutions des Nations Unies, notamment de l'OMS, d'organisations non gouvernementales, de partenaires techniques et du secteur privé.

L'OMS s'est engagée à éliminer la méningococcie en tant que problème de santé publique et à veiller à ce que les services de santé habituels luttent contre les cas sporadiques le plus rapidement possible. Seul un vaccin amélioré permettra d'atteindre cet objectif. L'OMS appuie la mise au point d'un tel vaccin.

Information sanitaire destinée aux voyageurs¹

Il est conseillé aux voyageurs se rendant dans des régions touchées par des flambées de méningococcie d'être vaccinés. Concernant les pèlerinages du Hadj et de l'Umrah, l'Arabie saoudite exige des visiteurs qu'ils se fassent vacciner par un vaccin tétavalent (A, C, Y, W135) au moins 10 jours avant leur arrivée dans le pays. ■

¹ Voyages internationaux et santé 2003, ISBN 92 4 158027 5, WHO order No. 1180002.

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

Notifications of diseases received from 8 to 14 August 2003 / Notifications de maladies reçues du 8 au 14 août 2003

Cholera / Choléra

	Cases / Deaths Cas / Décès	
Africa / Afrique		
Burkina Faso / Burkina Faso	1.I-27.VII	
.....	1	0
Democratic Republic of the Congo / République démocratique du Congo	7.VII-3.VIII	
.....	821	83
Ghana	1.I-31.VII	
.....	122	0
Guinea / Guinée	29-30.VII	
.....	1	
Liberia / Libéria	6-16.VII	
.....	700	0

Americas / Amériques

	Cases / Deaths Cas / Décès	
Americas / Amériques		
United States of America / Etats-Unis d'Amérique	2-11.VI	
.....	1(i)	
Asia / Asie		
China / Chine	17-30.VII	
.....	13	0
Hong Kong Special Administrative Region of China / Hong Kong, région administrative spéciale de la Chine	10-10.VII	
.....	1	0
India / Inde	23.III-25.V	
.....	60	0
Singapore / Singapour	25-25.VI	
.....	64	0

Imported case / Cas importé = (i)

Plague / Peste

	Cases / Deaths Cas / Décès	
Africa / Afrique		
Mongolia / Mongolie	6.VIII	
.....	1	0

Yellow Fever / Fièvre jaune

	Cases / Deaths Cas / Décès	
Americas / Amériques		
Bolivia / Bolivie	6.VIII	
.....	6	4
Brazil / Brésil	6.VIII	
.....	62	23
Colombia / Colombie	6.VIII	
.....	76	34
Peru / Pérou	6.VIII	
.....	9	5
Venezuela	6.VIII	
.....	7	4