

► Actuellement, en mai 2002, cette souche de SARM Z-252 a été identifiée dans 17 hôpitaux au moins (en 14 lieux différents), dans tous les Pays-Bas. Le nombre d'isolats par hôpital varie de 1 à plus de 150. Le RIVM a reçu presque 300 souches Z-252 au total, entre juin 2001 et mai 2002.

L'analyse moléculaire par électrophorèse en champ pulsé (PFGE) a montré que cette souche de SARM possède une seule empreinte génétique d'ADN («cluster 16»), ce qui a été confirmé par d'autres techniques moléculaires (AFLP et MLST). Plus de 95% de ces souches étaient résistantes à la ciprofloxacine. Nous suggérons que les souches présentant une hétérorésistance à l'oxacilline combinée à une résistance à la ciprofloxacine soient soumises à des analyses supplémentaires (PCR *MecA* ou test PBP2a). Les données préliminaires indiquent que cette souche de SARM est souvent sensible aux antibiotiques les plus courants. L'hétérorésistance à l'oxacilline pourrait être un reflet de l'utilisation restrictive des antibiotiques aux Pays-Bas.

Le but de cet article est d'alerter les autres pays sur les conséquences possibles d'une interprétation erronée d'isolats de SARM présentant une résistance réduite à l'oxacilline. Depuis 1991, quelques pays européens (France, Allemagne) ont identifié de nouvelles souches de SARM épidémiques caractérisées par la ré-émergence inopinée d'une forme phénotypique hétérogène de résistance à la méthicilline. ■

► At present (May 2002) this Z-252 MRSA strain has been observed in at least 17 hospitals (in 14 different places) throughout the Netherlands. The number of isolates per hospital varied from 1 to more than 150. The total number of Z-252 strains received at RIVM from June 2001–May 2002 was almost 300.

Molecular analysis by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) revealed this MRSA strain has a unique DNA fingerprint pattern ('cluster 16'), which was confirmed by other molecular techniques (AFLP and MLST). Over 95% of these strains were ciprofloxacin-resistant. It is proposed that *S. aureus* strains with heteroresistance to oxacillin in combination with ciprofloxacin-resistance should be subjected to further testing (*MecA* PCR or PBP2a test). Preliminary data indicate that this MRSA strain is often susceptible to common antibiotics. The heteroresistance to oxacillin might be a reflection of the restrictive use of antibiotics in the Netherlands.

This publication is intended to alert other countries for the possible consequences of misinterpreting MRSA isolates with reduced resistance to oxacillin. Since 1991, new epidemic MRSA strains characterized by the unexpected reappearance of heterogeneous phenotypic expression of resistance to methicillin have been reported in some European countries (France, Germany). ■

RAPPORT D'INVESTIGATION

Campagne de vaccination suite à l'augmentation de l'incidence de l'infection à méningocoque du séro-groupe C dans le département du Puy-de-Dôme (France)

D. Lévy-Bruhl¹, A. Perrocheau¹, M. Mora², M.-K. Taha³, S. Dromell-Chabrier⁴, J. Beytout⁵, I. Quatresous⁶

¹ Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France

² Direction Départementale de l'Action Sanitaire et Sociale du Puy-de-Dôme, France

³ Centre National de Référence des Méningocoques, France

⁴ Centre Régional de Pharmacovigilance, France

⁵ Centre hospitalo-universitaire de Clermont-Ferrand, France

⁶ Ministère de la Santé, Paris, France

Dans le département français du Puy-de-Dôme, 17 cas d'infections invasives à méningocoque C ont été déclarés entre mars 2001 et la première semaine de janvier 2002. Sur les 15 cas confirmés, 11 (73%) étaient du séro-groupe C, 2 cas (13%) du séro-groupe B et 2 n'ont pu être identifiés. L'augmentation rapide des cas sur une période de faible endémicité dans le reste du territoire, et leur sévérité (léthalité 27%, purpura fulminans 64%) ont conduit les autorités sanitaires à mener une campagne de vaccination ciblant les enfants et les jeunes adultes de 2 mois à 20 ans résidant dans une partie limitée du département. Environ 80 000 personnes ont été vaccinées entre le 16 janvier et le 9 février 2002. Sur les 1390 effets secondaires notifiés, plus de la moitié était des migraines ou des vertiges. A la mi-mars, aucun nouveau cas de méningite n'a été déclaré depuis le 6 janvier 2002.

En France, la surveillance de l'épidémiologie des infections invasives à méningocoque (IMM) est principalement basée sur la déclaration obligatoire des cas. Jusqu'en 2001, seuls les cas confirmés par culture ou par détection d'antigènes solubles étaient inclus dans la définition des cas à déclarer. Une nouvelle définition de cas incluant les cas confirmés cliniquement ne sera mise en place qu'au cours de l'année 2002. En 1995, l'incidence avait atteint un taux record, le plus faible depuis 1945 (0,6/100 000 habitants) puis a augmenté régulièrement

OUTBREAK REPORT

Vaccination campaign following an increase in incidence of serogroup C meningococcal diseases in the department of Puy-de-Dôme (France)

D. Lévy-Bruhl¹, A. Perrocheau¹, M. Mora², M.-K. Taha³, S. Dromell-Chabrier⁴, J. Beytout⁵, I. Quatresous⁶

¹ Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France

² Direction Départementale de l'Action Sanitaire et Sociale du Puy-de-Dôme, France

³ Centre National de Référence des Méningocoques, France

⁴ Centre Régional de Pharmacovigilance, France

⁵ Centre hospitalo-universitaire de Clermont-Ferrand, France

⁶ Ministère de la Santé, Paris, France

In the department of Puy-de-Dôme, France, 17 cases of invasive meningococcal disease C were notified between March 2001 and the first week of 2002. Among the 15 confirmed cases, 11 (73%) were serogroup C, 2 (13%) serogroup B, and 2 could not be identified. The rapid increase in the number of cases in a period of low endemicity for the rest of the country and the severity of the disease (case fatality ratio 27%, purpura fulminans 64%) led the health authorities to initiate a vaccination campaign targeting children and young adults from 2 months up to 20 years living in a limited area of the department. Around 80 000 people were immunised between 16/01/02 and 09/02/02. More than half of the 1390 immediate side effects were headache and dizziness. As of mid-March, no further case of meningococcal disease has been notified since 6 January.

Surveillance of the epidemiology of invasive meningococcal diseases in France relies mainly on mandatory notification of cases. Up to 2001, only culture or soluble antigen confirmed cases were included in the definition of cases to be notified, and a new case definition, which includes clinically confirmed cases, will only be implemented during 2002. In 1995, the incidence reached a record low level since 1945 (0.6/100 000 inhabitants),

à 0,8 /100 000 habitants en 2000 (1). La même année, l'incidence moyenne des cas confirmés par culture dans les 15 pays de l'Union européenne s'élevait à 1,3 (2). Entre 1995–2000, la proportion du séro-groupe C en France est restée stable, variant de 17% à 22% (3). L'exhaustivité des déclarations obligatoires a été évaluée à 67% en 1999 par l'analyse de capture-recapture, d'après les données du Centre national de référence et d'un réseau de laboratoires hospitaliers.

Dans le département du Puy-de-Dôme, situé au centre de la France, avec une population d'environ 600 000 habitants, 17 cas d'infection à méningocoque (IM) ont été déclarés aux autorités sanitaires entre mars 2001 et la première semaine de 2002 (figure 1). Parmi les 15 cas confirmés, 11 appartenaient au séro-groupe C (73%), deux au séro-groupe B (13%) et deux séro-groupe n'ont pu être identifiés. La distribution mensuelle des cas apparaît dans la figure 2. Le taux d'incidence pour l'IM de séro-groupe C (IMC) s'élevait à 1,7 cas/100 000 habitants dans une étude limitée à l'année 2001, comparé à 0,3/100 000 à l'échelle nationale. La proportion de l'IMC était de 71% (10/14) comparée à 35% au niveau national ($p < 0,01$). Du 1^{er} janvier 2001 au 10 janvier 2002, 64% (7/11) des cas ont présenté un purpura fulminans (PF) et 27% (3/11) sont décédés. Dans le reste de la France, durant la même période, le purpura fulminans a été recensé dans 27% des cas ($p = 0,03$), avec un taux de mortalité de 15% ($p = 0,55$). Sept cas sont survenus dans le chef-lieu du département, Clermont-Ferrand (taux d'incidence : 5,1/ 100 000). Parmi les 11 cas de IMC, six cas et deux décès sont survenus entre novembre 2001 et la première semaine de janvier 2002. La distribution des patients par groupe d'âge ne différait pas de celle observée au niveau national ($p=0,45$), avec six cas sur 11 (55%) chez des enfants de moins de cinq ans. Un cas avait plus de 20 ans (24 ans), mais il étudiait dans un lycée professionnel situé dans une école secondaire. La situation épidémiologique dans le reste du département et dans les départements avoisinants était comparable à celle de tout le pays. Deux groupes distincts de *Neisseria meningitidis* C ont été identifiés par le Centre national de référence par empreintes génétiques d'ADN multi-loci réalisées sur neuf souches. Un des groupes (cinq souches) appartenait au complexe clonal ET-37, connu pour inclure des souches épidémiques, et a été responsable des décès de trois cas de IMC. L'étude des similarités entre ces deux groupes par génotypage est en cours d'investigation. En conclusion, par rapport aux autres départements, la situation du Puy-de-Dôme semble unique, aussi bien pour le taux d'incidence de l'IMC que pour la sévérité des cas. L'augmentation rapide du nombre de cas en période de faible endémie pour le reste du pays, et avant les pics annuels saisonniers de la grippe et d'infections à méningocoque, était également une source d'inquiétude.

Cette analyse a conduit l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) à recommander une campagne de vaccination locale, ciblant les enfants et les jeunes adultes, de deux mois à 20 ans, résidant ou étudiant dans une zone limitée du département, géographiquement définie comme celle comprenant tous les cas de IMC déclarés depuis mars 2001. L'inclusion des nourrissons dans la population cible a été possible grâce à la commercialisation simultanée du nouveau vaccin conjugué antiméningococcique C (Meningitec®). Cette proposition a été approuvée par le Comité technique des vaccinations le 11 janvier 2002, et a été ➤

and has since increased steadily up to 0.8/100 000 inhabitants in 2000 (1). In that same year, the average incidence of culture confirmed cases in the 15 European Union countries was 1.3 (2). Between 1995 and 2000, the proportion of C serogroup in France remained fairly constant, varying from 17% to 22% (3). The completeness of mandatory notification was estimated in 1999 at 67% through capture-recapture analysis based on data from the National Reference Centre and from a network of hospital laboratories.

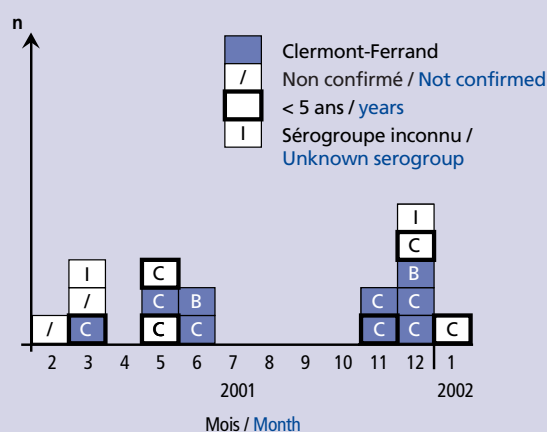
In the department of Puy-de-Dôme, located in central France with a population of around 600 000 inhabitants, 17 cases of meningococcal disease (MD) were notified to health authorities between March 2001 and the first week of 2002 (figure 1). Among the 15 confirmed cases, 11 were serogroup C (73%), two serogroup B (13%) and two serogroups could not be identified. Monthly distribution of cases is shown in figure 2. The incidence rate for MD serogroup C (CMD), in an analysis restricted to 2001, was 1.7 cases/100 000 inhabitants compared with 0.3/100 000 at national level; the proportion of CMD was 71% (10/14) compared with 35% at national level ($p < 0,01$). From 1 January 2001 to 10 January 2002, 64% (7/11) of the cases presented with purpura fulminans (PF) and 27% (3/11) died. In the same period in the rest of France, purpura fulminans was recorded for 27% of cases ($p = 0,03$), and the case-fatality ratio was 15% ($p = 0,55$). Seven cases occurred in the departmental capital, Clermont-Ferrand (incidence rate:

5.1/ 100 000). Among the 11 CMD cases, six cases and two deaths occurred between November 2001 and the first week of January 2002. The distribution of the patients by age group did not differ from the one observed at national level ($p=0,45$), with six out of 11 cases (55%) in children below five years of age. One case was in a patient over 20 years of age (24 years) who was, however, studying in a professional school that was located within a secondary school. The epidemiological situation in the rest of the department, and in the neighbouring departments, was comparable to the situation in the country as a whole. Two different groups of type C *Neisseria meningitidis* were identified by the National Reference Centre through multi-loci DNA fingerprinting performed on nine strains. One of the groups (5 strains) belonged to the ET-37 clonal complex, known to include epidemic strains, and was responsible for the deaths of the 3 CMD cases. Similarity of the 2 groups is still under investigation through further genotyping. In conclusion, when compared with other departments, the situation of the Puy-de-Dôme department appeared unique, in regard to both incidence rate for CMD, and severity of the cases. The rapid increase in the number of cases during a period of low endemicity for the rest of the country, and before the annual seasonal peaks for both influenza and meningococcal diseases, was a further subject of concern.

This analysis led the National Institute for Public Health Surveillance (InVS) to recommend a local vaccination campaign targeting children from 2 months up to 20 years living or studying in a limited area of the department, defined as the geographical area including all the CMD cases reported since March 2001. The inclusion of infants in the target population was made possible by the simultaneous licensing of one of the newly developed meningococcal C ➤

Figure 1

Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque déclarés par mois en 2001-2002 selon l'âge, le lieu de résidence, le séro-groupe et le statut de confirmation, Puy-de-Dôme, France / Number of invasive meningococcal disease cases notified per month in 2001-2002 according to age, place of residence, serogroup and confirmation status, Puy-de-Dôme, France



► avaluée le même jour par le Ministère de la Santé. La vaccination a également été recommandée pour les jeunes adultes de 20–24 ans résidant dans la même zone, s'ils vivent en internats ou en collectivité, ou s'ils travaillent avec des enfants. Les enfants entrant dans le département pour une période limitée (séjour individuel ou collectif d'au moins un mois) étaient également ciblés. Les considérations sur l'efficacité, l'impact probable sur le portage de la bactérie, et la simplification de la logistique et des messages ont conduit à choisir le vaccin conjugué anti-méningococcique au lieu du vaccin polysaccharidique, pour toute la population cible estimée à environ 100 000 personnes. Les activités de vaccination gratuite ont commencé le 16 janvier dans les écoles, les services pédiatriques ou les centres de vaccination, et dans les cabinets médicaux. La vaccination dans les écoles a cessé le 9 février, date à laquelle les écoles ont fermé pour les vacances. La campagne s'est terminée le 9 mars. Près de 80 000 enfants ou adolescents ont été vaccinés, dont 63 000 par le secteur public. Des procédures actives de pharmacovigilance mises en place pour la campagne n'ont pas identifié d'effets secondaires graves. Des 1390 cas d'effets secondaires immédiats déclarés par le secteur public, plus de la moitié étaient des migraines et des vertiges. A la mi-mars, aucun cas supplémentaire d'infection à méningocoque n'avait été déclaré dans le département depuis le 6 janvier. ■

► conjugate vaccine (Meningitec®). This proposal was approved by the French Technical Committee on Immunisation on 11 January 2002, and endorsed by the Minister of Health on the same day. Vaccination was also recommended for 20-24 year olds in the same area, if living in student dormitories or closed communities, or working with children. Children entering the department under certain circumstances were also targeted (collective stay or stay of at least one month). Considerations of effectiveness, likely impact on carriage of the bacteria and simplification of logistics and messages led to the use of the conjugate meningococcal vaccine, rather than the polysaccharide one, for the whole target population, estimated at close to 100 000 people. Vaccination activities began on 16 January. Vaccination was offered free of charge to the target population through school, child health or vaccination clinics and private practices. School-based vaccination ended on 9 February, when the schools closed for holidays, and the campaign ended on 9 March. An estimated 80 000 children or adolescents were immunised, including 63 000 through the public sector. Active pharmacovigilance procedures set up for the campaign have not identified any severe adverse effects. Of the 1390 immediate adverse effects notified from the public sector, more than half were headache and dizziness. As of mid-March, no further case of MD has been notified from the department since 6 January. ■

References

1. Perrocheau A., Levy-Bruhl D. Meningococcal disease in France in 2000. <http://www.invs.sante.fr>. 2002.
2. Surveillance Network for invasive *Neisseria meningitidis* in the EU – Final report 01/01/00 – 30/09/01 (draft report)
3. Bonmarin I., Perrocheau A., Levy-Bruhl D. Les infections invasives à méningocoques en France, évolution en 2000 et 2001. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2002; **25**: 123-125

ACTUALITÉS EUROPÉENNES

La région Europe de l'OMS indemne de poliomyélite

La Région européenne* de l'OMS est déclarée « indemne de poliomyélite », a-t-il été annoncé lors d'une réunion de la Commission régionale européenne de certification de l'éradication de la poliomyélite, qui s'est tenue à Copenhague le 21 juin dernier.

La Région européenne n'a pas connu de cas autochtone de poliomyélite depuis plus de trois ans (1). Le dernier cas de poliomyélite dû à un virus sauvage autochtone est survenu en 1998, dans la partie orientale de la Turquie, où un petit garçon de deux ans non vacciné a été atteint. L'importation de poliovirus à partir de pays où la maladie est endémique reste cependant une menace. Pour la seule année 2001, on a constaté trois cas de poliomyélite chez des enfants Rom, en Bulgarie, et un cas de poliomyélite non paralytique en Géorgie – tous ayant été causés par un poliovirus provenant du sous-continent indien. Il y a une décennie, aux Pays-Bas, un virus importé a été à l'origine de 71 cas de paralysie et de deux décès dans une communauté qui refusait la vaccination.

Ce succès en Europe est l'aboutissement d'une série de campagnes de vaccination coordonnées au niveau national, connue sous le nom « Opération MECACAR », à laquelle ont participé 18 pays et territoires de la Région européenne et Méditerranée orientale de l'OMS*. Entre 1995 et 1998, 60 millions d'enfants âgés de moins de cinq ans ont reçu, chaque année, deux doses supplémentaires de vaccin antipoliomyélique. Depuis 1997, des campagnes de vaccination de masse,

EUROPEAN NEWS

The WHO European Region declared free of polio

The WHO European Region* has been certified "free of poliomyelitis" at a meeting held in Copenhagen, Denmark, on 21 June 2002. The information was released by the European Regional Commission for the Certification of Poliomyelitis Eradication.

The European Region has been free of indigenous poliomyelitis for over three years (1). Europe's last case of indigenous wild poliomyelitis occurred in eastern Turkey in 1998, when a two-year-old unvaccinated boy was paralysed by the virus. Poliovirus imported from polio-endemic countries remains a threat. In 2001 alone, there were three polio cases among Roma children in Bulgaria and one non-paralytic case in Georgia – all caused by poliovirus originating on the Indian subcontinent. A decade ago, imported poliovirus paralysed 71 people and caused two deaths in a community in the Netherlands that refused vaccination.

Success in Europe was achieved through a series of coordinated national immunization campaigns, known as Operation MECACAR, which involved 18 polio-endemic countries and areas in the European and Eastern Mediterranean Regions of WHO*. Sixty million children under five years of age received two extra doses of polio vaccine every year from 1995 to 1998. Since 1997, MECACAR has included special door-to-door mass vaccination in the high-risk areas of these countries. Supplementary vaccination campaigns have continued in the highest-risk countries through to 2002.