

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2020

N  51

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Spécialité OFFICINE

Par

Mailys BERGÈS

N e le 26 mars 1992 à Pau

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 OCTOBRE 2020

**« La rougeole, résurgence due à une couverture vaccinale
insuffisante »**

JURY

PRESIDENT Mr BRAND Denys, Docteur en pharmacie et Professeur de la Faculté de
Pharmacie « Philippe Maupas » - TOURS

DIRECTEUR Mr BARIN Francis, Docteur en pharmacie et Professeur de la
DE THÈSE Faculté de Pharmacie « Philippe Maupas » - TOURS

MEMBRES Mme NGUYEN Lucile, Docteur en pharmacie – TOURS
Mme NOWBAHARI Elodie, Docteur en pharmacie – TOURS

ANNÉE : 2019 - 2020

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

LISTE DES ENSEIGNANTS

17 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DOMENECH	Jorge	HEMATOLOGIE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

2 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
----------------	--------	---------------------

ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Édouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	QUALITÉ ET GESTION DES RISQUES EN SANTÉ
VIERRON	Émilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

4 ATER

BILLET	Kevin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DRIOUCH	Abderrazzak	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LAKHRIF	Zineb	FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
VERGES	Valentin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 13/10/2020

L'étudiant
Madame Maïlys Bergès

Le Doyen de la Faculté
Professeuse Véronique Maupoil

Remerciements

A mon jury de thèse,

Monsieur Denys Brand, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et pour tous vos enseignements au cours de mes études.

Monsieur Francis Barin, merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de m'avoir accordé de votre temps et d'avoir guidé ma réflexion par vos conseils judicieux. Je vous remercie également pour tous les enseignements donnés et vous souhaite bonne continuation pour la suite.

Madame Lucile Nguyen, je te remercie d'être présente dans ce jury et de ta disponibilité pour juger ce travail. Merci pour ton soutien et ta bonne humeur lors de la fin de ces études et pour toutes ces agréables discussions passées et futures.

Madame Elodie Nowbahari, c'est un plaisir de te compter dans ce jury, d'avoir partagé cette dernière année d'études avec toi, d'avoir été là pour me conseiller et pour tous ces bons moments partagés. Pour tout cela je te remercie.

A ma famille,

A mes parents, merci pour votre soutien sans faille, vos encouragements et votre patience au cours de ces longues années d'études. Je suis reconnaissante de tout ce que vous avez fait pour moi et je ne vous en remercierai jamais assez.

A mon frère, Matthieu, et à ma sœur, Marie, pour toujours être là malgré la distance, pour notre complicité et pour tous ces bons souvenirs. Merci d'être à mes côtés.

A Arthur, pour son amour, son écoute et son soutien durant toutes ces années. Merci d'être là chaque jour, j'ai hâte d'écrire la suite de notre histoire.

A mes amis,

A toi Juliette, le quatrième enfant de la famille, pour ces moments de rires, ces heures passées au téléphone dans les bons ou les mauvais moments. A tous ces fous rires et souvenirs dont je garde précieusement les preuves. Merci pour tout.

A mes amies de Lycée, Fanny et Lucie, je vous remercie pour votre bonne humeur et l'amitié dont vous faites preuve au quotidien. Fanny, merci pour ta générosité sans faille. Lucie, tu es une amie en or.

A mes « zouzs », Aurélie, Laure et Manon, merci pour tous les fous rires ainsi que les vacances et soirées partagées. J'ai hâte de compléter ma liste de souvenirs à vos côtés.

A Agathe, une belle amitié née à la suite de ce voyage au Brésil aux côtés de Manon, d'où nous sommes revenues des étoiles plein les yeux. Merci d'être toujours prête à me conseiller, à m'écouter et à partager de bons moments autour d'un verre.

A Mathilde, une voisine devenue une amie depuis de nombreuses années. Merci d'avoir toujours répondu présente, de m'avoir donné ta confiance et ton amitié et d'être toujours là.

A mes amis de fac, et particulièrement Lisa et Léa, sans qui ces années n'auraient jamais été les mêmes. Merci d'avoir été là.

A tous ceux que j'oublie, qui ont fait un bout de chemin avec moi, j'espère que vous ne m'en tiendrez pas rigueur. Merci.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	11
TABLE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION	13
PARTIE 1 : ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LA ROUGEOLE	14
I. CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES	15
A. HISTOIRE DE LA MALADIE	15
B. VIRUS DE LA ROUGEOLE	15
a. <i>Taxonomie</i>	15
b. <i>Structure virale</i>	16
c. <i>Physiopathologie</i>	17
d. <i>Réponses immunitaires</i>	19
C. MANIFESTATIONS CLINIQUES	20
a. <i>Présentation clinique</i>	20
b. <i>Autres formes</i>	22
D. COMPLICATIONS	22
a. <i>Formes respiratoires</i>	22
b. <i>Formes neurologiques</i>	23
c. <i>Formes gastro-intestinales</i>	26
d. <i>Formes oculaires</i>	26
E. SUJETS A RISQUE DE COMPLICATIONS	27
a. <i>Femmes enceintes</i>	27
b. <i>Jeunes enfants et adultes</i>	27
c. <i>Immunodéprimés</i>	27
d. <i>Déficit en vitamine A (rétinol)</i>	28
F. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	28
a. <i>Diagnostic indirect par sérologie sur prélèvement de sang</i>	29
b. <i>Diagnostic direct</i>	29
c. <i>Diagnostic à partir d'un prélèvement de liquide buccal (kit salivaire)</i>	30
G. MALADIE A DECLARATION OBLIGATOIRE	30
H. PRISE EN CHARGE DE LA ROUGEOLE	32
a. <i>Traitement</i>	32
b. <i>Prévention vaccinale</i>	33
c. <i>Recommandations autour d'un cas de rougeole</i>	34
a. <i>Prophylaxie post-exposition</i>	35
II. LA VACCINATION ANTI-ROUGEOLEUSE	35
A. PRINCIPE DE LA VACCINATION	35
B. COMPOSITION DU VACCIN ANTI-ROUGEOLEUX	36
C. DE LA PRESCRIPTION A L'ADMINISTRATION	37
D. RECOMMANDATIONS GENERALES DE VACCINATION	38
a. <i>Chez le nourrisson</i>	38
b. <i>Personnes nées depuis 1980</i>	38
c. <i>Groupes à risque</i>	38
E. EFFICACITE ET IMMUNOGENICITE	39
F. EFFETS INDESIRABLES	40
G. CONTRE-INDICATIONS	41
PARTIE 2 : CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA ROUGEOLE.....	42
I. LA ROUGEOLE DANS LE MONDE	43

A.	QUELQUES CHIFFRES	43
B.	ACTIONS MISES EN PLACE	45
II.	LA ROUGEOLE EN FRANCE	46
A.	POLITIQUE VACCINALE	46
B.	QUELQUES CHIFFRES	47
C.	SURVEILLANCE DE LA ROUGEOLE	51
III.	CARACTÉRISTIQUES DES CAS DE ROUGEOLE DÉCLARÉS AU CHU DE TOURS ENTRE LE 1^{ER} JANVIER ET LE 30 JUIN 2019	52
A.	REGION CENTRE-VAL-DE-LOIRE	52
B.	ÉTUDE DES CAS DE ROUGEOLE DU CHU DE TOURS	52
a.	<i>Statut vaccinal</i>	52
b.	<i>Mode d'entrée à l'hôpital</i>	53
c.	<i>Description des cas</i>	54
d.	<i>Déclaration à l'ARS</i>	55
e.	<i>Traitement</i>	55
f.	<i>Évolution de la maladie</i>	56
	CONCLUSION	57
	BIBLIOGRAPHIE	58
	ANNEXES	62

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARS	Agence Régionale de Santé
CNR	Centre National de Référence
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EEG	Electroencéphalogramme
EPI	Encéphalite post-infectieuse
HAS	Haute Autorité de Santé
IFN	Interféron
IgA	Immunoglobulines de classe A
IgG	Immunoglobulines de classe G
IgM	Immunoglobulines de classe M
LCR	Liquide céphalorachidien
LTB	Laryngo-trachéo-bronchite
MCV1	Première dose de vaccin à valence rougeole
MCV2	Deuxième dose de vaccin à valence rougeole
MIBE	Encéphalite à inclusions rougeoleuses (<i>Measles inclusions body encephalitis</i>)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PESS	Panencéphalite sclérosante subaiguë
SLAM	Signalling lymphocyte activation molecule
SNC	Système nerveux central
UE	Union Européenne
USC	Unité de Soins Continus
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VR	Virus de la rougeole

Table des illustrations

Figure 1 : Représentation schématique du virus de la rougeole (5)	16
Figure 2 : Organisation schématique du génome du virus de la rougeole (5)	17
Figure 3 : Représentation schématique de la multiplication du virus de la rougeole (8) ..	19
Figure 4 : Caractéristiques cliniques de l'infection primaire par la rougeole – évolution temporelle du début de la maladie (5).....	21
Figure 5 : Éruption rougeoleuse (12).....	21
Figure 6 : Signe de Köplik (13).....	21
Figure 7 : Évolution clinique et marqueurs biologiques après infection par le virus de la rougeole (25).....	29
Figure 8 : Évolution de l'incidence de la rougeole et de la couverture vaccinale (1 dose à 2 ans), en France entre 1985 et 2005 (30)	33
Figure 9 : Proportion de séroconversion en fonction de l'âge (en mois) après une dose de vaccin anti-rougeoleux (9)	39
Figure 10 : Nombre de décès de rougeole estimés dans le monde (2000, 2005-2018) (46)	44
Figure 11 : Cas de rougeole déclarés dans les six régions de l'OMS de 2005 à mars 2019 (sources : OMS Genève et OMS Europe) (48).....	44
Figure 12 : Distribution du nombre de cas de rougeole déclarés par mois dans la France entière, du 1er janvier 2008 au 30 septembre 2019* (38)	48
Figure 13 : Incidence cumulée et nombre de cas de rougeole déclarés par département de résidence en France entre le 1 ^{er} janvier et 31 décembre 2019 (n = 2636) (55)	49
Figure 14 : Taux d'incidence et nombre de cas de rougeole déclarés, par groupe d'âge en 2019, France (55).....	49
Figure 15 : Proportion de cas de plus de 1 an, selon leur statut vaccinal par groupe d'âge en 2019, France (55).....	49
Figure 16 : Incidence des cas de rougeole déclarés, selon le groupe d'âge et par périodes de 12 mois en France, du 1er octobre 2011 au 30 septembre 2018 (53).....	50
Figure 17 : Proportion de cas hospitalisés avec ou sans complication selon l'âge entre 2017 et 2018 en France. Source Santé Publique France (54)	50
Figure 18 : Notifications par million d'habitants et par pays européens entre le 1er Janvier et le 31 décembre 2019 (56).....	50
Figure 19 : Nombre de doses de ROR reçues chez les personnes ayant eu la rougeole au CHU de Tours du 1 ^{er} janvier au 30 juin 2019	53
Figure 20 : Distribution des cas de rougeole au CHU de Tours du 1er janvier au 30 juin 2019	54
Figure 21 : Utilisation des kits salivaires (27).....	65
Figure 22 : Formulaire de déclaration obligatoire de la rougeole - Cerfa n°12554*03 (28)	66
Figure 23 : Calendrier simplifié des vaccinations de 2019 (61)	67
Figure 24 : Incidence rapportée de la rougeole dans le monde par million d'habitants et par pays en 2000, 2016 et 2018 (45).....	69

Table des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des cas déclarés (01/01/08 au 30/09/19, données provisoires pour 2019, source : Déclarations Obligatoires) (38)	48
Tableau 2 : Récapitulatif des signes cliniques diagnostiqués chez les personnes atteintes de rougeole vues au CHU de Tours	55
Tableau 3 : Séquences de référence des géotypes des virus rougeoleux selon l'OMS (26)	63
Tableau 4 : Résumé des 4 complications majeures du SNC liées à l'infection de la rougeole	64

INTRODUCTION

La rougeole est une maladie éruptive très contagieuse résultant de l'infection par le virus de la rougeole. Le virus se transmet par voie aérienne à partir de sécrétions naso-pharyngées et plus rarement via les objets contaminés. Même si la plupart du temps les symptômes (éruption cutanée, rhinite, conjonctivite, toux, fièvre élevée...) restent bénins, cette maladie entraîne de graves complications comme la pneumonie, l'encéphalite ou même le décès, principalement chez les personnes à risque (les jeunes enfants, les personnes immunodéprimées ou sous-alimentées...).

Avant le développement des vaccins, la rougeole était responsable tous les 2 à 3 ans de plus de 2 millions de morts par an dans le monde. L'augmentation de la couverture vaccinale mondiale a notamment permis de diminuer l'incidence et la mortalité de la maladie. Néanmoins, la rougeole persiste au niveau mondial et y serait encore à l'origine de plus de 100 000 décès chaque année.

Après une flambée épidémique en France entre 2008 et 2012 (avec près de 15 000 cas pour l'année 2011), on a observé une diminution progressive de la circulation du virus jusqu'à une période dite de « lune de miel » entre 2015 et 2016. Depuis l'automne 2017, une forte recrudescence de la rougeole survient en France. L'épidémie persiste toujours en 2019 avec plus de 2600 cas déclarés et une circulation du virus sur la quasi-totalité du territoire (92 départements). Au total en France, ont été recensés entre le 1^{er} janvier 2008 et le 30 septembre 2019 plus de 30 000 cas de rougeole ayant entraîné 7000 hospitalisations, 1500 pneumopathies sévères, 43 complications neurologiques et 26 décès. La plus grande majorité de ces cas étant survenue chez des sujets non ou mal (c'est-à-dire n'ayant pas reçus les deux doses de vaccin) vaccinés.

Tout cela pourrait être évité si l'on atteignait une couverture vaccinale dans la population (pour chaque dose de vaccin) supérieure à 95%, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, afin d'obtenir une immunité de groupe.

C'est dans ce contexte de résurgence de la rougeole et de couverture vaccinale insuffisante que nous avons étudié au CHU de Tours les cas de rougeole déclarés lors du premier semestre de 2019.

PARTIE 1 : État actuel des connaissances sur la rougeole

I. CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES

A. Histoire de la maladie

La rougeole est une maladie virale très ancienne, extrêmement contagieuse, causée par le virus de la rougeole (VR). Cette maladie existe depuis près de 5000 ans et a été établie dans les civilisations des vallées du Tigre et de l'Euphrate. Le VR est proche d'un virus bovin, le virus de la peste bovine (*Rinderpest virus*), et tous deux auraient vraisemblablement un ancêtre commun. La rougeole serait probablement une zoonose acquise, à une époque où bétails et êtres humains vivaient à proximité les uns des autres (1,2).

Les premières descriptions authentiques ont été faites au Moyen-Orient et en Perse, notamment par Rhazes, un médecin arabe du Xe siècle. Il réussit à distinguer la rougeole de la variole avec laquelle elle était souvent confondue (2). En 1757, Francis Home démontre le caractère contagieux et infectieux du VR en inoculant le sang d'un rougeoleux à quelqu'un qui déclara ensuite la maladie. En 1896, Henry Koplik décrit les taches pathognomoniques sur la muqueuse buccale des patients rougeoleux. Joseph Goldberger et John F. Anderson montrent, en 1911, que la rougeole est transmise par un virus filtrable (3). En 1954, Enders et Peebles ont isolé le VR en culture cellulaire, en notant les changements visibles dans les cultures de cellules de reins humains ou de singes. La découverte a finalement conduit à la capacité de standardiser la composition du vaccin. La souche isolée (obtenue d'un jeune patient, David Edmonston) a été à l'origine de la plupart des vaccins anti-rougeoleux utilisés dans le monde (1). Le premier brevet pour le vaccin atténué de la rougeole (à partir de la souche Edmonston) est obtenu aux USA en 1963 et les programmes de vaccination débutent en 1974 (3). En France, le vaccin est introduit dans le calendrier vaccinal en 1983. A partir de 1986, la vaccination de l'association triple Rougeole-Oreillons-Rubéole est recommandée (4). Suite à la résurgence ces dernières années, la vaccination contre la rougeole devient obligatoire chez le nourrisson en 2018.

B. Virus de la rougeole

a. Taxonomie

Le virus de la rougeole est un virus enveloppé, hautement contagieux, comportant un génome à ARN monocaténaire de polarité négative et appartenant au genre *Morbillivirus*, de la famille *Paramyxoviridae* et de l'ordre *Mononegavirales*. La famille *Paramyxoviridae* comprend plusieurs agents pathogènes importants responsables d'une morbidité élevée et d'une mortalité variable chez l'homme et les animaux. Le VR infecte uniquement l'Homme (2).

b. Structure virale

C'est un virus pléiomorphe dont le diamètre est compris entre 150 et 300 nm. Le génome viral est non segmenté et est composé de 15 894 nucléotides. Le VR est constitué d'une bicouche lipidique portant à sa surface deux types de glycoprotéines d'enveloppe : les hémagglutinines (H) impliquées dans la fixation aux récepteurs cellulaires et disposées en tétramères, et les protéines de fusion (F), permettant la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire, disposées en trimères. La nucléocapside est hélicoïdale, formée par l'assemblage d'un génome d'ARN monocaténaire linéaire de polarité négative non segmenté et de multiples copies de nucléoprotéines (N) ; l'ARN sert de matrice pour la transcription et la réplication. Deux enzymes sont associées à la nucléocapside : la protéine « large » (L) à activité ARN polymérase et la phosphoprotéine (P). L'ensemble ARN-N/P/L constitue un complexe transcriptionnellement actif appelé ribonucléoparticule (RNP). Entre l'enveloppe et la nucléocapside se situe la matrice, formée de l'assemblage de protéines de matrice (M) (Figure 1) (2).

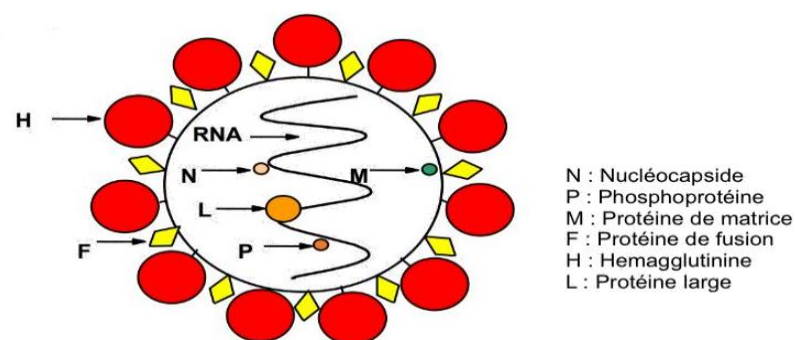


Figure 1 : Représentation schématique du virus de la rougeole (5)

Le génome du VR contient les 6 gènes codant pour les 6 protéines structurales citées précédemment. Aux extrémités 3' et 5' du génome se situent deux régions régulatrices essentielles à la transcription et à la réplication du génome viral. Le segment codant la

phosphoprotéine (P) est utilisé pour la synthèse de protéines virales supplémentaires dites « accessoires » V et C (*Figure 2*) (2,5).



Figure 2 : Organisation schématique du génome du virus de la rougeole (5)

Il existe 24 génotypes du VR reconnus par l'OMS (*Annexe 2*) et tous sont neutralisés par les anticorps induits par le vaccin anti-rougeoleux. Seuls 6 génotypes ont été détectés depuis 2011 (5).

c. Physiopathologie

Le VR est un virus ubiquitaire, strictement humain et très contagieux (une seule personne infectée peut contaminer jusqu'à 20 personnes non immunisées). Il est transmis essentiellement par voie aérienne sous formes de gouttelettes respiratoires ($> 5 \mu\text{m}$) ou particules en aérosols ($< 5 \mu\text{m}$) émises par un individu infecté. La pénétration dans l'organisme a lieu via les muqueuses du nez, de la bouche et de l'œil. Le virus infecte dans un premier temps l'épithélium nasopharyngé ainsi que les macrophages alvéolaires et cellules dendritiques présentes au niveau du tractus respiratoire. Ces derniers, une fois infectés, le transportent jusqu'aux ganglions lymphatiques régionaux drainants où il va se multiplier en infectant à leur tour les leucocytes. Après réplication initiale dans les ganglions lymphatiques locorégionaux, le virus pénètre dans la circulation sanguine (= virémie primaire) et se propage dans les tissus lymphoïdes (thymus, rate, ganglions lymphatiques, appendice, amygdales...). La multiplication massive dans ces tissus entraîne une virémie secondaire et la généralisation de l'infection à tous les organes (peau, épithéliums respiratoire, oculaire, urinaire, intestinal, endothélial, système nerveux...) (2).

La multiplication du VR a lieu exclusivement dans le cytoplasme de la cellule hôte et se déroule en plusieurs étapes (*Figure 3*).

1) Liaison

Pour initier l'infection cellulaire, la glycoprotéine de surface H se lie à un récepteur : les souches sauvages du VR utilisent le récepteur CD150 (= SLAM : Signaling Lymphocyte Activation Molecule) présent sur les lymphocytes, monocytes, macrophages et cellules

dendritiques, tandis que les souches vaccinales peuvent se fixer indifféremment sur le récepteur SLAM ou sur le récepteur CD46 exprimé à la surface de toutes les cellules humaines nucléées. De plus, le VR est capable d'infecter les cellules épithéliales par le côté basolatéral grâce à la liaison de la protéine H à la nectine-4, un composant de leurs jonctions adhérentes. Ainsi, le VR est, comme tous les *Morbillivirus*, lymphotrope et épithéliotrope (2,3,6).

2) Fusion

La deuxième glycoprotéine de surface F permet, elle, la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. Ce processus nécessite l'activation de la protéine F via un clivage réalisé par des protéases de l'hôte libérant une zone hydrophobe nommée peptide de fusion, qui, en s'insérant dans la membrane plasmique va permettre la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane de la cellule et la libération de la nucléoprotéine dans le cytoplasme (2,3).

3) 4) Transcription, Traduction

Une fois dans le cytoplasme, la transcription du génome viral commence. Le complexe ARN polymérase ARN-dépendante (protéines L et P) initie la synthèse de l'ARNm : cette transcription est séquentielle et se déroule dans le sens 3'-5'. Les brins d'ARNm formés sont pourvus d'une coiffe 5' et d'une queue polyadénylée en 3' les rendant stables pour leur traduction en protéines par les ribosomes de l'hôte (2,7).

5) Réplication

La réplication du génome viral est également médiée par le complexe ARN polymérase ARN-dépendante. Dans ce cas, la synthèse du brin d'ARN est ininterrompue (non séquentielle) entre 3' et 5' ce qui forme un ARN de polarité positive, complémentaire, nommé anti-génome. Il va servir de matrice pour la synthèse des copies du génome (2,7).

6) 7) Assemblage et Bourgeonnement

Les protéines de capsid et les génomes viraux néosynthétisés s'auto-assemblent dans le cytoplasme tandis que les glycoprotéines gagnent, après maturation dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi, la membrane plasmique. La protéine M joue un rôle crucial dans l'assemblage et la libération du virion. Très abondante, elle interagit avec la nucléocapside, le domaine cytoplasmique des glycoprotéines virales et la membrane lipidique cellulaire. La libération des virions se fait par bourgeonnement à travers la membrane

plasmique. L'enveloppe du virus est ainsi formée d'une bicouche lipidique cellulaire (provenant de l'hôte) hérissée de spicules glycoprotéiques viraux (2,7).

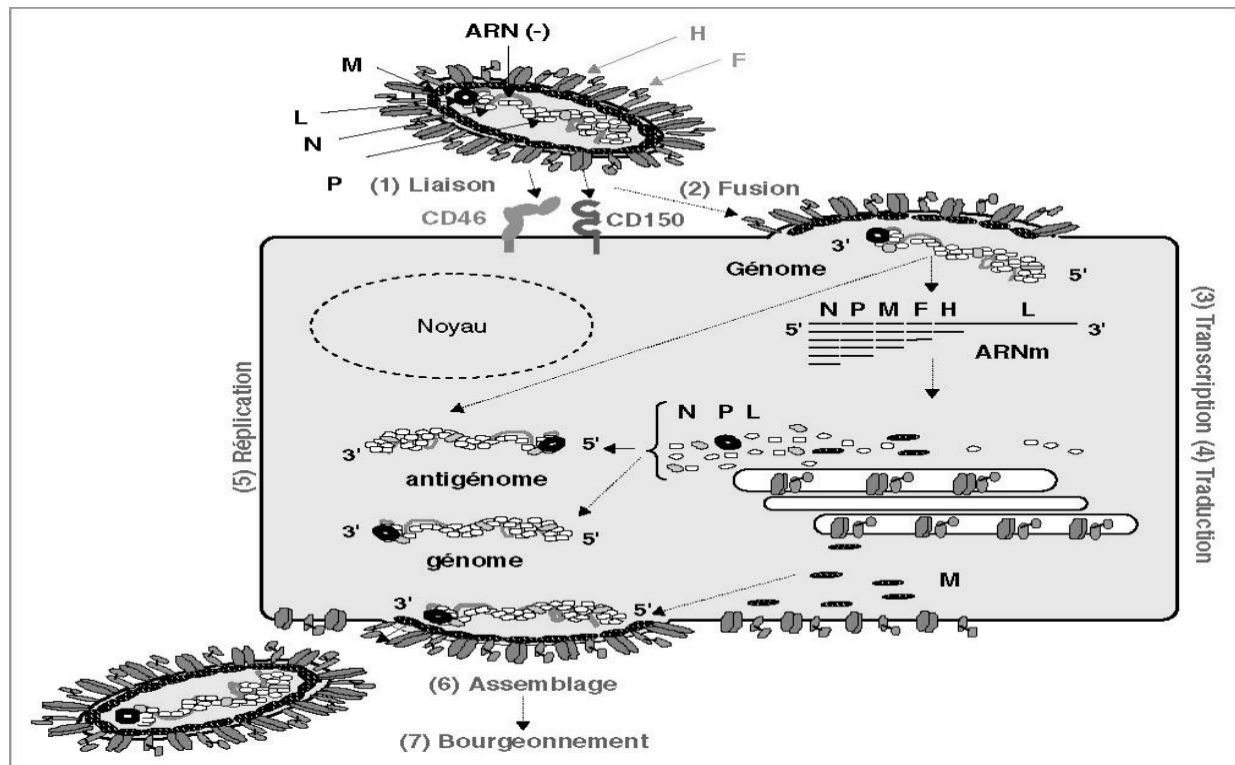


Figure 3 : Représentation schématique de la multiplication du virus de la rougeole (8)

d. Réponses immunitaires

La réponse immunitaire est importante pour la clairance du virus et le développement d'une immunité protectrice.

La réponse de l'immunité innée est précoce et non spécifique. Elle se déroule pendant les prodromes avant l'apparition de l'éruption cutanée. Elle comprend une activation des cellules NK (Natural Killer) et une augmentation de la production des protéines antivirales (interférons : IFN- α et IFN- γ). L'induction d'interférons est généralement moins importante pour les souches sauvages que pour les souches vaccinales (9).

La réponse immunitaire adaptative apparaît ensuite et consiste en une réponse humorale et cellulaire, indispensable au rétablissement de l'individu ainsi qu'à une immunité protectrice au long-terme. C'est une réponse tardive et spécifique. La réponse humorale débute par la production d'anticorps IgM apparaissant au moment de l'éruption cutanée et vont persister pendant quelques semaines. Ces anticorps sont absents lors d'une réinfection. Ils servent de marqueurs d'infection primaire. Ensuite, les anticorps IgG, plus spécifiques, sont produits en

quantité plus importante. Les IgG les plus abondants sont contre la nucléoprotéine N. Un titre d'anticorps élevé est important pour développer une immunité protectrice. Les réponses immunitaires cellulaires contre le VR sont importantes pour la clairance virale et la récupération. En effet, les enfants souffrant d'agammaglobulinémie guérissent de la rougeole, mais les enfants avec un déficit en cellules T développent une maladie grave ou mortelle. Durant la phase aiguë de l'infection, on observe une réponse Th1 prédominante et une production élevée d'IFN- γ , essentielles pour la clairance virale. Elle est suivie d'une réponse Th2, pendant la convalescence, qui favorise la production d'anticorps protecteurs plus spécifiques et est caractérisée par des concentrations élevées en interleukines 4, 10 et 13 (3,9).

Néanmoins, cette importante réponse de l'organisme face au VR entraîne un déficit immunitaire, à la fois cellulaire et humoral, rendant l'hôte plus susceptible aux infections bactériennes et virales jusqu'à plusieurs semaines après l'infection. On observe une lymphopénie transitoire dans le sang ainsi qu'une réduction des lymphocytes T CD4+ et CD8+ mais qui pourrait être due à une redistribution des lymphocytes vers les tissus lymphoïdes en plus des morts cellulaires. Des anomalies fonctionnelles des cellules immunitaires ont été décrites, y compris une diminution des réponses prolifératives des lymphocytes et des troubles de la fonction des cellules dendritiques. De plus, la prolifération lymphocytaire spécifique du VR remplacerait le répertoire des cellules mémoires ce qui entraînerait une amnésie immunitaire (notamment face à la tuberculine) durant quelques semaines (3,9). Ce phénomène vient d'être confirmé par une étude chez 77 enfants non vaccinés ayant fait une infection morbilleuse naturelle (10).

C. Manifestations cliniques

a. Présentation clinique

La rougeole se caractérise par 3 phases : l'incubation, l'invasion (prodromes) et la phase éruptive. Après exposition au virus, l'incubation dure de 10 à 14 jours et est suivie de la période d'invasion d'une durée de 2 à 4 jours. L'atteinte de l'épithélium respiratoire est prédominante et se manifeste par un catarrhe oculo-respiratoire (toux, rhinite, conjonctivite) associé à une altération de l'état général et une fièvre élevée. Des lésions inflammatoires à centre blanchâtre apparaissent ensuite dans la muqueuse buccale (signe de Köplik), 1 à 2 jours

avant l'exanthème caractéristique. L'éruption cutanée est faite de maculopapules (*Macule : tache cutanée superficielle, de taille variable, sans relief, pouvant s'effacer temporairement à la pression ; Papule : lésion élémentaire dermatologique faite de taches le plus souvent rouges, de taille variable, surélevées, sans contenu liquidien, pouvant confluer en plaques*) non prurigineuses et, entre elles, des intervalles de peau saine. L'éruption débute sur le visage et derrière les oreilles puis s'étend progressivement avec une topographie descendante vers le tronc et les extrémités. Elle dure environ 5 jours et se termine parfois par une fine desquamation qui peut passer inaperçue chez les enfants qui prennent un bain quotidien. Les malades sont généralement contagieux de 5 jours avant à 5 jours après l'éruption, correspondant à une concentration importante de VR dans les voies respiratoires. Pour les personnes atteintes de rougeole sans complication, l'état général s'améliore environ 3 jours après le début de l'éruption et le rétablissement se fait en 7 à 10 jours (*Figure 4*) (2,3,11).

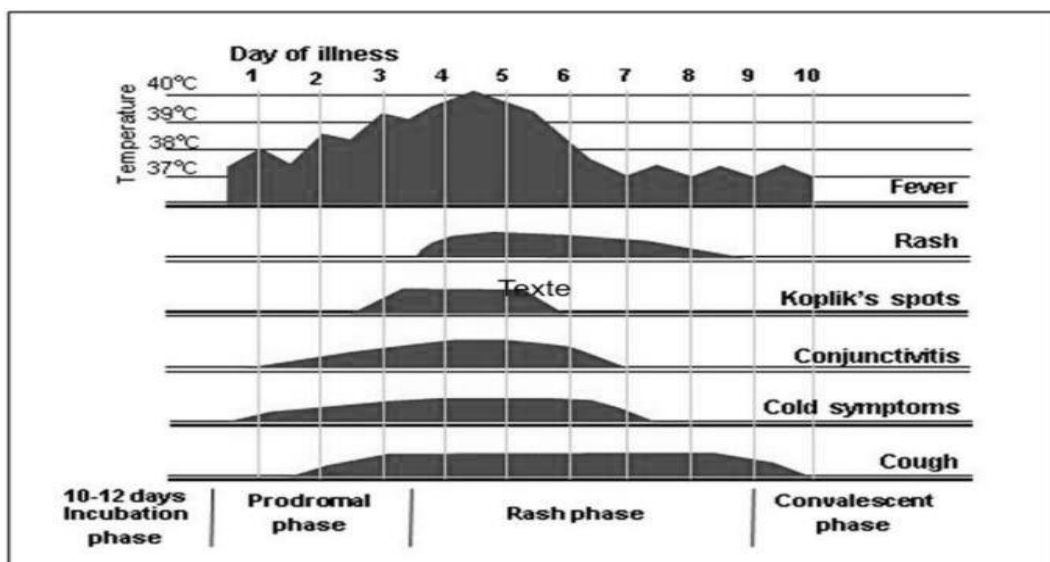


Figure 4 : Caractéristiques cliniques de l'infection primaire par la rougeole – évolution temporelle du début de la maladie (5)



Figure 5 : Éruption rougeoleuse (12)



Figure 6 : Signe de Köplik (13)

b. Autres formes

Il existe des formes cliniquement intermédiaires chez des sujets, adultes ou enfants, avec une immunité partielle préexistante ; par exemple les nourrissons qui portent des anticorps maternels ou des patients qui ont reçu des produits sanguins avec des anticorps anti-rougeole. En cas de réinfection (après vaccination ou par un virus sauvage), les symptômes développés peuvent être moins sévères (14).

D. Complications

L'immunodépression induite peut persister pendant des semaines ou des mois après l'infection par le VR. Cet état d'immunodépression associé à la perturbation des surfaces épithéliales entraîne un risque de complications secondaires.

Des complications ont été rapportées dans tous les systèmes organiques et touchent essentiellement les jeunes enfants, les adultes de plus de 20 ans, les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées ou sous-alimentées, en particulier les enfants atteints d'un déficit en vitamine A (3). Les complications les plus couramment rapportées sont l'otite moyenne, la laryngo-trachéo-bronchite (croup), la pneumonie et la diarrhée (11).

La rougeole est associée à une hospitalisation dans 20% des cas et à des complications dans 10% des cas avec préférentiellement des manifestations respiratoires et neurologiques (2).

a. Formes respiratoires

▪ **Otite moyenne**

C'est une complication fréquemment rapportée chez les enfants de moins de 5 ans. On suppose que l'inflammation locale de la trompe d'Eustache provoque l'obstruction et la surinfection bactérienne secondaire. Le risque d'otite moyenne secondaire à la rougeole diminue avec l'âge (14).

▪ **Laryngo-trachéo-bronchite (LTB)**

La LTB ou croup de la rougeole est observée chez 9 à 32% des enfants hospitalisés avec la rougeole aux États-Unis. Elle affecte surtout les enfants de moins de 2 ans. Dans un tiers à la moitié des cas, la culture des prélèvements respiratoires est positive pour un agent pathogène

bactérien, avec des exsudats purulents et des signes de trachéite, pneumonie ou les deux. Le germe le plus souvent retrouvé est *Staphylococcus aureus* mais d'autres espèces telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Enterobacter sp* ont été identifiées. La LTB est la seconde cause de décès chez les enfants américains hospitalisés avec la rougeole, après la pneumonie (14).

- **Pneumonie**

C'est la complication grave la plus fréquente de la rougeole et qui est responsable d'un grand nombre de décès. Elle est identifiée aux États-Unis chez 9% des enfants de moins de 5 ans atteints de rougeole et 49 à 57% des adultes. La pneumonie peut être causée par le VR seul, une infection virale secondaire à adénovirus ou à HSV (virus de l'herpès simplex) ou dans 25 à 35% des cas à une infection bactérienne secondaire. Les bactéries les plus fréquemment retrouvées sont *S. pneumoniae*, *S. aureus* et *H. influenzae* (14).

- **Pneumopathie interstitielle à cellules géantes**

C'est une complication rare et atypique de la rougeole. Elle s'observe chez les personnes ayant un déficit de l'immunité cellulaire (déficit immunitaire combiné sévère, infection par le VIH, traitement immunosuppresseur) ou en cas de malnutrition. Elle peut survenir en phase aiguë de la rougeole ou dans les deux mois après. C'est la conséquence de la multiplication virale au niveau de l'arbre respiratoire. On observe alors une détresse respiratoire progressive et fébrile, allant jusqu'à l'hypoxémie réfractaire et au décès. L'examen biologique montre, au niveau du tissu pulmonaire, des cellules géantes multinucléées contenant de nombreuses inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques qui peuvent, également, être retrouvées dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (15).

b. Formes neurologiques

Lorsque la rougeole affecte le système nerveux central (SNC), elle provoque une encéphalite, une inflammation du cerveau. Le VR peut causer 4 atteintes majeures cérébrales (*Annexe 2*).

- **Encéphalite ou myélite aiguë**

Cette infection cérébrale apparaît lors d'une infection aiguë par le VR et survient dans 1 à 3 cas sur 1000 infectés. Les symptômes apparaissent durant l'exanthème et comprennent des céphalées, de la fièvre, des convulsions et une altération de l'état mental. Le VR peut être isolé

du cerveau et du liquide céphalo-rachidien (LCR). L'évolution de la maladie est fatale dans 10 à 15% des cas et les patients gardent des séquelles neurologiques (convulsions, retard mental...) dans 25% des cas (16).

- **Encéphalite post-infectieuse (EPI)**

L'EPI, aussi nommée à l'encéphalomyélite aiguë disséminée, est une maladie inflammatoire démyélinisante du SNC. Elle est liée à un mécanisme auto-immun affectant les protéines de base de la myéline en réponse à une infection (rougeole, rubéole, varicelle...) mais son incidence reste plus élevée pour la rougeole (1 personne infectée pour 1000 cas de rougeole). Elle apparaît généralement 5 à 14 jours post-éruption et est le plus souvent observée chez les enfants. L'EPI se caractérise par la réapparition de la fièvre, des céphalées, des convulsions, une raideur méningée et des troubles de la conscience (confusion, somnolence, coma). Son diagnostic repose sur l'histoire de la maladie, les signes neurologiques, l'analyse du LCR (aucun signe d'infection) et la neuro-imagerie (l'IRM cérébral montre des lésions démyélinisantes). L'EPI après une rougeole évolue vers un décès dans 10 à 20% des cas et la majorité des survivants ont des séquelles neurologiques permanentes (déficience motrice, épilepsie, cécité, retard mental...). Le traitement est basé sur des corticoïdes à fortes doses, éventuellement associés à des immunoglobulines polyvalentes ou à des échanges plasmatiques (2,14,17).

- **Panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS)**

La PESS est une encéphalite chronique et persistante secondaire à une infection par le VR qui provoque une démyélinisation généralisée du SNC dont l'issue est, pour le moment, toujours fatale. Son incidence est d'un cas pour 100 000 infectés par la rougeole et survient surtout chez les enfants ayant rencontré le virus avant l'âge de 2 ans. Il a également été démontré que plus une personne rencontre le virus tôt plus il est probable qu'elle développe une PESS en raison de l'immaturité de son système immunitaire. Le virus reste dormant dans les cellules pendant plusieurs années et se manifeste généralement 4 à 10 ans après l'infection. Les virus retrouvés dans les tissus des personnes atteintes de PESS sont de type sauvage et aucune souche vaccinale n'a été identifiée dans cette situation (5,18).

La PESS se manifeste typiquement sous forme de 4 stades (18) :

- Stade I : les personnes affectées présentent des résultats scolaires médiocres et une détérioration intellectuelle progressive, des changements de personnalité et des anomalies de comportement.
- Stade II : ce stade est caractérisé par un déclin moteur constant, des myoclonies et des crises convulsives.
- Stade III : une détérioration neurologique va entraîner des symptômes extrapyramidaux tels que la rigidité (hypertonie), l'akinésie (mouvements lents et rare) et les tremblements de repos, ainsi qu'une insensibilité progressive
- Stade IV : cela aboutit à un état végétatif avec un mutisme akinétique ou un coma

La mort survient généralement dans un délai de 1 à 3 ans, souvent au stade IV mais est possible à tous les stades.

Le diagnostic est essentiellement clinique mais peut s'appuyer, également, sur la présence de complexes périodiques sur l'électroencéphalogramme (EEG), l'observation d'une démyélinisation à l'IRM et d'anticorps anti-rougeoleux dans le LCR (18).

Il n'existe pas de remède pour la PESS ; les traitements disponibles (IFN- α , isoprinosine, ribavirine) restent décevants. La meilleure protection contre la PESS est donc la vaccination contre la rougeole.

▪ **Encéphalite à inclusions rougeoleuses ou *Measles inclusions body encephalitis* (MIBE)**

C'est une complication neurologique rare correspondant à une infection progressive du SNC par le VR survenant chez les personnes immunodéprimées (infection par le VIH, leucémie, greffe). La MIBE est caractérisée par des inclusions dans les neurones et les cellules gliales. Elle apparaît le plus souvent dans les 6 mois après la rougeole et entraîne en quelques semaines la mort dans 80% des cas ou des séquelles neurologiques chez tous les survivants. Son diagnostic est tardif car l'éruption cutanée est absente ou légère au moment de l'infection, en raison de mauvaises fonctions des lymphocytes T. Les patients présentent des crises convulsives après la fièvre (97% des cas), une épilepsie partielle (78%), une hémiplégie (36%), une ataxie (24%), une aphasie (21%) et une altération de la nutrition (100%). Les convulsions tendent à devenir réfractaires aux traitements anticonvulsivants (36%) (19).

Le VR est détectable dans le LCR dans la moitié des cas et l'imagerie peut montrer œdème cérébral, une atrophie, une dilatation ventriculaire. Le diagnostic de la MIBE repose, donc, sur la biopsie cérébrale montrant : une perte neuronale, une prolifération d'astrocytes et de cellules microgliales, une nécrose focale, une inflammation périvasculaire et des inclusions intranucléaires ou intracytoplasmiques (19).

Aucun traitement efficace n'est actuellement disponible.

c. Formes gastro-intestinales (14)

Le VR infecte probablement les cellules du tractus intestinal.

Plusieurs cas d'appendicites se sont déclarés avant et pendant l'éruption cutanée et des cellules géantes caractéristiques ont été retrouvées dans les tissus de l'appendice.

Aux États-Unis, 8% des cas de rougeoles entre 1987 et 2000 étaient compliqués de diarrhées (surtout chez les enfants de moins de 5 ans et les adultes de plus de 30 ans) et 30 à 70% des personnes hospitalisées atteintes de rougeole souffraient de diarrhées. De plus, la diarrhée liée à la rougeole commence généralement avant l'éruption cutanée ce qui laisse penser que le VR est responsable de l'épisode diarrhéique mais que les infections (bactériennes ou virales) secondaires contribuent à la gravité et la durée de la maladie.

Chez les jeunes adultes, la rougeole est associée à une atteinte hépatique, une hypocalcémie et une élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK).

d. Formes oculaires

Une conjonctivite apparaît chez la plupart des personnes atteintes de la rougeole, et la kératite (inflammation de la cornée) est fréquente. Chez les personnes non dénutries, les lésions guérissent le plus souvent sans séquelle. Cependant, des infections secondaires bactériennes (par exemple *P. aeruginosa* ou *S. aureus*) ou virales (par exemple HSV ou un adénovirus) peuvent entraîner des cicatrices permanentes voire la cécité. La rougeole associée à la carence en vitamine A est une des causes les plus courantes de cécité acquise chez les enfants dans les pays en voie de développement. La cécité peut également découler de lésions corticales dues à l'encéphalite rougeoleuse (14).

E. Sujets à risque de complications

a. Femmes enceintes

L'épidémie dans les pays industrialisés touche essentiellement les très jeunes enfants et les jeunes adultes dont font parties les femmes en âge de procréer. Or la rougeole, chez la femme enceinte, peut être grave pour la mère ou pour l'issue de la grossesse par une augmentation de la fréquence des complications, en particulier les pneumonies (20).

Il n'existe pas d'effet tératogène pour le VR mais on observe une augmentation significative des avortements, des accouchements prématurés, d'admission en soins intensifs néonataux ou un risque de mort fœtale *in utero* par altération de la circulation placentaire (21,22).

Lorsqu'une femme enceinte proche de l'accouchement, est en contact avec un cas de rougeole, le nouveau-né est susceptible de faire une rougeole congénitale (éruption cutanée dans les dix premiers jours de vie). Dans ce cas, le décès est fréquent (28%) et le nouveau-né a un risque élevé de développer une PESS. L'infection pourrait être liée à un passage transplacentaire du VR ou une contamination néonatale précoce en lien avec un système immunitaire immature. La rougeole post-natale est, elle, plus rare et moins grave. Elle survient dans les 14 à 30 premiers jours de vie du nourrisson (16, 18).

b. Jeunes enfants et adultes

Les taux de complications, y compris la mortalité, dus à la rougeole sont les plus hauts chez les enfants de moins de 1 an et les adultes de plus de 20 ans. Les nourrissons sont protégés lors de leurs premières semaines de vie par les anticorps maternels mais lorsqu'ils disparaissent la rougeole peut être grave. Les complications accrues de la rougeole chez l'adulte pourraient refléter le déclin de l'immunité à médiation cellulaire qui commence à l'âge adulte. De plus, une étude a constaté que les très jeunes enfants et les adultes présentaient une lymphopénie plus sévère et plus longue, après une rougeole, que les enfants (14).

c. Immunodéprimés

Une déficience de l'immunité cellulaire, résultant d'une anomalie congénitale, d'une greffe de moelle osseuse, d'une chimiothérapie anticancéreuse ou de doses immunosuppressives de stéroïdes, induit une rougeole grave, prolongée et souvent mortelle. Elle associe

généralement une pneumonie et une encéphalite ; l'éruption est absente dans 25 à 40% des cas. La mortalité liée à la rougeole atteint 70% chez les patients cancéreux et 40% en cas de SIDA (23). Au contraire, les personnes ayant une agammaglobulinémie ne semblent pas être plus à risque de complication et guérissent de la rougeole (3).

Le taux de réponse au vaccin et la persistance des anticorps dans le temps sont diminués chez les enfants atteints du VIH, traités par trithérapie ou non (9). La mortalité due à la rougeole des enfants infectés par le VIH peut atteindre 50% (11).

d. Déficit en vitamine A (rétinol)

Une étude chez des enfants africains de moins de 3 ans a montré que la rougeole diminuait les concentrations sériques en rétinol d'au moins 30% et cela était plus marquant chez les enfants malnutris (24). Une carence en vitamine A limite la guérison et augmente la fréquence des complications (pneumonies, diarrhées, hospitalisations...). Elle serait à l'origine d'un nombre important évitable de cécités chez l'enfant, notamment en Afrique (11).

F. Diagnostic biologique

Il n'est pas toujours possible d'effectuer une confirmation biologique de tous les cas cliniques, mais il doit être réalisé dans des contextes de gravité tels que les adultes avec suspicion de forme sévère nécessitant une hospitalisation et les personnes à risque de rougeole grave (nourrissons < 12 mois, femmes enceintes, immunodéprimés). La confirmation biologique est également nécessaire dans les situations de rougeole, sans facteur de gravité comme les individus vaccinés quel que soit le nombre de doses, les cas suspects dans un des départements français d'Amérique (Martinique, Guadeloupe, Guyane), et les cas suspects dans les deux semaines (incubation) au retour d'un voyage à l'étranger pour la confirmation du cas et son génotypage (21). Pour la surveillance épidémiologique, l'identification du génotype est importante (2).

Le diagnostic biologique repose sur (2, 21) :

- Des techniques indirectes : recherche d'anticorps anti-rougeoleux à partir de prélèvements de sérum ou de salive

- Des techniques directes : détection du virus de la rougeole à partir d'échantillons de salive, respiratoires (écouvillonnage nasal, aspiration rhino-pharyngée), d'urine et de sang total prélevé pendant la période virémique.

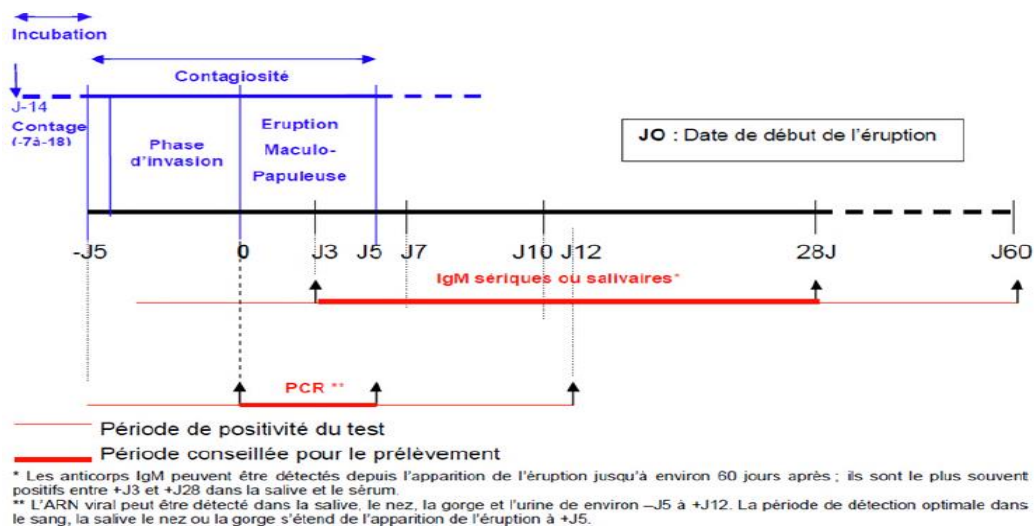


Figure 7 : Évolution clinique et marqueurs biologiques après infection par le virus de la rougeole (25)

a. Diagnostic indirect par sérologie sur prélèvement de sang (2,25)

La recherche d'anticorps anti-rougeoleux sériques est la technique de référence pour le diagnostic de l'infection aiguë. Elle repose sur la recherche d'anticorps spécifiques de type IgM (technique ELISA : *Enzyme-linked immunosorbant assay*), apparaissant au moment de l'éruption cutanée et quasi en même temps que les IgG. Les IgM peuvent être détectés jusqu'à deux mois ou plus après l'éruption. Un seul échantillon sanguin est souvent nécessaire pour le diagnostic. Cependant, un prélèvement réalisé dans les 72h suivant l'apparition de l'exanthème peut revenir faussement négatif et nécessite donc un second prélèvement plus tardif (Figure 7).

La séroconversion des anticorps anti-rougeoleux IgG entre deux prélèvements sanguins confirme aussi le diagnostic mais ils doivent être réalisés à au moins 10 jours d'intervalle. Cette méthode reste donc peu adaptée à l'urgence et au diagnostic de l'infection aiguë.

b. Diagnostic direct

▪ **Biologie moléculaire**

La détection directe du virus repose sur l'amplification de l'ARN viral par RT-PCR (= réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse) après extraction des acides nucléiques.

L'ARN est détectable, de 5 jours avant l'éruption jusqu'à douze jours après, dans les échantillons respiratoires, de salive (kit salivaire), d'urine et de sang (2) (*Figure 7*).

▪ **Génotypage**

Il est réalisé à partir de chaque échantillon positif en RT-PCR par le Centre National de Référence (CNR) de la rougeole afin d'étudier la circulation du virus au niveau national et mondial, selon les recommandations de l'OMS (2).

Il existe 24 génotypes du VR reconnus par l'OMS (*Annexe 1*) mais les génotypes C2, D2, D3, G2 et H2 sont désormais considérés comme inactifs car ils n'ont pas été signalés depuis au moins 10 ans, tandis que les génotypes B3, D4, D8, D9, G3 et H1 sont identifiés comme actuels (26).

c. Diagnostic à partir d'un prélèvement de liquide buccal (kit salivaire)

Le prélèvement est facile et consiste à passer un écouvillon en mousse au niveau du sillon gingivo-jugal pendant une minute. L'écouvillon est ensuite replacé dans le tube de protection pour être envoyé puis analysé au CNR. Les kits salivaires sont fournis par Santé Publique France et sont disponibles auprès de l'ARS (Agence Régionale de Santé). (*Annexe 3*) (27)

Ce type de prélèvement (qui recueille de la salive et des cellules) permet la recherche de l'ARN viral (par RT-PCR) et celle des anticorps spécifiques IgM et IgG. On observe alors que la cinétique des anticorps salivaires et sériques se superpose et que l'ARN viral est toujours présent pendant les phases d'invasion et éruptive de la maladie.

G. Maladie à déclaration obligatoire

En France, la rougeole est une maladie à déclaration obligatoire. Ainsi, chaque cas de rougeole, clinique ou confirmé, doit être signalé par les professionnels de santé (médecin ou biologiste) au médecin de l'ARS. Sa déclaration se fait généralement via un formulaire (*Annexe 4*) mais est aussi valable par téléphone ou télécopie (28).

Ce signalement permet à l'ARS (27):

- De déceler les cas groupés ou d'identifier une chaîne de transmission,
- De mesurer les progrès vers l'élimination et de faciliter les actions de prévention,

- D'établir l'incidence départementale, régionale et nationale ainsi que les tendances et les principales caractéristiques épidémiologiques de la rougeole. Ces données épidémiologiques doivent faire l'objet d'une transmission annuelle à l'OMS dans le cadre du plan mondial d'élimination de la rougeole dans la région Europe.

Dès le stade du signalement, des mesures préventives doivent être prises en plus de l'éviction du cas : recherche active des contacts, avec en particulier la recherche de sujets à risque de forme grave de rougeole dans l'entourage (nourrisson âgé de moins d'un an, femme enceinte, immunodéprimé) avec vaccination des sujets réceptifs dans l'entourage. Que le cas soit clinique ou confirmé, ces mesures doivent être appliquées aux contacts proches (entourage familial, enfants et adultes de la même section en crèche ou en halte-garderie, enfants et adultes exposés au domicile de garde quand le cas est gardé par une assistante maternelle). Elles seront élargies aux contacts ayant partagé les mêmes locaux en collectivités (école, collège, lycée, lieu de travail...) si le cas est confirmé (29).

Tout cas répondant à un ou plusieurs des critères cliniques et biologiques suivants doit être signalé sans délai auprès de l'ARS (29) :

- Critères cliniques : association d'une fièvre $\geq 38,5$ °C, d'une éruption maculo-papuleuse et d'au moins un des signes suivants : conjunctivite, coryza, toux, signe de Koplik.
- Critères biologiques :
 - Détection (en l'absence de vaccination dans les deux mois précédant le prélèvement) sérologique ou salivaire d'IgM spécifiques de la rougeole,
 - Séroconversion ou élévation (en l'absence de vaccination dans les deux mois précédant le prélèvement) de quatre fois au moins du titre des IgG sériques entre la phase aiguë et la phase de convalescence,
 - Détection du virus par PCR sur prélèvement sanguin, rhino-pharyngé, salivaire ou urinaire,
 - Culture positive sur prélèvement(s) sanguin, rhino-pharyngé, salivaire ou urinaire.

A l'issu du signalement et des éléments recueillis, chaque cas est classé de la manière suivante (29) :

- Cas clinique : cas présentant les critères cliniques pour lequel il n'y a pas eu d'analyse biologique et qui n'est pas lié épidémiologiquement à un autre cas de rougeole confirmé ou pour lequel les résultats biologiques ne permettent pas d'exclure le diagnostic (ex : prélèvement négatif réalisé en dehors des délais préconisés).
- Cas confirmé :
 - Biologiquement : patient ayant présenté des signes cliniques évocateurs de rougeole et pour lequel un ou plusieurs critères de confirmation biologique sont présents
 - Épidémiologiquement : cas qui répond à la définition d'un cas clinique et qui a été en contact dans les 7 à 18 jours avant le début de l'éruption avec un cas de rougeole confirmé

H. Prise en charge de la rougeole

a. Traitement (11)

Il n'existe pas de traitement spécifique de la rougeole. La prise en charge des différents cas consiste en des soins de soutien et à prévenir et/ou traiter les complications de la rougeole et les infections secondaires. Il est d'abord important d'isoler les malades et qu'ils portent un masque chirurgical protecteur car c'est une maladie très contagieuse.

Des soins de soutien peuvent être apportés au cas par cas pour soulager les symptômes courants de la maladie tels que la fièvre, la toux, la conjonctivite, la rhinite ou la congestion nasale. Des apports nutritionnels et sels de réhydratation orale peuvent être nécessaires en cas de risque de dénutrition et déshydratation dues aux diarrhées, aux vomissements et au manque d'appétit.

Les antibiotiques ne sont pas recommandés et sont à utiliser qu'en cas de complications bactériennes secondaires comme la pneumonie ou l'otite moyenne.

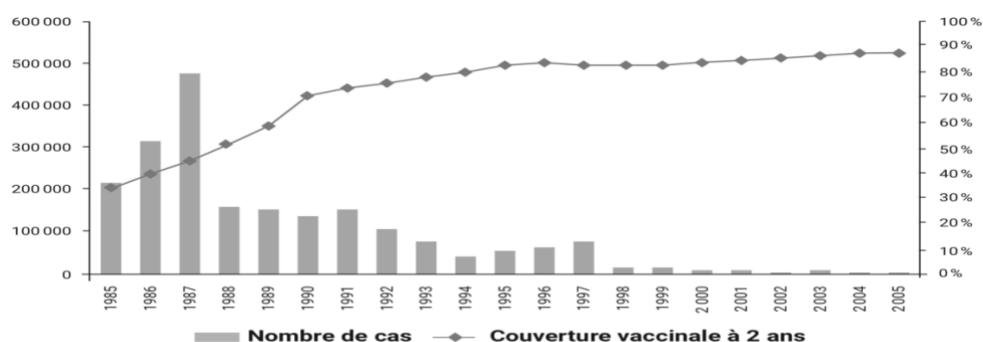
L'OMS recommande une administration orale de vitamine A chez tous les cas aigus de rougeole infantile, immédiatement après le diagnostic. Ainsi, il faudrait donner 50 000 UI aux

nourrissons de moins de 6 mois, 100 000 UI aux nourrissons de 6 à 11 mois et 200 000 UI aux enfants de 12 mois et plus. Une troisième dose doit être administrée, si l'enfant présente des signes ophtalmiques de carence en vitamine A (comme les taches de Bitot), 4 à 6 semaines après.

b. Prévention vaccinale

La rougeole est une maladie évitable et la vaccination reste le seul moyen de protection efficace vis-à-vis de celle-ci. L'Homme étant le seul réservoir du VR, on peut donc espérer éliminer la rougeole d'un pays, et à terme au niveau mondial, grâce à une vaccination généralisée. La France s'est ainsi engagée, depuis 2005, dans le Plan stratégique mondial de l'OMS visant à éliminer la rougeole. Son objectif était d'atteindre une couverture vaccinale supérieure à 95% dans la population générale d'ici 2020. En effet, une telle protection collective permet d'éliminer la maladie et ses complications et ainsi protège les personnes les plus fragiles ne pouvant être elles-mêmes vaccinées (nourrissons de moins d'un an, femmes enceintes, personnes immunodéprimées) (25,30).

En France, avant la mise en place d'une vaccination contre la rougeole chez les nourrissons, plus de 500 000 cas survenaient chaque année. La valence rougeole fut incluse dans le calendrier vaccinal français en 1983 et a rendu la rougeole beaucoup plus rare. Grâce à de nombreuses campagnes de promotion de la vaccination la couverture vaccinale à 2 ans a progressé mais n'atteint toujours pas les 95% requis pour chacune des deux doses du vaccin. Ainsi en 2016, elle était de 90,3% pour la première dose et de 80,1% pour la seconde (30).



Source : Réseau Sentinelles - Insem U444 - 707, certificats de santé du 24^{ème} mois DREES.

Figure 8 : Évolution de l'incidence de la rougeole et de la couverture vaccinale (1 dose à 2 ans), en France entre 1985 et 2005 (30)

La rougeole était une maladie à déclaration obligatoire de 1945 à 1986 mais en raison d'un nombre importants de cas et d'une faible notification des médecins elle a été retirée de la

liste. Jusqu'en 2005, elle était alors surveillée par le réseau de médecins généralistes Sentinelles. On peut observer la nette diminution d'incidence de la maladie depuis la fin des années 80, due à l'augmentation de la couverture vaccinale (*Figure 8*) (30). La maladie étant devenue plus rare, les estimations de l'incidence faites par ce réseau sont devenues moins précises c'est pourquoi la rougeole est redevenue une maladie à déclaration obligatoire en 2005 (29).

Entre janvier 2008 et septembre 2019, près de 30 000 cas de rougeole ont été déclarés en France. Cette situation est la conséquence d'une couverture vaccinale en baisse chez les nourrissons, les enfants et les jeunes adultes. Suite à cela, la vaccination contre la rougeole est devenue obligatoire en France chez les nourrissons naissant à partir du 1^{er} janvier 2018 et il est recommandé que toutes personnes nées à partir de 1980 aient reçu les deux doses du vaccin (31).

c. Recommandations autour d'un cas de rougeole

Des mesures doivent immédiatement être mises en place devant tout patient suspecté de rougeole (fièvre élevée, éruption maculo-papuleuse et au moins un des signes suivants : conjonctivite, toux, signe de Köplik, rhinite) pendant toute la période de contagiosité, à savoir jusqu'à 5 jours après le début de l'éruption.

En établissements de santé, un isolement du patient en chambre seul ainsi que des précautions complémentaires respiratoires de type « AIR » (port de masque à protection respiratoire type FFP2 dès l'entrée en chambre par le personnel soignant, port du masque chirurgical par le malade lors de ses déplacements, aérer régulièrement la chambre, limiter les visites et les intervenants...). A domicile, les mesures sont sensiblement identiques : le patient doit limiter ses déplacements au strict nécessaire et porter un masque chirurgical dans ce cas, suspendre toute visite non obligatoire au domicile, se laver les mains et aérer les pièces fréquemment (27). Comme indiqué précédemment le professionnel de santé doit également signaler et notifier le cas à l'ARS. De plus, il est important d'identifier tous les sujets contacts et de vérifier leur statut vaccinal.

a. Prophylaxie post-exposition

Pour prévenir la survenue de la rougeole, chez les personnes non ou insuffisamment immunisées, le vaccin peut être administré dans les 72h suivant une exposition au VR. Si la maladie se développe quand même, les symptômes sont diminués et sa durée plus courte. En cas de contre-indication à cette vaccination post-exposition (en particulier chez les femmes enceintes, les nourrissons de moins de 6 mois ou les immunodéprimés), il est possible d'administrer des immunoglobulines polyvalentes. Leur administration dans les 6 jours suivant l'exposition peut parvenir à prévenir la maladie ou au moins atténuer sa gravité (11).

II. LA VACCINATION ANTI-ROUGEOLEUSE

A. Principe de la vaccination

L'objectif d'une vaccination préventive est d'éviter la survenue d'une maladie infectieuse en induisant une immunité protectrice spécifique d'un agent infectieux avant tout contact avec l'agent infectieux concerné chez l'individu vacciné. Cette protection individuelle permet, dans la plupart des cas, une immunité collective secondaire (« *Herd immunity* ») grâce à la diminution de la circulation de l'agent pathogène en cause (32).

Les vaccins miment certaines des caractéristiques immunogènes des agents infectieux et induisent les mêmes défenses immunitaires protectrices que l'infection naturelle. Ils consistent en des suspensions de micro-organismes inactivés ou atténués, des fragments de microbes ou des substances détoxifiées. Pour beaucoup de vaccins, la protection passe par l'induction d'anticorps neutralisants, qui persistent plus ou moins longtemps. La vaccination exploite la mémoire du système immunitaire de la manière suivante (33) :

- Lors de la première injection vaccinale, l'individu développe une réponse immunitaire lente et d'affinité faible.
- Lors de nouveaux contacts avec l'antigène, comme dans le cas des rappels vaccinaux, le délai de réponse est raccourci et les anticorps produits sont plus affins et en quantité plus élevée.
- Ainsi, s'il y a contact avec l'agent infectieux, l'induction de la réponse immunitaire du sujet vacciné est suffisamment rapide pour empêcher l'infection ou son évolution.

On distingue différents types de vaccins antiviraux dont l'immunogénicité est variable du fait d'un mode d'action différent sur le système immunitaire (32) :

- Les vaccins à virus vivants atténués : ils sont capables de se multiplier chez l'Homme mais restent non pathogènes pour l'immunocompétent. Très proches de la souche sauvage, ils entraînent une immunogénicité importante et donc une immunité durable. C'est le cas du vaccin contre la rougeole.
- Les vaccins à virus complets inactivés : ils sont incapables de se répliquer et sont composés à partir de virus « tués » par des procédés physico-chimiques (chaleur, formol...). La réponse mémoire induite est plus faible et nécessite l'injection de rappels. C'est par exemple le cas du vaccin contre la poliomyélite.
- Les vaccins sous-unités : ils sont constitués d'une seule partie du virus, correspondant à la fraction inductrice d'une immunité protectrice. C'est le cas des vaccins contre l'hépatite B et contre les papillomavirus. Ils ne contiennent donc pas de virus infectieux. L'acquisition d'une immunité protectrice nécessite des injections de rappels.

B. Composition du vaccin anti-rougeoleux

En France, le vaccin anti-rougeoleux n'existe qu'en association avec les vaccins contre la rubéole et les oreillons (= vaccin ROR). Deux vaccins trivalents sont disponibles sur le marché français : MMRVaxPro® qui utilise la souche Edmonston Enders, et Priorix® qui contient une variante atténuée, la souche Schwarz (30). D'autres souches vaccinales peuvent être utilisées sur le marché international comme par exemple Edmonston-Zagreb, AIK-C et Moraten. Tous les vaccins disponibles sont sûrs, efficaces et interchangeables (11).

L'OMS autorise que le vaccin contienne une petite quantité de l'antibiotique néomycine (<25µg), en tant que résidu du processus de fabrication, ou des agents stabilisants dont l'albumine humaine, le sorbitol et la gélatine hydrolysée (11).

La fabrication du vaccin vivant contre la rougeole comporte une étape de culture cellulaire dans des œufs de poule, il peut donc contenir d'infimes quantités de protéines d'œufs. Ainsi, les sujets ayant des antécédents de réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes ou autres réactions immédiates (par exemple urticaire généralisée, gonflement de la bouche et

de la gorge, difficultés respiratoires, hypotension ou choc) suite à l'ingestion d'œufs peuvent être plus à risque de développer une réaction d'hypersensibilité immédiate suite à la vaccination, bien qu'elle soit rare. Si la vaccination est indispensable, elle doit se faire avec une très grande prudence à l'hôpital chez ces sujets et selon une méthode particulière « accoutumance » (des doses répétées et progressivement croissantes de vaccin sont administrées sous surveillance afin d'habituer l'organisme de la personne aux traces d'œuf contenues dans le vaccin) (34–36).

C. De la prescription à l'administration

Le ROR peut être prescrit par :

- Un médecin (médecin généraliste, spécialiste, médecin du travail), en ville ou à l'hôpital
- Une sage-femme pour les femmes dans le cadre du suivi gynécologique et de contraception, une femme ayant un projet de grossesse ou venant d'accoucher, l'entourage du nouveau-né jusqu'à ses 2 mois

Le vaccin est pris en charge à 100% par l'assurance maladie pour les enfants de 1 à 17 ans, et à 65% à partir de 18 ans (les complémentaires remboursent généralement le reste à charge) (30).

Le vaccin se présente sous forme de poudre lyophilisée et doit être conservé au réfrigérateur entre +2°C et +8°C. Avant l'administration, il doit être reconstitué avec 0,5 ml d'eau pour préparations injectables, fournie par les fabricants. Chaque dose de 0,5 ml de vaccin reconstitué contient ≥ 1000 unités virales infectantes de la souche vaccinale. Le vaccin perd au bout d'une heure à 20°C environ 50% de son activité et au bout d'une heure à 37°C, quasiment la totalité de celle-ci. De plus, le ROR est sensible à la lumière et doit donc être conservé dans des flacons en verre teinté (11).

Les vaccins anti-rougeoleux sont habituellement injectés par voie sous-cutanée, mais ils sont également efficaces en intramusculaire. Le site d'injection préférable est la face antérolatérale de la cuisse ou le haut du bras en fonction de l'âge de l'enfant. Les vaccins anti-rougeoleux sont homologués pour être utilisés à partir de 6 mois, même si celle-ci se fait généralement plus tard (11).

D. Recommandations générales de vaccination

a. Chez le nourrisson

Depuis le 1^{er} janvier 2018, le vaccin trivalent ROR est devenu obligatoire chez le nourrisson en France, comme celui contre la coqueluche, les infections invasives à *Haemophilus influenzae de type b*, l'hépatite B, les infections à pneumocoque, les infections invasives à méningocoque de séro groupe C. Ils rejoignent les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite qui étaient déjà obligatoires (*Annexe 5*). Cette décision a été prise dans le but d'enrayer certaines maladies infectieuses comme la rougeole car la couverture vaccinale de la population était insuffisante. En effet, l'élimination de la rougeole nécessite une couverture vaccinale de 95% chez le jeune enfant (37). Ce niveau n'a jamais été atteint ce qui explique l'épidémie de rougeole qui a généré près de 30 000 cas entre janvier 2008 et septembre 2019 (38).

Le schéma vaccinal du ROR est composé de deux doses de vaccin. La première dose est à administrer à 12 mois. La seconde doit se faire entre 16 et 18 mois et ne constitue pas un rappel car l'immunité acquise après la première dose est de longue durée. Effectivement, certains enfants peuvent ne pas répondre à un ou plusieurs antigènes lors de la première injection, elle sert donc de rattrapage (39).

b. Personnes nées depuis 1980

Toute personne née à partir de 1980 et ayant plus de 18 mois devrait avoir reçue 2 doses du vaccin trivalent, à au moins un mois d'intervalle l'un de l'autre, qu'elle soit immunisée contre l'une des trois maladies ou non.

c. Groupes à risque

▪ **Nourrissons de 6 à 11 mois révolus**

Une dose de vaccin trivalent doit être administrée chez le nourrisson (hors AMM entre 6 et 8 mois) se rendant en voyage dans une zone de haute endémicité ou s'il a été en contact avec un malade (injection dans les 72h). Il recevra ensuite les 2 doses de vaccin trivalent suivant les recommandations du calendrier vaccinal données précédemment (27,39).

- **Voyageurs allant en zone de haute endémicité, non vaccinés sans antécédent de rougeole**

Les personnes nées depuis 1980 doivent mettre à jour leur vaccination suivant le calendrier pour atteindre deux doses. Celles nées avant 1980 reçoivent une dose de vaccin trivalent (27).

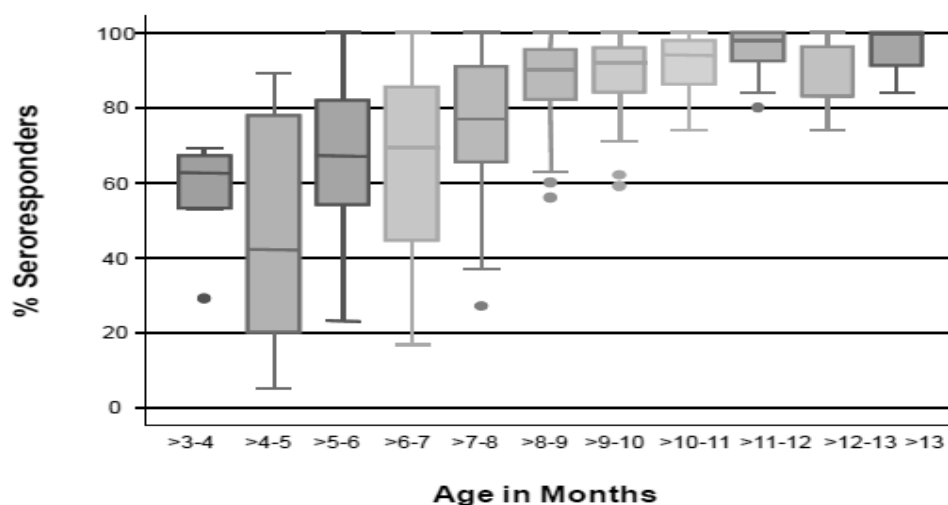
- **Professionnels de santé ou personnels chargés de la petite enfance, sans antécédent de rougeole**

Les personnes nées avant 1980 reçoivent une dose de vaccin trivalent et celles nées après 1980 doivent atteindre deux doses de vaccin ROR selon le calendrier vaccinal (27).

E. Efficacité et immunogénicité

Le vaccin anti-rougeoleux induit une réponse immunitaire humorale (IgM sériques transitoires, IgA dans les sécrétions mucosales et IgG sériques identifiables pendant plusieurs années) et cellulaire (lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques) similaires à celles induites par l'infection par virus sauvage (11).

Lorsqu'elle est effectuée tôt chez le nourrisson, la vaccination contre la rougeole peut ne pas provoquer de séroconversion en raison d'un système immunitaire immature et de la présence d'anticorps maternels neutralisants. Le taux de séroconversion est environ de 80 à 85%, après une dose de vaccin, chez les nourrissons vaccinés âgés de 9 mois et entre 90 à 95% s'ils sont vaccinés à 12 mois (*Figure 9*) (9).



Adapted, by permission of the publisher, from Scott S, [thesis] 2006, (237).

Figure 9 : Proportion de séroconversion en fonction de l'âge (en mois) après une dose de vaccin anti-rougeoleux (9)

Des études montrent que l'injection d'une deuxième dose de vaccin chez les enfants n'ayant pas réagi lors de la primovaccination leur permet d'atteindre une immunité protectrice suffisante chez 95% d'entre eux (11).

Deux doses de vaccin ROR correctement administrées et entraînant une séroconversion permettent une protection à vie chez la plupart des personnes en bonne santé. Effectivement, même si les titres d'anticorps baissent avec le temps jusqu'à devenir indétectables, la mémoire immunitaire persiste et confère une protection suffisante en cas de contact avec le VR sauvage (11).

F. Effets indésirables

Les réactions, suite à l'injection du vaccin ROR, restent le plus souvent bénignes et transitoires. On peut observer, dans les 24 heures qui suivent, une rougeur et une sensibilité à la palpation au niveau du site d'injection qui disparaissent en 2 à 3 jours. Après 7 à 12 jours, 5 à 10% des personnes vaccinées peuvent présenter des réactions systémiques comme de la fièvre (>39°C) durant 1 à 2 jours et 2% auront une éruption cutanée. La fièvre peut provoquer des convulsions chez les enfants présentant des antécédents personnels ou familiaux. La probabilité d'apparition de ces effets diminue lors de la deuxième injection et ceux-ci se produisent en général chez les sujets n'ayant pas eu une immunisation suffisante lors de la première dose. Des réactions allergiques, comme une hypersensibilité (urticaire au point d'injection...) ou plus rarement un choc anaphylactique (3,5 à 10 cas par million de doses), peuvent se produire et sont généralement observées lors de la deuxième injection. Elles sont notamment attribuées aux constituants du vaccin tels que la néomycine ou les agents stabilisants à base de gélatine plutôt qu'aux résidus de protéine de l'œuf (11,30).

Le risque d'encéphalite attribuable au vaccin ROR est d'environ 3,4 pour 10 millions de doses, ce qui est nettement inférieur à celui induit par l'infection naturelle (30).

Suite à la publication, en 1998, dans le journal britannique *The Lancet* d'une étude concluant sur la responsabilité du vaccin ROR dans l'apparition de troubles autistiques combinés à des troubles digestifs, de nombreuses personnes se sont mises à se méfier du vaccin trivalent. On observe alors une importante baisse de la couverture vaccinale et donc une résurgence de la rougeole. L'étude est par la suite jugée comme frauduleuse et a, en réalité, été réalisée dans le but de servir des intérêts financiers. Cette controverse persiste néanmoins dans certains

esprits malgré la révélation de la fraude. En 2019, une étude danoise menée par Anders Hviid, chez tous les enfants nés au Danemark entre 1999 et 2010, conforte l'absence de lien et affirme que le vaccin ROR n'augmente pas le risque d'autisme, ne déclenche pas d'autisme chez les enfants ayant des facteurs de risque et n'est pas associé à l'apparition de cas groupés d'autisme à des temps donnés après la vaccination (40,41).

Tout effet indésirable observé doit être déclaré au centre régional de pharmacovigilance pour améliorer la sécurité des produits de santé. La liste des centres régionaux est disponible sur le site internet de l'ANSM (42).

G. Contre-indications

Du fait de leur caractère vivant et de leur mode de production, les vaccins anti-rougeoleux sont contre-indiqués chez les personnes présentant :

- Une hypersensibilité aux substances actives, à un des excipients ou à la néomycine
- Un déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis) comme un déficit immunitaire combiné sévère, une agammaglobulinémie, le sida ou une infection symptomatique due au VIH ou avec un taux de lymphocytes T CD4+ inférieur à 200/mm³, une leucémie ou lymphome à un stade avancé, une autre maladie maligne grave et en cas de traitement par des stéroïdes à haute dose, des agents alkylants, des antimétabolites ou une radiothérapie immunosuppressive
- Une maladie fébrile sévère aiguë (une infection bénigne telle que le rhume n'empêche pas la vaccination).

En outre, les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées par le ROR. Aucun effet tératogène du vaccin n'a été mis en évidence, cette contre-indication reste donc une précaution en raison de la fièvre pouvant résulter de la vaccination. Ainsi, l'administration du vaccin par inadvertance chez une femme enceinte n'est pas considérée comme une indication d'interruption thérapeutique de grossesse (11,30).

PARTIE 2 : Contexte épidémiologique de la rougeole

I. LA ROUGEOLE DANS LE MONDE

La transmission endémique du virus de la rougeole se caractérise par des épidémies saisonnières annuelles superposées à des cycles épidémiques plus longs de 2 à 5 ans. Dans les pays tempérés, les flambées annuelles de rougeole se produisent généralement à la fin de l'hiver et au début du printemps. Quant aux zones tropicales, les pics épidémiques sont plus irréguliers mais ont le plus souvent lieu au cours de la saison sèche (3,43).

A. Quelques chiffres

Avant la mise en place du vaccin anti-rougeoleux en 1963 aux USA puis sa généralisation dans les programmes de vaccination, on enregistrait tous les 2 à 3 ans des épidémies causant 2,6 millions de décès par an dont principalement de jeunes enfants de moins de 5 ans (44).

Chaque année l'OMS publie le nombre de cas de rougeole signalés et le nombre estimé de décès, ainsi que des estimations de la couverture vaccinale mondiale contre la rougeole pour la première (MCV1) et la deuxième dose (MCV2). Entre 2000 et 2018, la couverture vaccinale mondiale par le MCV1 est passée de 72% à 86% (avec des variations considérables entre différentes Régions OMS) et de 18% en 2000 à 69% en 2018 pour le MCV2, principalement en raison d'une augmentation du nombre de pays proposant le MCV2, qui est passé de 98 pays (51%) en 2000 à 171 pays (88%) en 2018. L'incidence annuelle rapportée de la rougeole a baissé de 66% avec un nombre de cas passant de 145 à 49 pour 1 million d'habitants, et le nombre estimé de décès dus à la rougeole a chuté de 73% et passe pour la première fois sous la barre des 100 000 décès en 2016 (*Figure 10*) (45,46).

L'amélioration de la nutrition, du statut socioéconomique, des soins de santé puis la diminution de l'incidence de la rougeole grâce à l'augmentation de la couverture vaccinale anti-rougeoleuse ont permis de diminuer les décès dus à la rougeole. Néanmoins, ces progrès ont entraîné dans les populations une baisse de la vigilance pour la maladie et notamment pour la valeur de sa vaccination préventive. Si on regarde plus précisément, depuis 2016 le nombre de cas et l'incidence de la rougeole ont tous deux augmenté dans les régions de l'OMS et particulièrement en Afrique, dans les Amériques (Amérique du Nord, Centrale, du Sud et Caraïbes) et l'Europe (*Figure 11 et Annexe 6*). Parallèlement, le nombre de décès estimés

imputable à la rougeole est lui aussi en hausse depuis 2016, repassant ainsi au-dessus du seuil des 100 000 décès par an (Figure 10) (3,45–47).

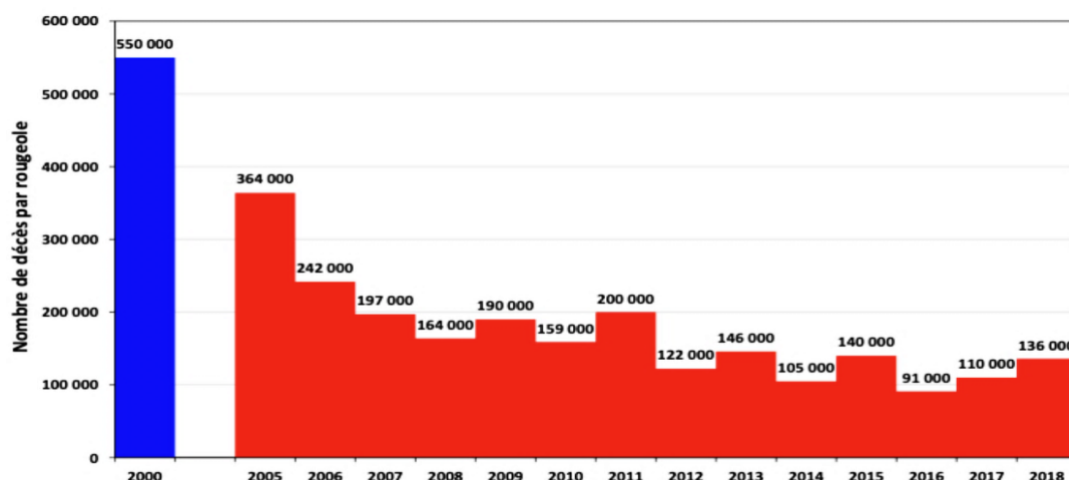


Figure 10 : Nombre de décès de rougeole estimés dans le monde (2000, 2005-2018) (46)

En 2019, cette hausse est particulièrement importante et le nombre de cas déclarés supérieur à 760 000, soit une augmentation de 476 % depuis 2016. Ce nombre de cas déclarés en 2019 est le plus élevé dans trois des six régions de l'OMS : la région Afrique (522 884 cas), la région Europe (104 268 cas dont 64 décès) et la région du Pacifique occidental (67 712 cas). Entre 2018 et 2019, l'augmentation du nombre de cas concerne quatre des six régions, celles d'Afrique, du Pacifique occidental, des Amériques et d'Europe avec respectivement 835 %, 122 %, 30 % et 18 % d'augmentation (48).

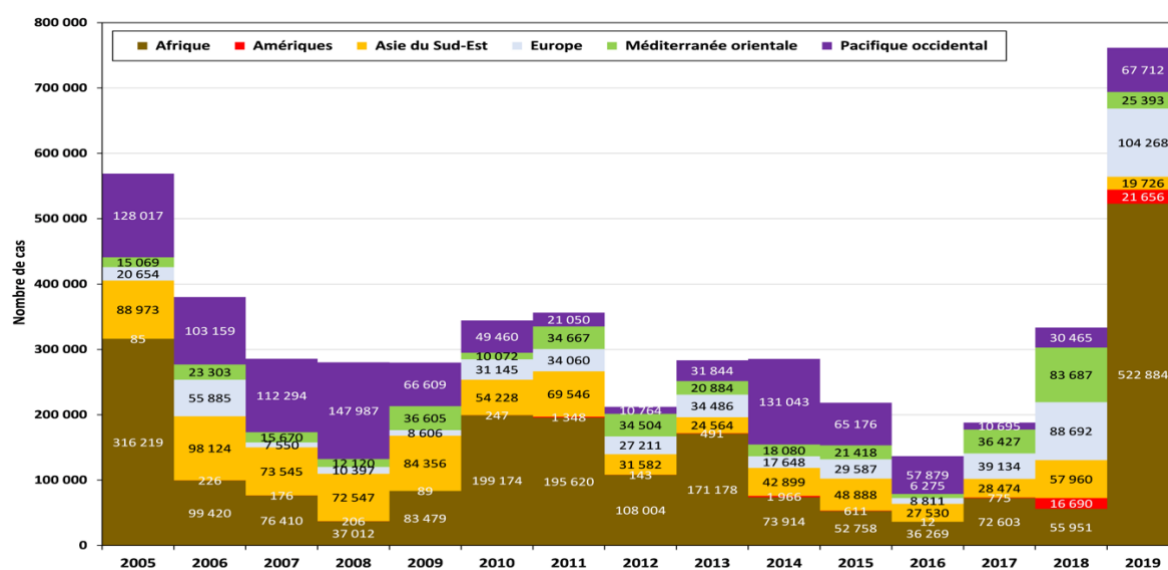


Figure 11 : Cas de rougeole déclarés dans les six régions de l'OMS de 2005 à mars 2019 (sources : OMS Genève et OMS Europe) (48)

L'Australie a réussi à supprimer la transmission endémique et à éliminer cette maladie sur son territoire. Tandis que l'Europe, l'Afrique et certaines parties d'Asie souffrent toujours de rougeole endémique avec des flambées importantes certaines années, liées à une couverture vaccinale plus faible et à de grands groupes de population non protégés où le virus continue de circuler. Le nombre de voyages internationaux étant en hausse, les voyageurs non-vaccinés et sous-vaccinés risquent de contracter la maladie dans les destinations où la rougeole est endémique et de la transporter dans leur pays d'origine. Ainsi en 2011 plus de 1300 cas (soit plus de 8 fois la moyenne annuelle des années précédentes) ont été signalés dans les Amériques dus à l'importation du virus provenant de grandes flambées en Europe et en Afrique. La propagation de la rougeole reste donc un risque important pour les voyageurs internationaux non immunisés et leurs entourages en raison de sa propagation facile et des taux de couverture vaccinale régionaux variables (49).

B. Actions mises en place

En 2010, l'Assemblée mondiale de la Santé s'était fixé 3 objectifs à réaliser avant 2015 dans la lutte contre la rougeole (44) :

- Augmenter la couverture systématique par le MCV1 chez les enfants âgés de 1 an pour atteindre un taux $\geq 90\%$ au niveau national et $\geq 80\%$ dans tous les districts.
- Réduire l'incidence annuelle mondiale de la rougeole à moins de 5 cas pour 1 million d'habitants et maintenir ce niveau.
- Réduire la mortalité rougeoleuse mondiale estimée de plus 95% par rapport aux estimations de 2000.

Malgré les différents progrès, les étapes mondiales fixées pour 2015 n'ont pas été atteintes : la couverture par le MCV1 stagne, celle par le MCV2 n'est que de 69% et la surveillance sous-optimale ne permet pas de prévoir précisément des mesures fondées sur les données (45).

En 2012, l'Assemblée mondiale de la Santé a approuvé le Plan stratégique mondial contre la rougeole avec pour objectif d'éliminer la rougeole (= absence de transmission endémique du virus de la rougeole dans une zone géographique définie pendant plus de 12 mois en présence d'un système de surveillance performant (3)) dans 4 des 6 Régions de l'OMS d'ici 2015 et dans 5 Régions d'ici 2020 (44).

L'incidence rapportée de la rougeole a augmenté dans 5 Régions depuis 2016, et la mortalité rougeoleuse mondiale estimée a augmenté depuis 2017. Les cas de rougeole et les flambées épidémiques se sont produits principalement chez les personnes non vaccinées, notamment les enfants d'âge scolaire et les jeunes adultes (50).

Depuis 2016, le nombre de cas de rougeole dans le monde ne fait qu'augmenter et a même atteint des taux particulièrement importants dans certaines régions en 2019. L'objectif du plan stratégique mondial contre la rougeole, pour la période 2012-2020, d'éliminer cette maladie dans 5 régions OMS d'ici 2020 est ainsi hors d'atteinte.

Cette augmentation mondiale des cas est liée avant tout à une insuffisance de couverture vaccinale dans de nombreux pays soit sur l'ensemble de leur territoire soit dans des poches de population. Elle est favorisée selon les pays et les régions par un calendrier vaccinal à une seule dose de vaccin rougeoleux pour certains pays d'Afrique, le retard de développement, les insuffisances des systèmes de santé, les troubles socio-économiques, les conflits, les déplacements de personnes non vaccinées (réfugiés, touristes, commerciaux) et par la défiance montante vis-à-vis des vaccins (48).

II. LA ROUGEOLE EN FRANCE

A. Politique vaccinale

La politique vaccinale menée par le Ministère des Solidarités et de la Santé est de définir la meilleure utilisation possible des vaccins pour protéger la population et de mettre en place tous les moyens nécessaires pour y parvenir. Cette politique s'intègre dans la lutte contre les maladies infectieuses et doit s'adapter à l'évolution de leur épidémiologie. Elle doit aussi tenir compte des connaissances médicales et scientifiques, des recommandations internationales (notamment celles émanant de l'OMS), des progrès technologiques en matière de vaccins ainsi que le droit à l'information sur les vaccins et sur leur sécurité, tant de la part du public que des professionnels de santé (51).

Le leader dans ce système est l'OMS. Elle donne des recommandations internationales basées sur des données épidémiologiques recueillies à l'échelle mondiale. Ensuite, chaque pays va décider de mettre ou non en application les recommandations de l'OMS en fonction de son

intérêt stratégique en termes de santé publique. En France, la politique vaccinale est élaborée par le ministre chargé de la santé qui rend public le calendrier des vaccinations après avis de la Haute Autorité de Santé (HAS). Pour cela, l'HAS s'appuie sur l'avis de la Commission Technique des Vaccinations (CTV), dont les missions étaient auparavant confiées au Comité Technique des Vaccinations du Haut Conseil de Santé Publique jusqu'au 22 mars 2017. Les missions principales du CTV sont de donner un avis sur les recommandations vaccinales, de définir le calendrier vaccinal et d'établir les mentions minimales obligatoires aux campagnes publicitaires portant sur les vaccins (52).

L'élimination de la rougeole est devenue une priorité pour la France, comme pour les 52 autres pays européens engagés dans le Plan européen d'action pour les vaccins de 2015 à 2020 qui recommande (50) :

- D'atteindre et maintenir une couverture $\geq 95\%$ avec 2 doses de vaccin anti-rougeoleux par les services de vaccination systématique.
- D'offrir aux populations sensibles à la rougeole des opportunités de vaccination contre ces maladies, y compris des activités de vaccination supplémentaire (AVS).
- De renforcer la surveillance par des enquêtes sur les cas et par la confirmation en laboratoire des cas suspects et des flambées épidémiques.
- D'améliorer la disponibilité et l'utilisation des données probantes relatives aux avantages et aux risques associés à la vaccination.

B. Quelques chiffres

La vaccination anti-rougeoleuse a débuté en France en 1983 et a permis la diminution du nombre de cas en France jusqu'en 2008. Mais la couverture vaccinale étant insuffisante, une épidémie s'est produite de 2008 à 2011 et une autre se manifeste depuis fin 2017.

Entre le 1er janvier 2008 et le 30 septembre 2019, la France a recensé plus de 30 000 cas de rougeole dont près de 15 000 au cours de l'année 2011. Durant cette période, on compte plus de 7000 personnes hospitalisées (23%) et près de 1500 cas ont présenté une pneumopathie grave, 43 des complications neurologiques (encéphalites, myélite, Guillain-Barré) et 26 sont décédés (*Tableau 1*) (38).

Année	Cas de rougeole déclarés par trimestre				Total	Cas hospitalisés		Cas sévères		Décès
	T1	T2	T3	T4		n	%	n	%	
2008	42	71	102	389	604	111	18%	28	5%	0
2009	488	570	327	158	1 543	422	27%	106	7%	2
2010	830	1823	623	1 813	5 089	1 497	29%	423	8%	2
2011	7 650	6399	616	298	14 963	2 962	20%	1 066	7%	7
2012	370	304	115	70	859	181	21%	52	6%	0
2013	65	114	50	28	257	69	27%	13	5%	0
2014	100	121	29	17	267	66	25%	16	6%	0
2015	21	292	28	23	364	66	18%	21	6%	0
2016	44	10	17	8	79	31	39%	10	13%	0
2017	137	220	74	92	523	209	40%	56	11%	1
2018	1 511	1060	149	199	2 919	675	23%	203	7%	3
2019	652	1364	475	-	2 491	724	29%	202	8%	2*
Total	11 910	12 347	2 605	3 095	29 958	7 013	23%	2 196	7%	17**

* Le premier des 2 décès survenus en 2019 concerne un cas avec une date de début des signes en 2018.

** Total réévalué à 26 décès en incluant les 9 autres décès identifiés dans la base du CépIDc-Inserm (données 2008-2016).

Tableau 1 : Récapitulatif des cas déclarés (01/01/08 au 30/09/19, données provisoires pour 2019, source : Déclarations Obligatoires) (38)

On observe nettement une distribution saisonnière de la maladie. Le pic infectieux se situe toujours en fin d'hiver et début de printemps. Après la flambée épidémique de 2008 à 2011, on remarque une diminution progressive des cas de rougeole de 2012 à 2015 jusqu'à une période de « lune de miel » entre 2015 et 2016 puis un nouvel épisode épidémique est survenue à l'automne 2017 (Figure 12) (53). Cette dernière vague a débuté dans le Sud et l'Ouest de la France, gagnant rapidement la quasi-totalité du territoire (54).

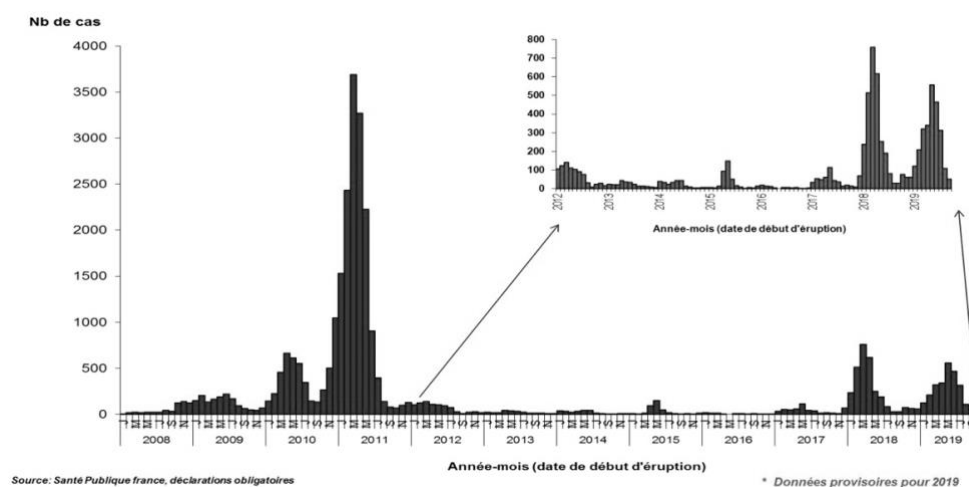


Figure 12 : Distribution du nombre de cas de rougeole déclarés par mois dans la France entière, du 1er janvier 2008 au 30 septembre 2019* (38)

L'épidémie de rougeole persiste avec près de 2636 cas déclarés sur l'année 2019 (contre 2919 en 2018) et une circulation du virus sur la quasi-totalité du territoire français (92 départements). On retrouve des foyers épidémiques principalement en Nouvelle Aquitaine, Occitanie, Pays de Loire, PACA et Grand Est avec une reprise de la circulation active de la rougeole dans l'Océan Indien pour la Réunion et Mayotte (Figure 13) (55).

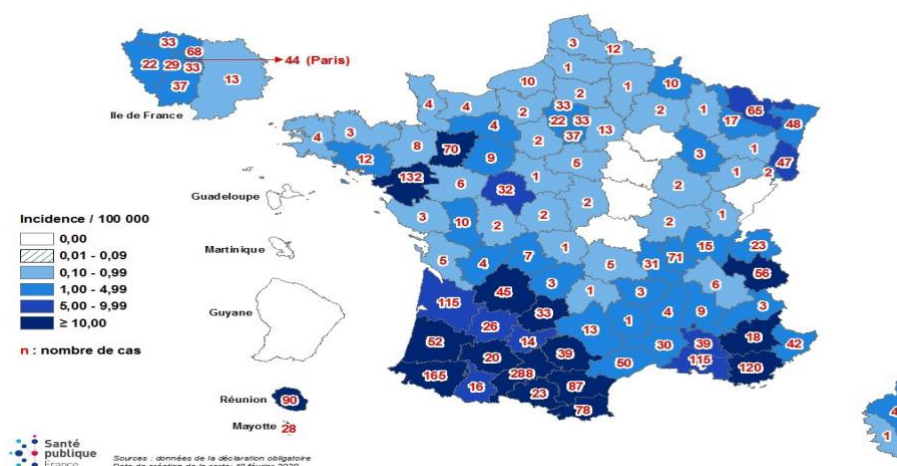


Figure 13 : Incidence cumulée et nombre de cas de rougeole déclarés par département de résidence en France entre le 1^{er} janvier et 31 décembre 2019 (n = 2636) (55)

Parmi les 2636 cas notifiés, 752 ont été hospitalisés dont 31 en réanimation, 184 ont présenté une pneumopathie (dont 152 nécessitant une hospitalisation) et 2 cas ont été compliqués d'encéphalites (dont un décédé). Enfin, deux décès ont eu lieu en 2019 chez des jeunes adultes immunodéprimés dans un contexte d'encéphalite à inclusions (un décès concernait un cas dont la date de début des signes ainsi que la survenue de l'encéphalite remontaient à l'automne 2018). La grande majorité des cas (86 à 88 %) survient chez des sujets non ou mal vaccinés (Figure 15) (55).

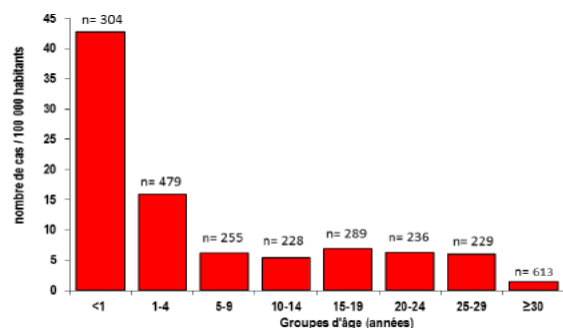


Figure 14 : Taux d'incidence et nombre de cas de rougeole déclarés, par groupe d'âge en 2019, France (55)

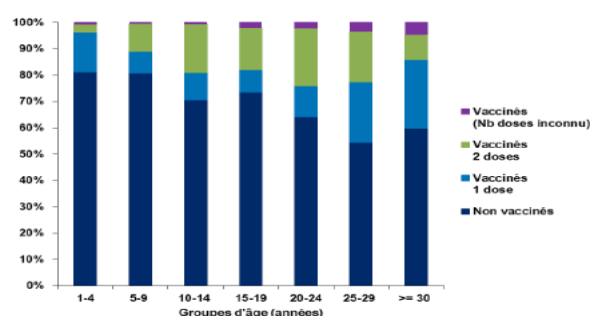
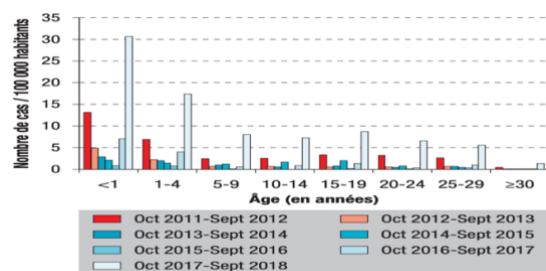


Figure 15 : Proportion de cas de plus de 1 an, selon leur statut vaccinal par groupe d'âge en 2019, France (55)

Les taux d'incidence, pour 100 000 habitants, les plus élevés sont retrouvés chez les enfants âgés de moins de 5 ans, et plus particulièrement chez ceux de moins de 1 an dépendants de l'immunité de groupe (« *herd immunity* ») car trop jeunes pour être vaccinés. Entre 2017 et 2018, le taux était de 30,7 cas déclarés pour 100 000 enfants de moins de 1 an contre 42,7 en 2019. On peut aussi remarquer un déplacement de l'âge des cas vers des tranches d'âge plus élevées, avec 50% des cas âgés d'au moins 15 ans et, parmi eux, un risque de complications plus élevé (Figure 16 & Figure 17) (53).



Source : Santé publique France, déclarations obligatoires.

Figure 16 : Incidence des cas de rougeole déclarés, selon le groupe d'âge et par périodes de 12 mois en France, du 1er octobre 2011 au 30 septembre 2018 (53)

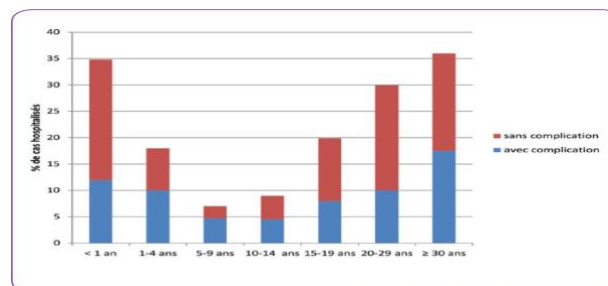


Figure 17 : Proportion de cas hospitalisés avec ou sans complication selon l'âge entre 2017 et 2018 en France. Source Santé Publique France (54)

La France est le pays européen ayant notifié le plus de cas de rougeole à l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) en 2019. Cette situation épidémique est retrouvée dans plusieurs autres pays européens ces dernières années, principalement en Roumanie (1706 cas en 2019), Italie (1626 cas en 2019), Pologne (1423 cas en 2019) et Bulgarie (1234 cas en 2019) (Figure 18). L'ECDC publie un rapport mensuel de surveillance de la rougeole et de la rubéole des 30 pays de l'Union Européenne (UE). Ainsi, en 2019, 13207 cas ont été notifiés faisant 10 décès en UE (5 en Roumanie, 2 en France, 1 en Hongrie, Italie et Royaume-Uni) (56).

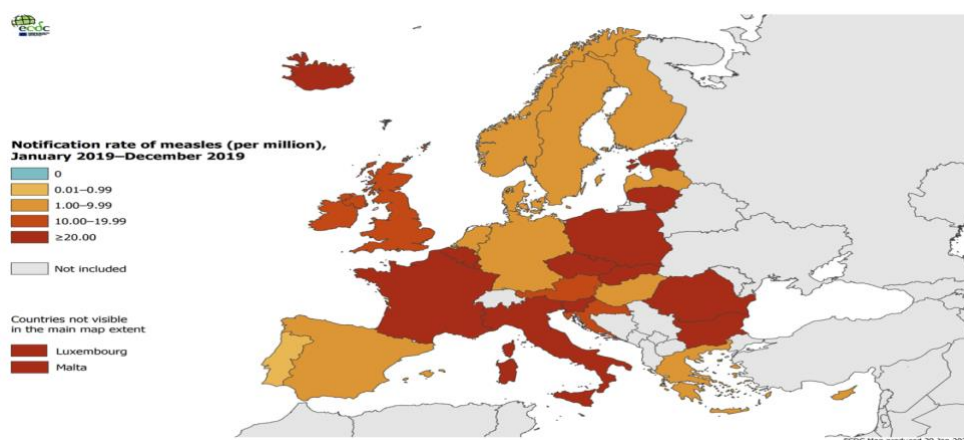


Figure 18 : Notifications par million d'habitants et par pays européens entre le 1er Janvier et le 31 décembre 2019 (56)

La diffusion du VR est la conséquence d'une couverture hétérogène et insuffisante en France dans la population générale et chez les professionnels de santé. Des études ont montré que la couverture vaccinale chez les professionnels de santé nécessitait d'être améliorée car n'atteignait pas les 95% recommandés. En effet, en 2009 seuls 79,3% des étudiants en santé avaient reçu une dose de vaccin et 49,6% les deux doses ; tandis que chez les soignants 49,7% d'entre eux avaient eu une dose de vaccin (57). Les différentes épidémies reflètent

l'insuffisance de couverture vaccinale en France, notamment pour la deuxième dose. Ainsi, la couverture vaccinale chez l'enfant et l'adolescent pour le vaccin ROR en France est :

- A 2 ans : 89,6% pour MCV1 et 80,3% pour MCV2 en 2017
- A 6 ans : 96,4% pour MCV1 et 83,2% pour MCV2 en 2012-2013
- A 11 ans : 97,7% pour MCV1 et 93,2% pour MCV2 en 2014-2015
- A 15 ans : 95,5% pour MCV1 et 83,9% pour MCV2 en 2008-2009

C'est dans ce contexte de couverture vaccinale insuffisante que la loi de financement de la sécurité sociale n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 (article 49) étend de trois à onze le nombre de vaccins obligatoires, dans le calendrier vaccinal chez les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018. Ainsi, à la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la polyomyélite se sont ajoutés les vaccins contre l'*Haemophilus influenzae b*, la coqueluche, l'hépatite B, la rougeole, les oreillons, la rubéole, le méningocoque C et le pneumocoque (58). L'objectif est d'augmenter la couverture vaccinale et de protéger les personnes vaccinées mais également d'éviter de contaminer les personnes vulnérables et à risque de formes graves, grâce à l'immunité de groupe. Or cette immunité de groupe ne peut être obtenue qu'avec des taux de couverture vaccinale élevés ; tant que la couverture vaccinale chez les moins de 24 mois n'atteindra pas 95% pour les deux doses de vaccin ROR et que le rattrapage des enfants plus âgés et des jeunes adultes ne sera renforcé on risque d'observer une alternance d'épidémies de rougeole avec des périodes de « lune de miel » (53).

C. Surveillance de la rougeole

La recrudescence de la rougeole en France ces dernières années a contraint Santé Publique France à mettre en place un programme de surveillance épidémiologique de la rougeole et à améliorer et promouvoir la prévention vaccinale grâce à l'utilisation de divers outils (site internet, campagne de promotion, brochures...). Cette surveillance épidémiologique permet d'évaluer l'impact de la politique vaccinale (réduction de l'incidence et contrôle de la rougeole) en France ; elle repose sur la déclaration obligatoire de la maladie et sur un réseau de partenaires tels que les différentes Agences Régionales de Santé, le CNR de la rougeole et des *Paramyxoviridae* respiratoires à Caen et la Direction générale de la santé (Ministère chargé de la Santé) (29).

III. CARACTÉRISTIQUES DES CAS DE ROUGEOLE DÉCLARÉS AU CHU DE TOURS ENTRE LE 1^{er} JANVIER ET LE 30 JUIN 2019

A. Région Centre-Val-de-Loire

En 2015, la couverture vaccinale de la région pour le ROR à 24 mois était estimée à 88,5% pour 1 dose et à 76,2% pour 2 doses. Ces chiffres sont inférieurs à la moyenne nationale (90,5% et 78,8% pour la première et la seconde dose) et largement en dessous de la couverture vaccinale visée par le Plan national d'élimination de la rougeole (59).

Entre le 1^{er} janvier et le 14 avril 2019 en région Centre-Val-de-Loire, 35 cas ont été notifiés à l'ARS et parmi eux 3 ont été contaminés lors d'un déplacement dans une autre région. Parmi les cas, 27 résidaient en Indre-et-Loire, 3 en Eure-et-Loir et dans le Cher, et 1 dans le Loiret. Bien que le nombre de cas soit plus faible qu'en 2018 sur la même période (82 cas), ces données témoignent d'une circulation du VR dans la région et particulièrement en Indre-et-Loire (60).

B. Étude des cas de rougeole du CHU de TOURS

L'étude descriptive présentée est une étude rétrospective des cas de rougeole (adultes et enfants) confirmés biologiquement entre le 1^{er} janvier et le 30 juin 2019 au CHU de Tours. Toutes les sérologies ont été réalisées par le laboratoire de Virologie du CHU de Tours.

Au cours de cette période, 14 cas de rougeole ont été suspectés (présence d'IgM anti-rougeole) mais parmi eux 2 cas étaient des faux positifs car ayant un profil d'infection ancienne (présence d'IgG anti-rougeole). Les IgM retrouvées étaient donc non spécifiques. Les 12 cas rapportés ont été soit vus aux urgences soit hospitalisés et parmi eux, seuls 11 dossiers étaient complets et ont pu être analysés.

a. Statut vaccinal

Lors des déclarations les personnes étaient âgées de 10 mois à 42 ans (médiane : 15 ans) et étaient non ou mal vaccinés. Ainsi, parmi les dix cas en âge d'avoir été vaccinés par au moins une dose, 5 étaient non vaccinés, 4 avaient reçu une des deux doses recommandées (dont

deux enfants vaccinés après avoir été exposés à la rougeole par un parent) et 1 ne savait pas s'il avait reçu une ou deux doses de vaccin (Figure 19).

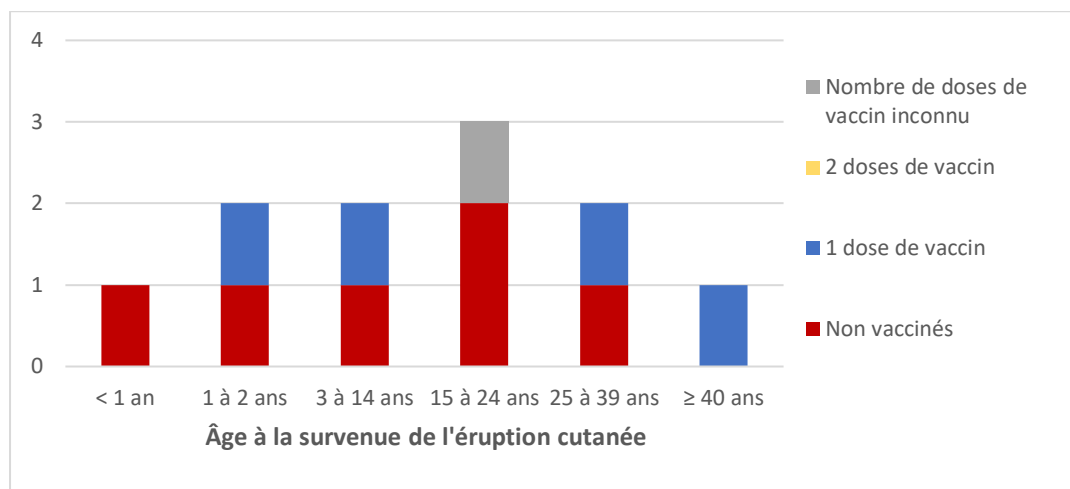


Figure 19 : Nombre de doses de ROR reçues chez les personnes ayant eu la rougeole au CHU de Tours du 1^{er} janvier au 30 juin 2019

Parmi tous les patients, 3 d'entre eux ont été en contact avec un cas de rougeole dans les jours précédents : les deux enfants précédemment cités et un adulte travaillant dans le corps médical. Tous n'étaient pas correctement vaccinés au moment de la contamination.

b. Mode d'entrée à l'hôpital

Au total, 10 personnes se sont présentées spontanément aux urgences (adultes ou pédiatriques) du CHU de Tours et une a été transférée des urgences du Pôle Santé Léonard de Vinci à Chambray-Lès-Tours dans un service du CHU. Parmi ces 11 cas, 9 ont consulté un médecin libéral (médecin traitant ou SOS médecin) en amont dont 3 ont été mis sous antibiotiques devant la suspicion d'une surinfection bactérienne (ORL ou respiratoire) au cours de la phase pré-éruptive, et seul un patient a directement été suspecté d'être atteint de la rougeole. Enfin, un patient adulte a été envoyé aux urgences par son médecin traitant pour une suspicion de méningite ; après auscultation et doute sur une sinusite il est ressorti avec une prescription d'antibiotiques. On peut ainsi identifier un retard de diagnostic chez certains patients dû aux symptômes communs précédant l'éruption cutanée.

Sept personnes ont nécessité une hospitalisation de plus de 24h dans différents services du CHU de Tours dont 5, âgés d'au moins 15 ans, ont été pris en charge en USC (Unité de Soins continus) qui est un service de réanimation (Figure 20).

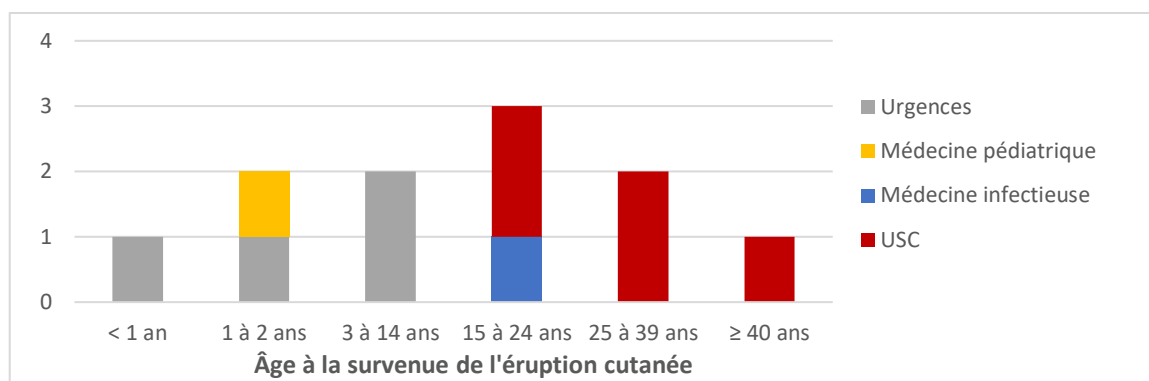


Figure 20 : Distribution des cas de rougeole au CHU de Tours du 1er janvier au 30 juin 2019

Dans la plupart des cas (57%), l'hospitalisation de plus de 24h a été justifiée par un motif principalement pulmonaire (pneumonie, hypoxémie). Des motifs d'atteintes hépatiques (cytolyse, cholestase) ont également été rapportés (43%). Un enfant et un adolescent de 15 ans, ne présentant pas de signes de gravité, ont seulement nécessité une surveillance dans un service hospitalier.

c. Description des cas

Ci-dessous, on distingue les enfants des adultes via un âge limite de 15 ans. Ainsi, les adultes correspondent à tous les patients âgés de 15 ans ou plus.

▪ **Signes cliniques**

Toutes les personnes ayant eu la rougeole ont développé une éruption maculo-papuleuse. L'éruption est souvent l'élément déclencheur pour une consultation médicale ou une présentation aux urgences.

La température a été indiquée dans le dossier pour 9 patients sur 11 et elle était pour eux supérieure ou égale à 38,5°C (82%).

Parmi les 9 cas ayant une fièvre supérieure ou égale à 38,5°C, tous ont présenté au moins l'un des quatre symptômes suivants : conjonctivite, rhinite, toux, signe de Köplik. Ils répondaient donc au diagnostic clinique de la rougeole.

Une toux a été retrouvée chez 10 des personnes hospitalisées (91%), une conjonctivite chez 7 d'entre elles (64%), une rhinite chez 9 patients (82%) et un signe de Köplik chez 7 patients (64%). Ces symptômes étaient parfois associés entre eux.

Les symptômes digestifs semblent plus atteindre les adultes que les enfants.

SYMPTOMES	ENFANTS (n = 5)	ADULTES (n = 6)	TOTAL (n = 11)
Éruption maculo-papuleuse	5	6	11
Température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	4	5	9
Toux	4	6	10
Conjonctivite	2	5	7
Rhinite	5	4	9
Signe de Köplik	2	5	7
Signes digestifs	1	4	5
➤ Nausées	0	2	2
➤ Vomissements	0	1	1
➤ Diarrhées	1	2	3

Tableau 2 : Récapitulatif des signes cliniques diagnostiqués chez les personnes atteintes de rougeole vues au CHU de Tours

▪ Complications cliniques retrouvées lors de l'hospitalisation

Des complications dues à l'infection par le VR ont été retrouvées chez 4 personnes (36%). Parmi elles, la plus grave a été la pneumonie chez un patient (9%) et la plus fréquente était la cytolysé hépatique chez 3 patients (75%). D'autres complications (digestives et pulmonaires) ont été observées. Les différents cas ont présenté généralement plusieurs complications simultanément. Aucune complication neurologique n'a été déclarée chez les patients du CHU de Tours durant cette période.

d. Déclaration à l'ARS

La déclaration obligatoire de la rougeole à l'ARS a été faite pour tous les patients quelle que soit leur durée d'hospitalisation au CHU de Tours.

e. Traitement

En dehors de quelques antibiotiques prescrits en amont des éruptions maculo-papuleuses, les patients ont tous bénéficié d'un traitement symptomatique ainsi que de toutes les

précautions nécessaires (isolement, port de masques...). Une seule antibiothérapie (amoxicilline-acide clavulanique) a été instaurée chez un patient hospitalisé dans le cas d'une possible surinfection bactérienne. Et enfin, quatre adultes ont nécessité un apport d'oxygène d'au moins 2L/min suite à des difficultés respiratoires.

f. Évolution de la maladie

Au total, tous les patients ont présenté une évolution favorable de la rougeole, malgré des complications multiples pour certains. La plupart des patients hospitalisés pour complications sont sortis de l'hôpital environ 5 jours après le début de l'éruption soit lorsqu'ils n'étaient plus contagieux. Les autres rentraient chez eux avec obligation de rester isolés au maximum.

CONCLUSION

En France, le Centre-Val-de-Loire est une région qui a été peu touchée par la rougeole à la différence de certaines régions telles que la Nouvelle-Aquitaine ou l'Occitanie. Cependant, les différents cas de rougeole témoignent comme partout en France de la circulation du virus.

La France n'est pas un pays isolé, le virus continue de circuler partout dans le monde malgré le Plan stratégique mondial contre la rougeole établi par l'OMS dans le but d'éradiquer la maladie dans 5 régions OMS avant 2020. En 2019, le nombre de cas de rougeole était particulièrement élevé ce qui rend ce plan inatteignable pour le moment. Cette augmentation mondiale est liée à une insuffisance de couverture vaccinale dans de nombreux pays soit en nombre de personnes vaccinées soit par l'administration d'une seule dose de vaccin sur le calendrier comme dans certains pays d'Afrique. A cela s'ajoute le retard de développement de certains pays, les insuffisances des systèmes de santé, les troubles socio-économiques, les conflits, les déplacements de personnes non vaccinées (réfugiés, touristes, commerciaux) et la défiance montante vis-à-vis des vaccins dans le monde.

Cette hésitation vaccinale existe depuis le début de la vaccination et est, aujourd'hui, très présente dans le monde et particulièrement en France. Les causes de cette défiance sont notamment liées à son principe, aux effets indésirables suspectés des vaccins (comme la controverse entre le vaccin ROR et l'autisme), à la baisse de vigilance vis-à-vis de la gravité des maladies contre lesquels ils protègent ainsi qu'à la non-légitimité des vaccins revendiquée par certains et largement relayée via les réseaux sociaux.

La mise en place d'aides pour les pays les plus démunis et la lutte contre cette défiance vaccinale sont des axes à privilégier pour améliorer la couverture vaccinale et l'immunité des populations afin de lutter contre la résurgence de rougeole au niveau mondial.

En France et à notre échelle, le pharmacien d'officine est un acteur de santé publique. Par ce biais, son accès facile au comptoir et ses connaissances médicales lui permettent d'agir dans cette lutte contre l'hésitation vaccinale et de répondre facilement aux différentes questions et craintes exprimées par les patients.

Bibliographie

1. Drutz JE. Measles: Its history and its eventual eradication. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. 2001;12(4):315-22.
2. Mourez T, Burrel S, Boutolleau D, et coll. *Traité de virologie médicale*. 2^e éd. Société Française de Microbiologie; 2019. 607-623 p.
3. Moss WJ. Measles. *The Lancet*. 2017;390(10111):2490-502.
4. Ministère de la Santé et des Solidarités. Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitales en France.pdf [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_elimination_rougeole.pdf
5. WHO | Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome [Internet]. WHO. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/manual_section1.1/en/
6. Ono N, Tatsuo H, Hidaka Y, et coll. Measles Viruses on Throat Swabs from Measles Patients Use Signaling Lymphocytic Activation Molecule (CDw150) but Not CD46 as a Cellular Receptor. *Journal of Virology*. 2001;75(9):4399-401.
7. Kumar N, Maherchandani S, Kashyap SK, et coll. Peste Des Petits Ruminants Virus Infection of Small Ruminants: A Comprehensive Review. *Viruses*. 2014;6(6):2287-327.
8. Gerlier D, Plumet S, Herschke F. Dynamique de l'ARNome du virus de la rougeole. *Virologie*. 2007;11(3):231-45.
9. World Health Organization. Immunological basis for immunization: Measles (Update 2009). 2009;62.
10. Mina MJ, Kula T, Leng Y, et coll. Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens. *Science*. 2019;366(6465):599-606.
11. OMS | Relevé épidémiologique hebdomadaire, 28 avril 2017, vol. 92, 17 (pp. 205-228) [Internet]. WHO. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2017/wer9217/fr/>
12. AboutKidsHealth [Internet]. Disponible sur: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=752&language=French>
13. Cohen R, Thiebault G, Bakhache P, et coll. Vaccin contre rougeole, oreillons et rubéole. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2020;33(1):13-9.
14. Perry RT, Halsey NA. The Clinical Significance of Measles: A Review. *J Infect Dis*. 2004;189(Supplement_1):S4-16.
15. Dommergues M-A. La rougeole : une maladie pas comme les autres. 2010;13:6.
16. Buchanan R, Bonthius DJ. Measles Virus and Associated Central Nervous System Sequelae. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2012;19(3):107-14.
17. Sonnevile R, Wolff M. Encéphalomyélite aiguë disséminée et encéphalites post-infectieuses graves. *Réanimation*. oct 2007;16(6):452-62.
18. Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;52(10):901-7.
19. Baldolli A, Dargère S, Cardineau E, et coll. Measles inclusion-body encephalitis (MIBE) in a immunocompromised patient. *Journal of Clinical Virology*. 2016;81:43-6.
20. Guillet M, Vauloup-Fellous C, Cordier A-G, et coll. Rougeole chez la femme enceinte : mise au point. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2012;41(3):209-18.
21. Ali ME, Albar HM. Measles in pregnancy:: Maternal morbidity and perinatal outcome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1997;59(2):109-13.

22. HCSP. Problématique de la rougeole chez la femme enceinte [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2011. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=214>
23. Freymuth F, Dina J, Châtelet IP du, et coll. La rougeole et son virus. *Virologie*. 2011;15:6-22.
24. Enwonwu CO, Phillips RS. Increased retinol requirement in acute measles infection in children: an hypothesis on role of hypercortisolemia. *Nutrition Research*. 2004;24(3):223-7.
25. HCSP. Évolution de la stratégie de gestion en cas d'épidémie de rougeole [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 23. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=651>
26. OMS | Relevé épidémiologique hebdomadaire, 24 juillet 2015, vol. 90, 30 (pp. 373-380) [Internet]. WHO. Disponible sur: <https://www.who.int/wer/2015/wer9030/fr/>
27. Ministère des Solidarités et de la Santé. Instruction relative à la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de rougeole [Internet]. Disponible sur: <http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=44038>
28. Maladie à déclaration obligatoire - Rougeole [Internet]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/professionnels-entreprises/vosdroits/R17773>
29. Rougeole [Internet]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole](#)
30. Vaccination Info Service. Rougeole [Internet]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Rougeole>
31. Santé Publique France. Épidémie de rougeole [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2018/epidemie-de-rougeole-le-nombre-de-cas-hebdomadaire-continue-de-baisser>
32. Miot C, Poli C, Vinatier E, et coll. Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2019;2019(512):42-51.
33. Vaccination Info Service. Principes immunologiques de la vaccination [Internet]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Principes-immunologiques-de-la-vaccination>
34. Résumé des caractéristiques du produit - PRIORIX, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie. Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant) - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61896473&typedoc=R>
35. Résumé des caractéristiques du produit - M-M-RVAXPRO, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin rougeoleux, des oreillons, et rubéoleux (vivant) - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64269668>
36. Une allergie aux œufs est-elle une contre-indication à la vaccination ? [Internet]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Contre-indications-a-la-vaccination/Une-allergie-aux-oeufs-est-elle-une-contre-indication-a-la-vaccination>
37. Ministère des Solidarités et de la Santé. 11 vaccins obligatoires en 2018 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/vaccins-obligatoires/article/11-vaccins-obligatoires-en-2018>
38. Antona D, Lévy-Bruhl D, Aït-Belghiti F, et coll. Synthèse des données de

- surveillance de la rougeole du 1er janvier 2008 au 30 septembre 2019 [Internet]. Santé Publique France. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/synthese-des-donnees-de-surveillance-de-la-rougeole-du-1er-janvier-2008-au-30-septembre-2019>
39. Ministère des Solidarités et de la Santé. Le calendrier vaccinal 2019 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
 40. Hviid A, Hansen JV, Frisch M, et coll. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(8):513-20.
 41. Histoire d'une polémique : vaccin ROR et autisme [Internet]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Autisme>
 42. Centres régionaux de pharmacovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4#paragraph_2037](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4#paragraph_2037)
 43. Médecine tropicale [Internet]. Disponible sur: <http://medecinetroropicale.free.fr/>
 44. Rougeole [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/measles>
 45. OMS | Relevé épidémiologique hebdomadaire, 6 décembre 2019, vol. 94, 49 (pp. 581-600) [Internet]. WHO. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2019/wer9449/fr/>
 46. Suivi épidémiologique de la rougeole dans le monde... - MesVaccins.net [Internet]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/13773-suivi-epidemiologique-de-la-rougeole-dans-le-monde-mai-2019>
 47. Les cas de rougeole augmentent au niveau mondial en raison d'une couverture vaccinale insuffisante [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/detail/29-11-2018-measles-cases-spike-globally-due-to-gaps-in-vaccination-coverage>
 48. La rougeole dans le monde en 2019 [Internet]. VIDAL. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/24438/la_rougeole_dans_le_monde_en_2019/
 49. Jost M, Luzi D, Metzler S, et coll. Measles associated with international travel in the region of the Americas, Australia and Europe, 2001–2013: A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2015;13(1):10-8.
 50. OMS | Relevé épidémiologique hebdomadaire, 3 mai 2019, vol. 94, 18 (pp. 213-224) [Internet]. WHO. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2019/wer9418/fr/>
 51. Politique vaccinale (lois et décrets) [Internet]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-reglementaires/Politique-vaccinale/Politique-vaccinale-lois-et-decrets>
 52. Commission technique des vaccinations [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2755844/fr/commission-technique-des-vaccinations
 53. Antona D, Dina J, Soing-Altrach S, et coll. Épidémiologie de la rougeole en France entre 2011 et 2018 / Measles epidemiology in France between 2011 and 2018. :10.
 54. Bertholom C. Épidémiologie de la rougeole en France et en Europe. *Option/Bio*. 2019;29(597):15-6.
 55. Bulletin épidémiologique de la rougeole en France en 2019 [Internet]. Santé Publique France. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/synthese-des-donnees-de-surveillance-de-la-rougeole-du-1er-janvier-2008-au-30-septembre-2019>

traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-rougeole.-donnees-de-surveillance-2019

56. Monthly measles and rubella monitoring report, February 2020 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/monthly-measles-and-rubella-monitoring-report-february-2020>

57. Données de couverture vaccinale rougeole, rubéole, oreillons chez des professionnels de santé [Internet]. Disponible sur: [/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-rougeole-rubeole-oreillons-chez-des-professionnels-de-sante](#)

58. Ministère des Solidarités et de la Santé. 11 vaccins obligatoires depuis 2018 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/vaccins-obligatoires/article/11-vaccins-obligatoires-depuis-2018>

59. Santé Publique France. Maladies à déclaration obligatoire (MDO), 2007 à 2016. Bulletin de Santé Publique [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/165416/2251398>

60. La rougeole en région Centre-Val de Loire : point épidémiologique au 17 avril 2019 [Internet]. Disponible sur: https://www.centre-val-de-loire.ars.sante.fr/system/files/2019-04/20190417_Bulletin_Rougeole.pdf

61. Calendrier simplifié des vaccinations de 2019 [Internet]. Vaccination Info Service. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Ressources>

Annexes

Annexe 1 : Séquences de référence des géotypes des virus rougeoleux	63
Annexe 2 : Complications du SNC d'une infection par la rougeole	64
Annexe 3 : Technique de prélèvement - kit salivaire	65
Annexe 4 : Fiche de déclaration de la rougeole.....	66
Annexe 5 : Calendrier simplifié des vaccinations de 2019 dans la population générale ...	67
Annexe 6 : Incidence rapportée de la rougeole dans le monde par million d'habitants et par pays en 2000, 2016 et 2018.....	68

Annexe 1 : Séquences de référence des génotypes des virus rougeoleux

Genotype – Génotype	Last detected ^b – Dernière détection ^b	Reference strain – Souche de référence	GenBank H ^d	GenBank N ^d
A	2008	MVi/Maryland.USA/0.54	U03669	U01987
B1 ^c	1983	MVi/Yaounde.CMR./12.83	AF079552	U01998
B2	2011	MVi/Libreville.GAB/0.84	L46753	U01994
B3	Ongoing – Actuel	MVi/New York.USA/0.94	L46752	L46753
		MVi/Ibadan.NGA/0.97/1	AJ239133	AJ232203
C1 ^c	1992	MVi/Tokyo.JPN/0.84	AY047365	AY043459
C2 ^c	2004	MVi/Maryland.USA/0.77	M81898	M89921
		MVi/Erlangen.DEU/0.90	Z80808	X84872
D1 ^c	1986	MVi/Bristol.GBR/0.74	Z80805	D01005
D2 ^c	2005	MVi/Johannesburg.ZAF/0.88/1	AF085498	U64582
D3 ^c	2004	MVi/Illinois.USA/0.89/1	M81895	U01977
D4	Ongoing – Actuel	MVi/Montreal.CAN/0.89	AF079554	U01976
D5	2009	MVi/Palau.PLW/0.93	L46757	L46758
		MVi/Bangkok.THA/12.93/1	AF009575	AF079555
D6	2007	MVi/New Jersey.USA/0.94/1	L46749	L46750
D7	2007	MVi/Victoria.AUS/16.85	AF247202	AF243450
		MVi/Illinois.USA/50.99	AY043461	AY037020
D8	Ongoing – Actuel	MVi/Manchester.GBR/30.94	U29285	AF280803
D9	Ongoing – Actuel	MVi/Victoria.AUS/12.99	AY127853	AF481485
D10	2005	MVi/Kampala.UGA/51.00/1	AY923213	AY923185
D11	2010	MVi/Menglian.Yunnan.CHN/47.09	GU440576	GU440571
E ^c	1987	MVi/Goettingen.DEU/0.71	Z80797	X84879
F ^c	1994	MVs/Madrid.ESP/0.94 [SSPE]	Z80830	X84865
G1 ^c	1983	MVi/Berkeley.USA/0.83	AF079553	U01974
G2 ^c	2004	MVi/Amsterdam.NLD/49.97	AF171231	AF171232
G3	Ongoing – Actuel	MVi/Gresik.IDN/18.02	AY184218	AY184217
H1	Ongoing – Actuel	MVi/Hunan.CHN/0.93/7	AF045201	AF045212
H2 ^c	2003	MVi/Beijing.CHN/0.94/1	AF045203	AF045217

Tableau 3 : Séquences de référence des génotypes des virus rougeoleux selon l'OMS (26)

Annexe 2 : Complications du SNC d'une infection par la rougeole

	Encéphalite aiguë	Encéphalite post-infectieuse (EPI)	Panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS)	Encéphalite à inclusions rougeoleuses (ADEM)
Incidence des personnes infectées	1/1000 cas	1/1000 cas	1/100 000 cas	
Milieu clinique	Infection active par la rougeole	Infection récente (non active) par la rougeole	Infection par la rougeole dans les deux premières années de vie	Infection par la rougeole chez les immunodéprimés
Cours du temps	Apparition pendant l'exanthème	Apparition 5 à 15 jours après l'éruption	Apparition dans les 4 à 10 ans suivant l'infection	Apparition au cours des 6 mois après l'infection
Signes cliniques	Céphalées, fièvre, convulsions, altération de l'état mental	Fièvre, céphalées, convulsions, raideur méningée et troubles de la conscience	Problèmes de comportements, myoclonies, détérioration neurologique	Absence ou légère éruption, crises convulsives réfractaires aux traitements, état mental altéré
Présence / absence du VR	Présence dans le LCR	Absence	Persistance du virus dormant dans les cellules	Présence dans 50% des cas dans le LCR
Diagnostic	Infection de la rougeole en cours et isolement du virus du LCR et du cerveau	Histoire de la maladie, signes neurologiques, lésions démyélinisantes (IRM)	Rougeole avant 2 ans, clinique, complexes périodiques à l'EEG, anticorps anti-rougeoleux dans LCR	Biopsie cérébrale : inclusions neuronales, perte neuronale, prolifération des cellules gliales
Mortalité	10 à 15%	10 à 20%	100%	80%

Tableau 4 : Résumé des 4 complications majeures du SNC liées à l'infection de la rougeole

Annexe 3 : Technique de prélèvement - kit salivaire


<p>Composition d'un kit de prélèvement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un écouvillon en mousse dans un tube en plastique fermé (ci-contre) qui se conserve à T° ambiante ; - une étiquette et une boîte de transport ; - une fiche de renseignements pour le CNR ; - une enveloppe préaffranchie à l'adresse du CNR . 	
<p>Technique : Ce prélèvement est non-invasif. Il suffit de frotter la face interne des joues/gencives du malade pendant 1 minute environ avec la petite éponge fournie jusqu'à ce que celle-ci soit imbibée de liquide buccal. Une fois le prélèvement réalisé, l'écouvillon est remis dans le tube plastique qui est identifié par une étiquette sur laquelle doivent être inscrits le nom, le prénom et la date de naissance du patient. Puis ce tube est placé dans la boîte de transport qui est placée dans l'enveloppe. L'envoi peut se faire à température ambiante, par voie postale normale.</p>	
<p>Mise à disposition des kits de prélèvements salivaires par l'ARS : Ces kits sont destinés en priorité aux médecins praticiens, quelques kits peuvent être positionnés au niveau des services d'accueil des urgences essentiellement pédiatriques (les patients admis aux urgences faisant dans leur grande majorité, déjà l'objet d'un bilan sanguin). Les médecins libéraux peuvent, à l'occasion du signalement de cas, demander des kits de prélèvement salivaire à l'ARS (par téléphone, télécopie ou par l'intermédiaire de la fiche de DO). Les ARS enverront aux médecins par voie postale les kits demandés. Ces kits seront adressés avec une fiche de renseignements, l'emballage et l'enveloppe affranchie pour l'envoi.</p>	
<p>Les analyses des prélèvements sont gratuites pour le patient. La fiche de renseignements doit être complétée et accompagner le prélèvement. Les coordonnées du médecin prescripteur (adresse, N° de téléphone, N° de fax, courriel) doivent être fournies afin que le résultat lui soit communiqué rapidement (dans les 3 jours) par le CNR (cnr-rou-para@chu-caen.fr).</p>	
<p>Gestion des kits salivaires : Santé publique France assure la gestion d'un stock national afin de pouvoir permettre l'investigation d'éventuelles flambées et de répondre à la demande des ARS/DT pour le renouvellement de leurs stocks. Il appartient aux ARS d'organiser la gestion du stock régional entre les différentes délégations départementales de leur région.</p> <p>Pour se réapprovisionner, les ARS devront faire une demande de kits auprès de Santé publique France : dmi-kits-rougeole@santepubliquefrance.fr.</p>	

Figure 21 : Utilisation des kits salivaires (27)

République française		
Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> Maladie à déclaration obligatoire Rougeole N° 12554*03 </div> <p style="font-size: 0.8em;">Important : tout cas de rougeole, clinique ou confirmé, doit être signalé immédiatement au moyen de cette fiche ou par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS sans attendre les résultats biologiques. Cette maladie visant à être éliminée en France, toute forme clinique devrait bénéficier d'un test biologique qui seul permettra d'affirmer le diagnostic.</p>
Initialité du nom : <input type="checkbox"/> Prénom : _____ Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Date de naissance : _____		
Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____		
Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____		
<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Date de naissance : _____ Code postal du domicile du patient : _____		
Signes cliniques : Date du début de l'éruption : _____ Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$: <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Exanthème maculo-papuleux : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Généralisé : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Toux : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Conjonctivite : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Coryza : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Présence du signe de Koplik : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Hospitalisation : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, préciser la date de l'hospitalisation : _____ Lieu de l'hospitalisation : _____ Séjour en réanimation : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Complications : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui : <input type="checkbox"/> encéphalite <input type="checkbox"/> pneumopathie <input type="checkbox"/> autres, préciser : _____ Evolution (à la date de la notification) : <input type="checkbox"/> encore malade <input type="checkbox"/> guéri <input type="checkbox"/> décès Si décès, date : _____		
Confirmation du diagnostic : Confirmation biologique demandée : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui : <input type="checkbox"/> recherche d'IgM salivaires : <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> en cours Date du prélèvement : _____ <input type="checkbox"/> recherche d'IgM sériques : <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> en cours Date du prélèvement : _____ <input type="checkbox"/> séroconversion, ascension des IgG : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> en cours Date du premier prélèvement : _____ Date du dernier prélèvement : _____ <input type="checkbox"/> PCR/Isolement du virus Spécimen : _____ <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> en cours Date du prélèvement : _____		
Origine possible de la contamination : Séjour à l'étranger dans les 7 à 18 jours avant le début de l'éruption : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Si oui, préciser le pays : _____ Contact avec un cas de rougeole 7 à 18 jours avant le début de l'éruption : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Si oui, lieu : <input type="checkbox"/> famille <input type="checkbox"/> lieu de garde <input type="checkbox"/> école <input type="checkbox"/> autres, préciser : _____ S'agit-il d'un cas confirmé : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Si "ne sait pas", l'ARS peut-elle authentifier que ce contact était un cas confirmé : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non (information à renseigner par l'ARS) Autres cas dans l'entourage : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Si oui : <input type="checkbox"/> famille <input type="checkbox"/> lieu de garde <input type="checkbox"/> école <input type="checkbox"/> autres, préciser : _____		
Avez-vous connaissance d'un sujet à risque de rougeole grave dans l'entourage familial du cas (en particulier femme enceinte, nourrisson, immunodéprimé) : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Le cas fréquente-t-il une collectivité accueillant des sujets à risque de rougeole grave : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui : <input type="checkbox"/> structure d'accueil de la petite enfance <input type="checkbox"/> milieu de soins <input type="checkbox"/> autre, préciser : _____ Avez-vous connaissance d'un projet de voyage hors métropole du cas pendant sa période de contagiosité : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, préciser la destination : _____		
Antécédents vaccinaux : Le sujet est-il vacciné contre la rougeole : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> statut vaccinal inconnu Si oui : <input type="checkbox"/> avec 1 dose <input type="checkbox"/> avec 2 doses Date de la dernière dose : _____ Informations recueillies d'après : <input type="checkbox"/> interrogatoire <input type="checkbox"/> carnet de santé ou de vaccination/dossier médical		
Souhaitez-vous recevoir des kits pour prélèvements et envois d'échantillons de salive au CNR (recherche d'IgM/PCR) : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, combien : _____		
Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	ARS (signature et tampon)

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, R 3113-7 du Code de la santé publique)
Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

Figure 22 : Formulaire de déclaration obligatoire de la rougeole - Cerfa n°12554*03 (28)

Annexe 5 : Calendrier simplifié des vaccinations de 2019 dans la population générale

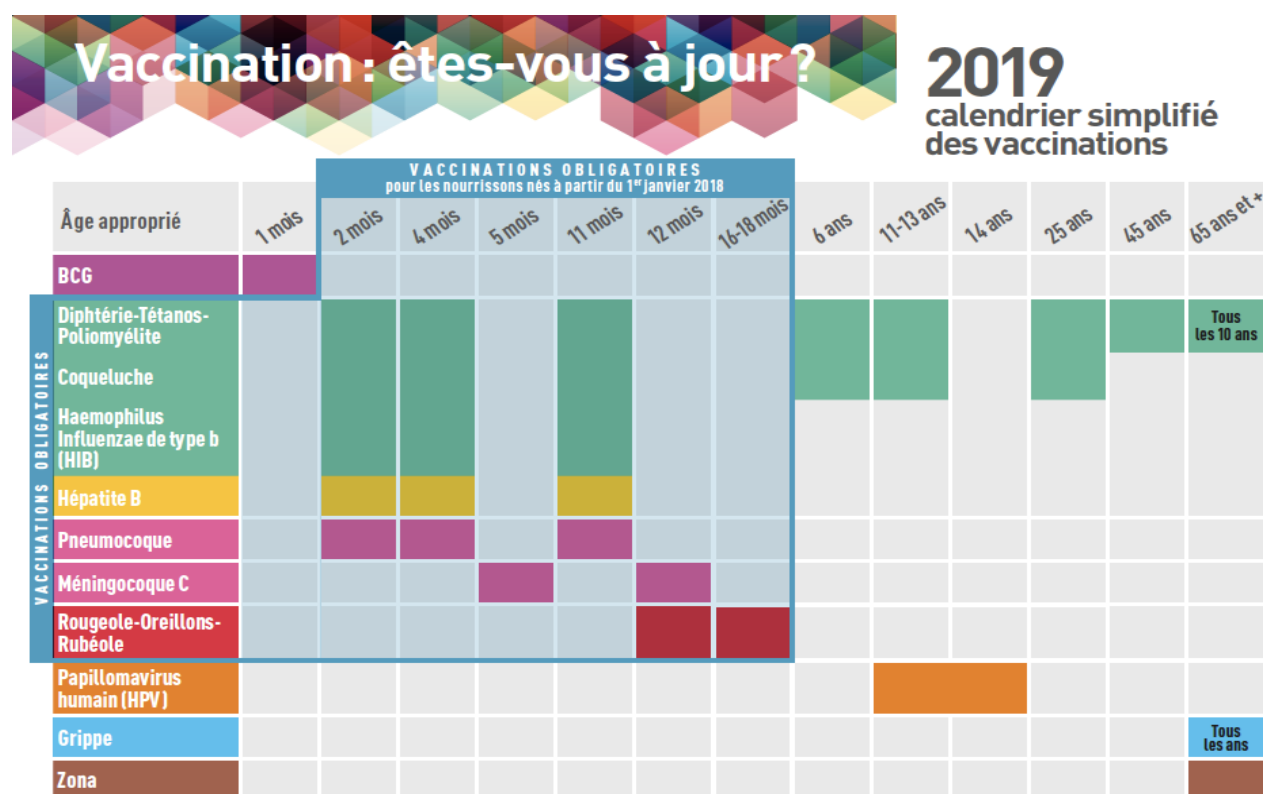
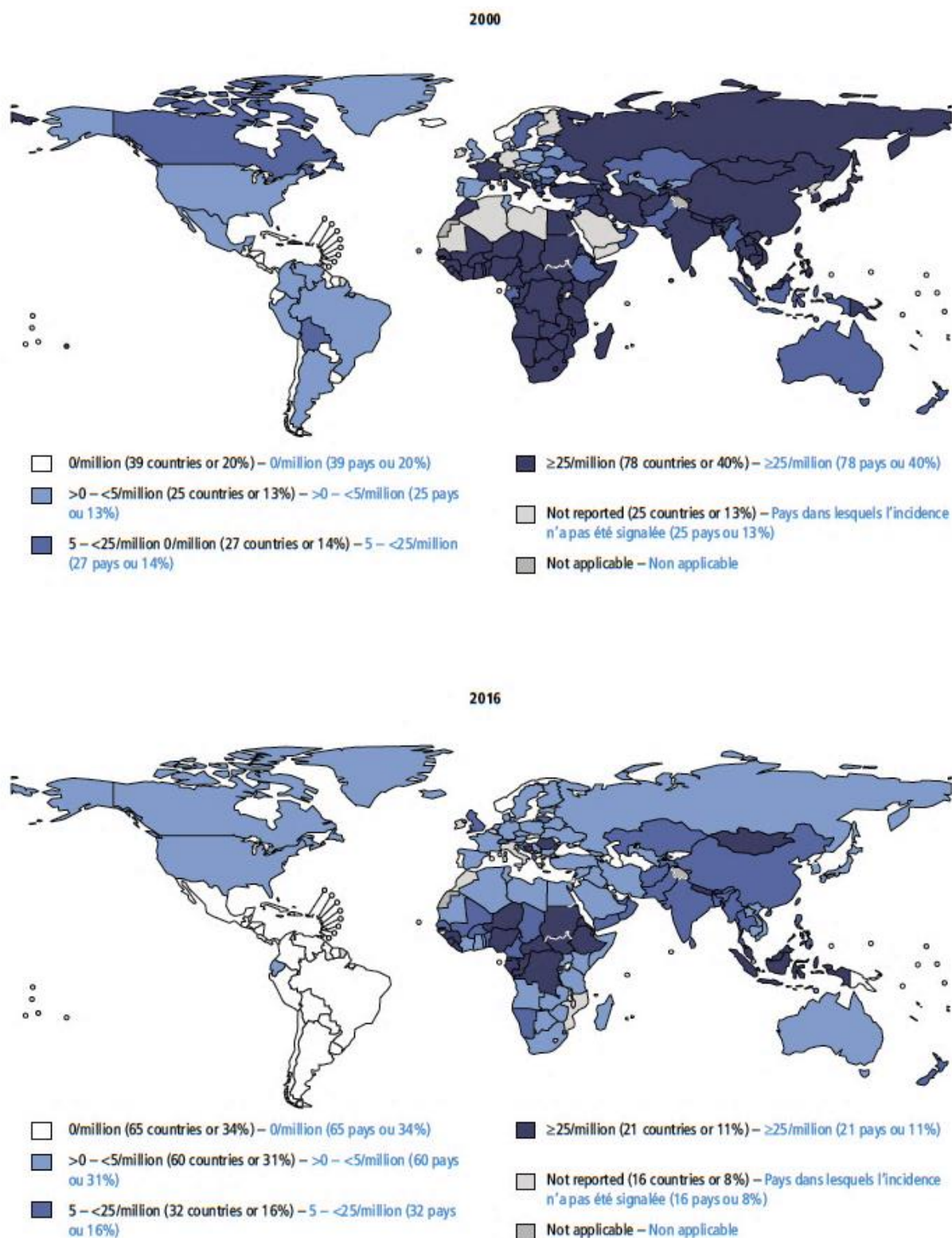


Figure 23 : Calendrier simplifié des vaccinations de 2019 (61)

Annexe 6 : Incidence rapportée de la rougeole dans le monde par million d'habitants et par pays en 2000, 2016 et 2018



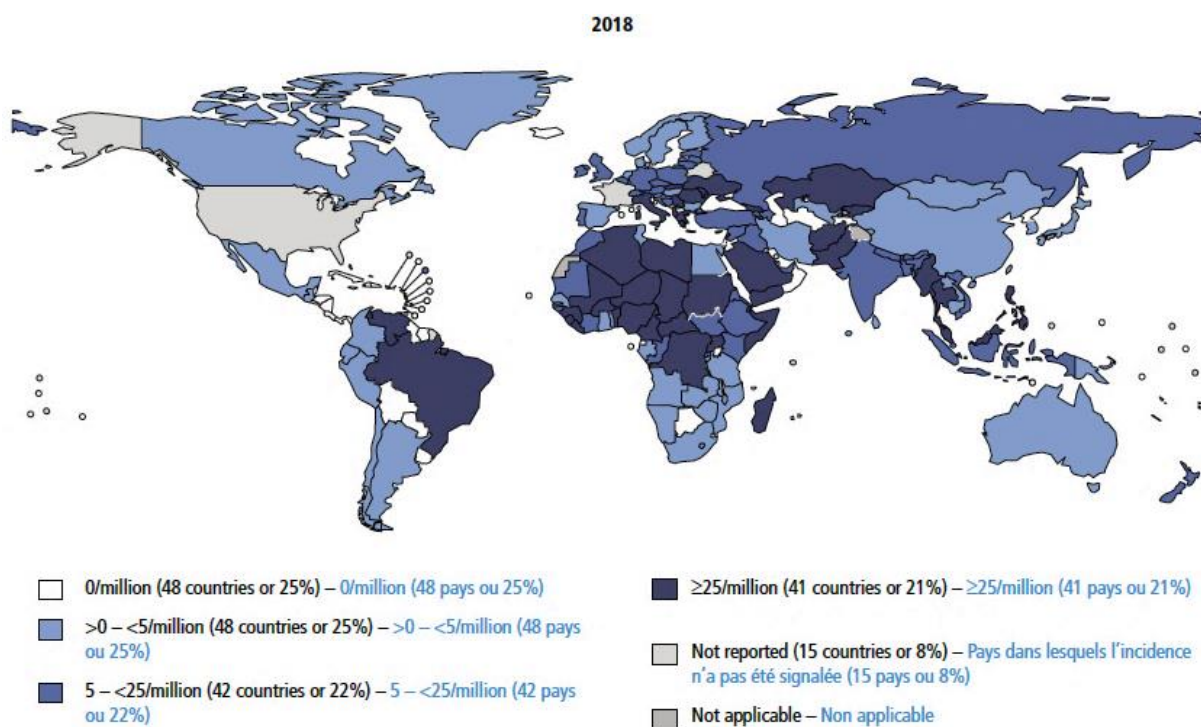


Figure 24 : Incidence rapportée de la rougeole dans le monde par million d'habitants et par pays en 2000, 2016 et 2018 (45)

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Mailys Bergès

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21000515

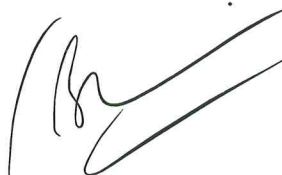
N° Thèse : 51

Nom et Prénom : Bergès Maïlys.....

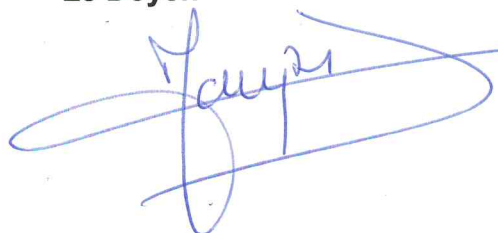
Sujet : La rougeole, résurgence due à une couverture vaccinale insuffisante.....
.....
.....

Tours, le : 19 octobre 2020.....

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :
Le Doyen**



BERGÈS MAÏLYS

N° 51

TITRE DE LA THÈSE

La rougeole, résurgence due à une couverture vaccinale insuffisante

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La rougeole est une maladie très contagieuse qui, avant l'introduction de la vaccination, entraînait plus de 2 millions de décès par an dans le monde. Malgré les efforts déployés pour l'éradiquer la maladie persiste encore. Après une flambée épidémique entre 2008 et 2012, on observe une nouvelle recrudescence depuis l'automne 2017 en France. Ce phénomène se retrouve au niveau mondial avec près de 100 000 décès par an et reflète l'insuffisance de couverture vaccinale qui reste encore bien loin du taux de vaccination de 95% fixé par l'OMS. L'image bénigne de la maladie, de ses effets indésirables ainsi que la méfiance grandissante vis-à-vis de la vaccination ont conduit la population à diminuer sa demande de vaccination. Dans ce contexte, nous avons étudié les cas de rougeole déclarés au CHU de Tours au cours du premier semestre de 2019. Tous n'étaient pas correctement vaccinés au moment de la contamination.

MOTS-CLÉS : Rougeole, Épidémie, Vaccin, Épidémiologie, Couverture vaccinale

JURY

PRÉSIDENT

Monsieur BRAND Denys, Docteur en pharmacie et Professeur à la Faculté de Pharmacie - Tours

MEMBRES

Monsieur BARIN Francis, Docteur en pharmacie et Professeur à la Faculté de Pharmacie - Tours

Madame NGUYEN Lucile, Docteur en pharmacie - Tours

Madame NOWBAHARI Elodie, Docteur en pharmacie - Tours

SOUTENUE LE 13 OCTOBRE 2020

A LA FACULTE DE PHARMACIE « PHILIPPE MAUPAS » DE TOURS