



HAL
open science

Réapparition du virus de la rougeole : l'importance de la vaccination

Florence Lorenzo

► **To cite this version:**

Florence Lorenzo. Réapparition du virus de la rougeole : l'importance de la vaccination. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03106707

HAL Id: dumas-03106707

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03106707v1>

Submitted on 12 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 15 DECEMBRE 2020

PAR

Mme Florence LORENZO

Née le 3 Septembre 1993 à Bastia

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**REAPPARITION DU VIRUS DE LA ROUGEOLE :
L'IMPORTANCE DE LA VACCINATION**

JURY :

Président : Mme Frédérique GRIMALDI

Membres : Mr Albert DARQUE
Mr Laurent VIGNOLI

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 15 DECEMBRE 2020

PAR

Mme Florence LORENZO

Née le 3 Septembre 1993 à Bastia

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**REAPPARITION DU VIRUS DE LA ROUGEOLE :
L'IMPORTANCE DE LA VACCINATION**

JURY :

Président : Mme Frédérique GRIMALDI

Membres : Mr Albert DARQUE
Mr Laurent VIGNOLI

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

« L'UNIVERSITÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES. CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS. »

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Frédérique GRIMALDI,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter à mon travail.

À Monsieur le Docteur Albert DARQUE,

Merci Albert d'avoir supervisé la rédaction de cette thèse. Je garde un excellent souvenir de mes six mois d'externat au préparatoire, en grande partie grâce à toi, ta bienveillance et ta disponibilité.

À Monsieur le Docteur Laurent VIGNOLI,

Merci d'avoir si spontanément accepté de faire partie de mon jury, et de m'avoir de la même manière intégrée au sein de votre officine. Je tiens également à remercier l'ensemble de l'équipe de la pharmacie du cinéma, qui m'a accueillie à bras ouverts.

A mes parents,

Maman, Papa, je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien et votre amour. Vous m'avez toujours poussée à persévérer et donner le meilleur de moi-même quelle que soit la situation. Merci de toujours croire en moi, et de m'avoir tant donné. Je sais que dès que j'ai besoin de vous, vous n'êtes jamais très loin.

A ma sœur, mes grands-parents, oncle et tante, ma marraine – j'ai eu la chance de grandir entourée de tant de personnes inspirantes, qui m'ont toujours encouragée à faire de mon mieux, et guidée par leurs précieux conseils.

Un énorme merci à toute ma famille que j'aime tant.

Les filles, vous qui êtes toujours là pour me reconforter, me soutenir, et bien souvent aussi me supporter. Je suis tellement heureuse que l'on ait traversé ces longues études ensemble.

Jessica, la détermination dont tu as fait preuve pour atteindre ton objectif et réaliser ton rêve est une véritable source d'inspiration. Je sais que je peux toujours compter sur toi pour être la meilleure partenaire au time's up.

Santa, merci pour ces belles années en quasi-collocation. L'arrivée à Marseille n'aurait vraiment pas été la même sans ta présence au quotidien.

A toutes les personnes que j'ai eu la chance de rencontrer à la faculté et qui m'ont accompagnée pendant ces études ;

Thémis, merci d'être toujours à l'écoute pendant mes longs monologues, et d'être une oreille attentive et compréhensive à laquelle je peux me confier.

Morgane, je sais que je peux toujours compter sur ton énergie et toute la passion que tu as pour ce que tu fais, pour me booster et me motiver quand j'en ai besoin.

Julia, je retournerais volontiers à nos journées BU, ne serait-ce que pour les parties de rami dans le patio ! Combien de fous rires on a pu avoir - entre deux crises existentielles - mais on aura tenu bon.

Aurélie, merci d'avoir été mon binôme de TP pendant quelques années, ce qui nous a permis de se connaître davantage et se découvrir plein de centres d'intérêts communs.

Julien, merci pour tous les supers moments que l'on a partagés (et merci pour les créneaux aussi). La plupart de mes meilleurs souvenirs à Marseille, c'est avec toi. La Normandie a énormément de chance de t'avoir.

A ma team de toujours ; **Nada, Sheryna, Mina, Nour, Gaël**. Quel bonheur de vous avoir à mes côtés depuis si longtemps.

Enfin, merci à toutes les personnes qui m'ont encouragée et soutenue pendant tout mon parcours.

TABLE DES MATIERES

1. TABLE DES MATIERES

2. INTRODUCTION.....	1
3. HISTORIQUE.....	2
3.1 AVANT LE XXEME SIECLE.....	2
3.2 L'ERE DE LA VACCINATION.....	3
4. LE VIRUS.....	5
4.1 DESCRIPTION.....	5
4.2 CONTAGIOSITE.....	6
4.3 TRANSMISSION.....	6
4.4 PHYSIOPATHOLOGIE.....	7
5. LA ROUGEOLE.....	8
5.1 SYMPTOMES.....	8
5.1.1 <i>Période d'incubation.....</i>	<i>8</i>
5.1.2 <i>Les premiers symptômes.....</i>	<i>8</i>
5.1.3 <i>Signe de Köplik.....</i>	<i>8</i>
5.1.4 <i>Eruption cutanée.....</i>	<i>9</i>
5.1.5 <i>Symptômes non spécifiques.....</i>	<i>10</i>
5.1.6 <i>Cas particuliers.....</i>	<i>10</i>
5.1.7 <i>Guérison.....</i>	<i>11</i>
5.2 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	11
5.2.1 <i>Sérologie.....</i>	<i>12</i>
5.2.2 <i>Recherche de l'ARN viral.....</i>	<i>13</i>
5.2.3 <i>Diagnostic à partir d'un prélèvement de liquide buccal (kit salivaire).....</i>	<i>14</i>
5.2.4 <i>Autres méthodes.....</i>	<i>15</i>
5.3 PRISE EN CHARGE.....	16
5.3.1 <i>Traitement symptomatique.....</i>	<i>16</i>
5.3.2 <i>Vitamine A.....</i>	<i>16</i>
5.3.3 <i>Ribavirine.....</i>	<i>17</i>

5.4	COMPLICATIONS	17
5.4.1	<i>Respiratoires</i>	18
5.4.2	<i>Neurologiques</i>	18
5.4.3	<i>Digestives</i>	19
5.4.4	<i>Oculaires</i>	20
5.4.5	<i>Otite</i>	20
5.4.6	<i>Taux de létalité</i>	20
6.	EPIDEMIOLOGIE	21
6.1	DANS LE MONDE	21
6.2	EN EUROPE.....	24
6.3	EN FRANCE	25
7.	LA VACCINATION	27
7.1	LES VACCINS CONTRE LA ROUGEOLE	27
7.1.1	<i>Mode de fabrication</i>	27
7.1.2	<i>Prescription – délivrance - administration</i>	28
7.1.3	<i>Les spécialités et leur composition</i>	28
7.1.4	<i>Effets indésirables</i>	30
7.1.5	<i>Contre-indications</i>	30
7.1.6	<i>Schéma vaccinal</i>	31
7.1.7	<i>Efficacité</i>	33
7.2	COUVERTURE VACCINALE ET SANTE PUBLIQUE	34
7.2.1	<i>La couverture vaccinale dans le monde</i>	35
7.2.2	<i>Taux de couverture vaccinale en France</i>	36
8.	L'ERADICATION	39
8.1	LES MOYENS MIS EN ŒUVRE	40
8.1.1	<i>Vaccination obligatoire</i>	40
8.1.2	<i>Déclaration obligatoire</i>	40
8.1.3	<i>Prophylaxie post-exposition</i>	42
8.1.4	<i>Inscription de la recherche de l'ARN viral par RT-PCR à la NABM</i>	46
8.1.5	<i>L'analyse génotypique</i>	47
8.1.6	<i>Carnet de vaccination électronique</i>	49
8.1.7	<i>Centres de vaccination publics</i>	49
8.2	LES OBSTACLES	50

8.2.1	<i>Le refus de la vaccination</i>	50
8.2.2	<i>La sous-notification des cas</i>	54
8.2.3	<i>Efficacité du vaccin : difficultés et limites logistiques</i>	55

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - page 5 : photographie par microscopie électronique à transmission en coloration négative

Figure 2 – page 9 : photo de la muqueuse buccale d'un nourrisson de 10 mois contaminé par le virus de la rougeole

Figure 3 – page 10 : la rougeole chez le nourrisson et l'enfant

Figure 4 – page 11 : pigmentation et desquamation de l'éruption cutanée chez un enfant souffrant de malnutrition

Figure 5 – page 13 : clinique, contagiosité et résultats de laboratoire

Figure 6 – page 14 : dispositif de kit salivaire

Figure 7 - page 22 : cas de rougeole déclarés dans les 6 régions de l'OMS

Figure 8 – page 23 : nombre de cas de rougeole déclarés dans le monde en 2019

Figure 9 – page 23 : répartition selon les régions de l'OMS du nombre de cas de rougeole en 2019

Figure 10 – page 25 : nombre de cas de rougeole dans les pays de la région Europe de l'OMS 2019

Figure 11 – page 26 : distribution mensuelle du nombre de cas de rougeole déclarés en France, de 2008 à 2019

Figure 12 – page 35 : évolution du pourcentage de couverture vaccinale pour la première dose de vaccin anti rougeoleux dans les 6 régions de l'OMS

Figure 13 – page 36 : évolution du pourcentage de couverture vaccinale pour la seconde dose de vaccin anti rougeoleux dans les 6 régions de l'OMS

Figure 14 – page 43 : prophylaxie à mettre en place selon le cas de figure

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

ARN : acide ribonucléique

ARS : agence régionale de sante

CNR : centre national de référence

GSK : GlaxoSmithKline

HAS : haute autorité de santé

HCSP : haut conseil de la santé publique

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

Ifop : institut d'études opinion et marketing

Ig : immunoglobuline

InVS : institut de veille sanitaire

LabNet : laboratory network

MeaNS : measles nucleotide surveillance

NABM : nomenclature des actes de biologie médicale

OMS : organisation mondiale de la santé

POCT : point-of-care tests

RCP : résumé des caractéristiques du produit

ROR : rougeole oreillons rubéole

RTU : recommandations temporaire d'utilisation

RT-PCR : réaction de polymérisation en chaine par transcription inverse

SARS-CoV-2 : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

2. INTRODUCTION

La rougeole, maladie infectieuse connue depuis le Moyen Age, est considérée encore aujourd'hui comme une maladie bénigne de l'enfance, malgré les nombreuses complications qu'elle peut engendrer. Elle continue de se propager à travers le monde sous forme d'épidémies plus ou moins sévères, et peut toucher l'ensemble de la population.

Le virus de la rougeole est très résistant, il survit longtemps dans l'environnement et possède un taux de transmission parmi les plus élevés, ce qui rend son éradication particulièrement difficile. Avec la mondialisation et les facilités de circulation des populations, il est encore plus compliqué de limiter sa propagation, et ce malgré les nombreux outils de surveillance dont on dispose.

Un vaccin existe depuis presque 60 ans et a permis de baisser considérablement la mortalité due à cette infection, et continue de sauver des millions de vies. En France, la rougeole fait partie des onze maladies pour lesquelles la vaccination est obligatoire. Elle constitue un moyen préventif individuel et collectif, qui nécessite l'adhésion du plus grand nombre. Seule une couverture vaccinale élevée permettra de limiter progressivement l'expansion de la rougeole, jusqu'à la faire disparaître totalement. Les vaccins font malheureusement l'objet d'idées reçues, et leurs opposants sont nombreux.

La lutte engagée depuis des dizaines d'années contre la rougeole nécessite des efforts de la part de tous, et exige une vigilance de chaque instant, ce qui n'est pas sans rappeler la crise sanitaire que traverse le monde entier actuellement. En effet, la pandémie de SARS-CoV-2 a mis en évidence l'ampleur que peut prendre très rapidement la diffusion d'un virus hautement transmissible, et les conséquences d'un manque de vigilance et du non-respect des mesures de prévention. C'est pourquoi il est essentiel de sensibiliser la population à l'importance de la vaccination, pour se protéger soi-même et les autres, afin de prévenir de nouvelles épidémies.

3. HISTORIQUE

3.1 Avant le XX^{ème} siècle

Les premiers textes retrouvés traitant de la rougeole remontent au 9^{ème} siècle : le savant persan Rhazès décrit cette maladie et la distingue de la variole [1].

Véritable fléau, elle fait des ravages dans le continent européen pendant des siècles, et attaque les populations par vagues d'épidémies successives.

En 1676, le médecin anglais Thomas Sydenham fournit la première description clinique détaillée de la maladie et de ses symptômes suite aux épidémies qui frappent Londres.

En 1758 Francis Home, médecin écossais, démontre le caractère contagieux de cette maladie. En effet il prouve grâce au principe de la variolisation que la rougeole est causée par un agent infectieux présent dans le sang des patients affectés. Il va également se pencher sur l'élaboration d'un vaccin mais sans succès [2].

Des épisodes épidémiques dramatiques se succèdent, notamment dans les régions insulaires, où l'arrivée des Européens est souvent à l'origine de conséquences désastreuses pour les autochtones. L'importation de nouvelles pathologies dont la rougeole va décimer des populations entières, non immunisées pour ce nouveau virus, comme ce fut le cas dans les Iles Féroé en 1846. C'est au cours de cette épidémie que Peter Panum met en évidence les principes de période d'incubation, de transmission, et d'immunité à vie en observant que toute la population était touchée par la maladie, sauf les personnes de plus de 65 ans, qui avaient connu une ancienne épidémie de rougeole, et en étaient donc protégées.

En 1911, Joseph Goldberger et John Anderson démontrent que l'agent infectieux responsable de la rougeole est un virus filtrable, en transmettant la maladie à des macaques par inoculation à partir de sécrétions respiratoires de patients [3].

Jusqu'au début du XX^{ème} siècle, la mortalité due à la rougeole était considérable, mais principalement la conséquence des surinfections bactériennes causées par le virus. C'est pourquoi la découverte des antibiotiques - associée à une amélioration de l'hygiène et des

soins médicaux - a conduit à une nette diminution du nombre de décès dans les pays industrialisés.

3.2 L'ère de la vaccination

En 1954 les travaux de John Enders et Thomas Peebles à Boston les ont conduits à une étape essentielle dans la lutte contre la rougeole : en prélevant des échantillons de sang d'étudiants lors d'une vague de rougeole, ils sont parvenus à isoler et caractériser le virus dans le sang d'un jeune garçon, David Edmonston, qui donna son nom à la souche virale [4].

Cette découverte a par la suite permis l'élaboration, à partir d'une souche atténuée de celle de David Edmonston, du premier vaccin vivant contre la rougeole : le Rubeovax, homologué en 1963 par le laboratoire Merck, faisant des Etats-Unis le premier pays à vacciner contre la rougeole.

Le Rubeovax s'est révélé efficace, entraînant une réponse immunitaire chez 95% des patients, mais provoquait des effets secondaires importants, ce qui nécessitait l'administration simultanée d'anticorps pour les réduire [5].

Quelques années plus tard cette problématique est résolue par Maurice Hilleman qui développa un nouveau vaccin plus atténué et pouvant être injecté seul : l'Attenuvax, commercialisé en 1968 [6,7].

En 1971, le vaccin combiné M-M-R (pour Measles, Mumps, Rubella) est commercialisé aux Etats-Unis, permettant une protection immunitaire contre la rougeole, les oreillons, et la rubéole avec une injection unique [8].

En France, le vaccin protégeant contre la rougeole et la rubéole est introduit dans le calendrier vaccinal du nourrisson en 1983, puis c'est la forme trivalente rougeole-oreillons-rubéole qui est administrée à partir de 1986 [9].

La création d'un vaccin efficace et non dangereux est l'aboutissement d'un long processus. Le développement de vaccins contre la rougeole dans les années 60 et la généralisation de la vaccination à l'échelle internationale à travers le programme EPI (expanded program of immunization) de l'OMS dans les décennies qui suivirent ont permis une baisse spectaculaire de la mortalité due à la rougeole [10,11].

De nos jours elle reste tout de même une des principales causes de mortalité chez les enfants, particulièrement dans les régions où la vaccination et les soins médicaux sont insuffisants.

4. LE VIRUS

4.1 Description

Le virus de la rougeole est de la famille des *Paramyxoviridae*, du genre *Morbillivirus*. Il est génétiquement très proche de celui de la peste bovine, un pathogène du bétail aujourd'hui éradiqué. La maladie était donc probablement à l'origine une infection zoonotique, qui aurait touché l'homme par la suite. Aujourd'hui l'homme est le seul réservoir naturel de ce virus [12,13,14].

C'est un virus enveloppé, avec une capsidе hélicoïdale. Son diamètre est compris entre 150 et 350 nm. Son génome viral est de type ARN monocaténaire linéaire de polarité négative [15,16].

24 génotypes ont été identifiés par l'OMS, mais actuellement seuls 4 d'entre eux circulent encore dans le monde (B3, D4, D8, H1) [17].

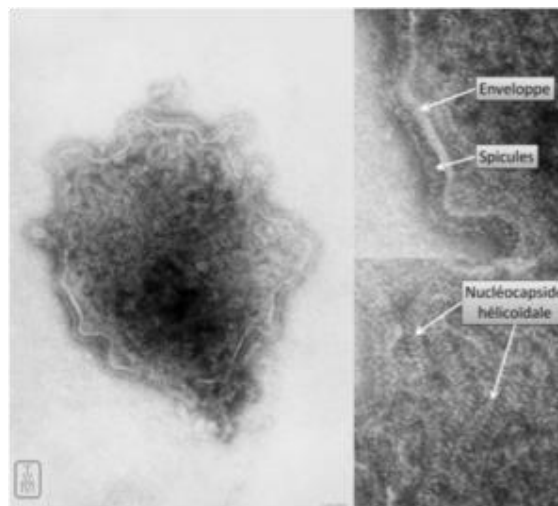


Figure 1 : photographie par microscopie électronique à transmission en coloration négative [18]

Le génome de 16000 nucléotides comporte 6 gènes, codant pour 8 protéines, parmi lesquelles deux glycoprotéines de surface qui vont avoir un rôle majeur dans l'infection de la cellule hôte [19,14] :

- L'hémagglutinine ou protéine H : protéine transmembranaire permettant la liaison du virus aux récepteurs cellulaires de l'hôte (dont le CD 150 ou SLAM)
- La protéine de fusion : responsable de la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte, et donc de l'entrée des ribonucléoprotéines virales dans le cytoplasme de la cellule infectée

4.2 Contagiosité

Le virus de la rougeole a un fort pouvoir contagieux, son taux de reproductibilité de base (R_0) est très élevé : de 15 à 20 (indice correspondant au nombre de cas secondaires que peut engendrer une personne infectée par le virus durant sa période de contagiosité dans une population non immunisée). De plus, le risque de contamination chez un individu non immunisé exposé au virus est de 90% [20].

La période de contagiosité d'un individu est maximale dans les 2 à 4 jours qui précèdent l'apparition de l'éruption cutanée et jusqu'à 4 jours après, c'est-à-dire lorsque le niveau de virémie est le plus élevé et les symptômes respiratoires les plus intenses [21].

4.3 Transmission

La rougeole peut se transmettre directement d'un individu à l'autre par contact avec des sécrétions infectées, ou bien de manière indirecte, par l'intermédiaire de gouttelettes respiratoires aéroportées, générées lors de la toux ou des éternuements [19,22].

Le virus est très résistant et peut persister environ une heure dans les particules d'air, et jusqu'à deux heures sur les surfaces contaminées dans les endroits clos, ce qui explique en partie le risque élevé de transmission [23].

4.4 Physiopathologie

Les particules virales inhalées à partir des gouttelettes contaminées vont infecter en premier lieu les lymphocytes, les cellules dendritiques, et les macrophages alvéolaires présents dans les voies respiratoires de l'hôte. Ces cellules activées du système immunitaire sont les premières cibles du virus car le récepteur CD 150 ou SLAM (*signaling lymphocyte-activation molecule* : molécule d'activation du signal lymphocytaire) y est exprimé spécifiquement et constitue de site de liaison de l'hémagglutinine, protéine présente à la surface du virion. Puis la protéine de fusion virale entraîne la fusion des membranes et permet l'entrée des particules virales dans les cellules hôtes [24].

Pendant la période d'incubation de la maladie le virus va se répliquer et se propager activement via les cellules immunitaires infectées, en premier lieu dans les tissus lymphoïdes locaux puis de manière systémique à travers la circulation sanguine. De nombreux organes vont être contaminés, tels que la peau, la trachée, le nez, le tractus gastro-intestinal... expliquant les conséquences cliniques et les complications [25,14].

Les cellules dendritiques et lymphocytes infectés vont par la suite transmettre le virus aux cellules épithéliales de l'appareil respiratoire grâce à un autre récepteur : la protéine nectine-4 (ou PVRL4), exprimée physiologiquement au niveau des voies aériennes supérieures (trachée). Le virus peut alors traverser la barrière épithéliale et sortir de l'organisme pour se disséminer dans l'air sous forme de gouttelettes respiratoires lors de la toux et des éternuements, permettant ainsi la contamination d'un nouvel individu lors des étapes tardives de l'infection [26,27,28].

5. LA ROUGEOLE

5.1 Symptômes

5.1.1 Période d'incubation

Après l'exposition au virus, la période d'incubation - silencieuse - dure en général de 8 à 14 jours, avec une moyenne de 12 jours [29].

Dans certains cas plus rares, cette période peut être plus longue (parfois 23 jours), selon la dose infectieuse reçue, la réplication du pathogène, ou la sensibilité de l'individu au virus [30].

5.1.2 Les premiers symptômes

Durant la phase pré-éruptive, on retrouve le tableau suivant :

- Une fièvre progressive (39°C - 40.5°C) qui persiste 4 à 7 jours [31].
- Un catarrhe oculo-conjonctivo-nasal : conjonctivite (larmolement, photophobie), rhinite, rhinorrhée, et un catarrhe bronchique (toux sèche intense) sont les signes qui traduisent l'atteinte des voies respiratoires supérieures consécutive à l'inflammation de la muqueuse
- Signes généraux : malaise général, asthénie, anorexie.

5.1.3 Signe de Köplik

Le signe de Köplik, (décrit par le Dr Henry Köplik en 1896), pathognomonique et inconstant, permet de poser le diagnostic un ou deux jours avant le début de l'éruption. Ce sont des tâches blanchâtres sur fond érythémateux que l'on retrouve sur la muqueuse buccale, légèrement en relief, de deux ou trois millimètres de diamètre, près des molaires. Elles peuvent parfois apparaître sur le palais mou, le pli conjonctival, ou la muqueuse vaginale, et disparaissent généralement en deux ou trois jours. Elles sont présentes chez plus de 70% des personnes infectées [32].



Figure 2 : photo de la muqueuse buccale d'un nourrisson de 10 mois contaminé par le virus de la rougeole [33]

On retrouve le plus de taches de Köplik au moment où l'exanthème morbilliforme apparaît sur le visage et commence à se répandre sur le reste du corps. Au fur et à mesure de l'expansion de l'éruption, les taches de Köplik s'atténuent, jusqu'à disparaître totalement, la muqueuse buccale retrouvant son apparence normale [34].

5.1.4 Eruption cutanée

L'éruption cutanée apparaît 2 à 4 jours après les symptômes prodromiques. Il s'agit d'un exanthème maculo-papuleux érythémateux : tâches de couleur rosée, irrégulières et laissant des intervalles de peau saine, non prurigineuses. L'éruption débute sur le visage et la tête (derrière les oreilles et dans le cou), puis s'étend au tronc et aux extrémités [35].

Dans les 3 à 5 jours qui suivent, l'éruption s'atténue progressivement dans le sens où elle est apparue, et la guérison est complète dans les 7 jours après le début de l'éruption dans les cas sans complication [19].

La paume des mains et la plante des pieds sont rarement touchées. Les lésions peuvent être de type pétéchial ou ecchymotique.



Figure 3 : la rougeole chez le nourrisson et l'enfant [35]

Chez les enfants, l'importance de l'éruption cutanée et le degré de confluence des tâches est proportionnel à la sévérité de la maladie [36].

5.1.5 Symptômes non spécifiques

Sont retrouvés également dans près de la moitié des cas des troubles digestifs : nausées, vomissements et diarrhées [37,38].

5.1.6 Cas particuliers

Des cas de rougeole « modifiée » peuvent apparaître lorsque les personnes ont développé une immunité protectrice, mais incomplète : personnes vaccinées, ou qui ont déjà été exposées au virus, les cas de transfert transplacentaire d'anticorps anti-rougeole, ou en cas d'injection d'immunoglobulines intraveineuse.

La maladie va s'exprimer différemment par rapport aux cas classiques d'infection, avec une période d'incubation plus longue, une clinique plus silencieuse (avec absence de toux, coryza et conjonctivite parfois). Néanmoins, ces sujets sont à priori moins excréteurs, et donc moins contagieux [39,40].

Les enfants souffrant de malnutrition peuvent présenter une éruption cutanée plus pigmentée, puis une desquamation des lésions pendant la période de guérison. Les desquamations sont visibles environ 5 jours après le début de l'éruption, et peuvent persister pendant des semaines [41].



Figure 4 : pigmentation et desquamation de l'éruption cutanée chez un enfant souffrant de malnutrition [35]

L'éruption cutanée étant causée par l'infiltration périvasculaire des lymphocytes, les enfants avec une immunité cellulaire non fonctionnelle, par exemple dans le cas de l'infection par le VIH, peuvent ne pas présenter l'éruption caractéristique de la rougeole, ou celle-ci peut être retardée [42].

5.1.7 Guérison

La guérison est complète dans les 7 à 10 jours qui suivent l'apparition de la maladie dans les cas de rougeoles sans complication [13,43].

5.2 Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de la rougeole est essentiel pour confirmer la présence du virus, et permettre le diagnostic différentiel avec d'autres infections pouvant être confondues avec la rougeole telles que la rubéole, l'herpès 6, le parvovirus B19, et la dengue [35].

Le diagnostic virologique de la rougeole repose sur des techniques directes (recherche du virus ou ses constituants) et indirectes (sérodiagnostic).

5.2.1 Sérologie

La détection des anticorps anti-virus de la rougeole est le test de référence en routine. Les IgM et IgG produits en réponse à l'infection sont détectables dans le sérum et la salive.

L'examen est réalisé avec la technique ELISA (Enzyme-linked immunosorbant assay) à partir d'un prélèvement sanguin (sur tube sec). Le dosage s'effectue en environ 2 heures.

Les IgM sont détectables dès le début de l'éruption. Leur concentration est maximale entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour, puis décroît rapidement. Ils persistent 1 à 2 mois avant de disparaître totalement. La détection des IgM possède une sensibilité de 83 à 89% et une spécificité de 95 à 99% [35].

On peut retrouver des faux négatifs, notamment si l'échantillon est prélevé tôt ou trop tard au cours de la maladie (avant 4 jours et après 28 jours) [44].

Les IgG sont détectables quelques jours après les IgM, ils augmentent de façon importante, avec un pic vers 3 semaines, puis leur concentration décroît. Contrairement aux IgM, ils persistent longtemps après l'infection.

Est également recommandé pour les IgG la recherche de séroconversion entre 2 prélèvements séparés de 10 jours d'intervalle.

Un résultat positif pour les IgG peut signifier une rougeole antérieure ou un antécédent de vaccination.

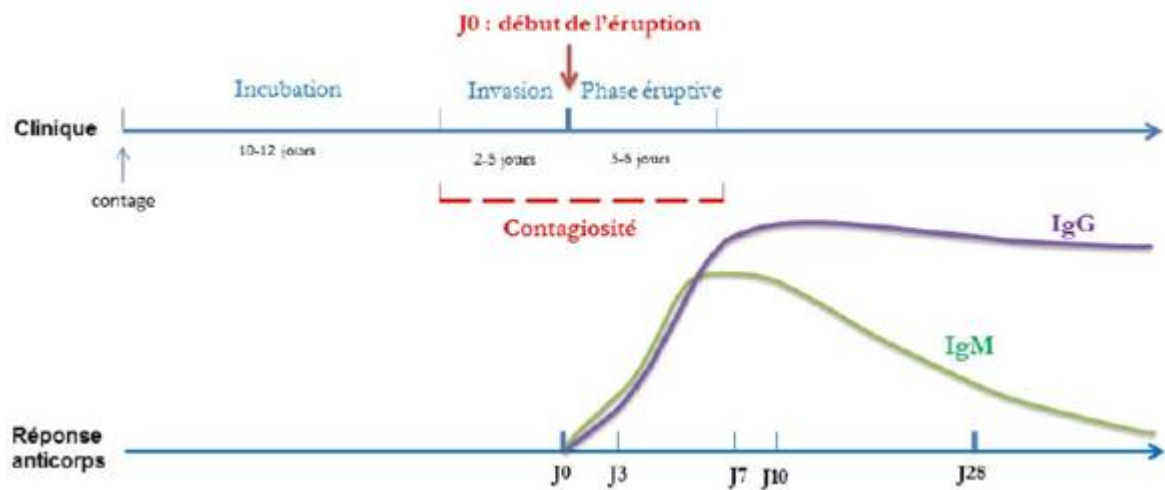


Figure 5 : clinique, contagiosité et résultats de laboratoire [45]

En cas de résultat négatif pour les IgM et IgG sur un prélèvement réalisé au cours des 3 premiers jours de l'éruption, il est nécessaire d'effectuer un second prélèvement 8 jours plus tard [46].

5.2.2 Recherche de l'ARN viral

La recherche du matériel génétique du virus s'effectue par la réaction de polymérisation en chaîne : RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*) en temps réel.

L'ARN viral peut être détecté dans, la salive, le nez, la gorge et l'urine, de 5 jours avant le début de l'éruption à 12 jours après (la période optimale étant dans les 3 premiers jours de l'éruption selon l'OMS [47]).

On le retrouve donc à la fois dans la phase d'invasion et dans la phase éruptive de la maladie. Le sang ne constitue pas un prélèvement de choix pour les techniques moléculaires du fait d'une virémie transitoire.

Une réaction positive permet de confirmer une infection virale en cours. La RT-PCR est le test le plus sensible et le plus pertinent pour établir le diagnostic définitif de rougeole (sensibilité de 94% et spécificité de 99%), et il est particulièrement utile dans le cas où

les IgM ne sont pas encore détectables. Cette méthode permet de détecter l'ARN viral en environ 4-5 heures [48].

Si la réaction est positive, il faut ensuite identifier le génotype par séquençage d'une partie du génome viral, donnée essentielle dans l'étude du mode de propagation du virus.

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

En France, les kits salivaires sont fournis par Santé publique France qui assure la gestion d'un stock national, et sont disponibles sur demande auprès des ARS [49].

Ils comprennent un écouvillon en mousse dans un tube en plastique fermé, et est à conserver à température ambiante. Le liquide buccal est prélevé en passant l'écouvillon sur la face interne des joues et des gencives du patient.



Figure 6 : dispositif de kit salivaire

Ils sont ensuite à envoyer le plus rapidement possible avec la fiche de renseignements au Centre National de référence de la rougeole (CHU de Caen) qui effectuera les tests. Cette technique permet la recherche de l'ARN par biologie moléculaire et des anticorps spécifiques par sérologie.

Les résultats sont transmis au médecin dans les 3 jours.

5.2.4 Autres méthodes

i. Point-of-care tests

Les point-of-care tests (POCT) que l'on pourrait traduire par « test sur le lieu de soin » sont des tests diagnostique pouvant être utilisés dans les endroits disposant de peu de ressources, directement auprès du patient (« sur le terrain »). Ils permettent d'avoir le résultat rapidement, et donc d'améliorer la surveillance de l'évolution de la maladie et la mise en place des procédures visant à limiter la contamination [14].

Les POCT développés détectent les IgM et IgG spécifiques de la rougeole, et ont une sensibilité proche de 90,0% environ et une spécificité de 93-96% avec des prélèvements de sérum et salivaire [50,51].

A l'heure actuelle ils ne sont pas encore disponibles pour un usage étendu.

ii. Tests de neutralisation de plaques

Les tests de neutralisation par réduction de plaque permettent de mettre en évidence la présence d'anticorps neutralisants. C'est la méthode la plus fiable pour évaluer le niveau de protection contre le virus. Cependant, elle est longue, peu standardisée et couteuse, c'est pourquoi elle n'est pas utilisée en routine mais uniquement au CNR [52].

iii. Isolement en culture

La culture cellulaire est difficile à réaliser, mais elle permet un diagnostic de certitude de la rougeole. Elle est également utile du point de vue épidémiologique car elle permet de suivre la nature des souches en circulation.

5.3 Prise en charge

5.3.1 Traitement symptomatique

Il n'existe pas à ce jour d'antiviral spécifique contre la rougeole. La prise en charge de l'infection est donc principalement symptomatique et vise à prévenir et traiter les éventuels facteurs d'aggravation et les complications.

Les soins de soutien comprennent l'administration d'antipyrétiques contre la fièvre, de solutions de réhydratation orale pour compenser les pertes en eau et éléments essentiels causées par les diarrhées et vomissements, et la correction d'éventuelles carences alimentaires [53,14].

Les surinfections bactériennes sont fréquentes : pneumonie, infections oculaires et auriculaires (otite moyenne). Leur surveillance et prise en charge par des antibiotiques est essentielle.

Ils ne sont cependant pas généralement recommandés de manière préventive en l'absence de signes de surinfection [35].

5.3.2 Vitamine A

La carence en vitamine A est un facteur de risque majeur de surinfections. De plus, le traitement par des doses élevées permet de réduire la durée de la maladie, et de diminuer la mortalité et le risque de complications (lésions oculaires et cécité) chez les enfants [35,54].

L'OMS recommande l'administration systématique de vitamine A par voie orale à tous les cas pour lesquels le diagnostic de rougeole aiguë est posé.

Deux doses de complément vitaminique à 24 heures d'intervalle doivent être administrées, la première devant être donnée immédiatement après le diagnostic. La posologie recommandée est de 50 000 UI à 200 000 UI selon l'âge du patient [14].

En cas de signes ophtalmiques de carence en vitamine A (taches de Bitot), une troisième dose doit être administrée 4 à 6 semaines plus tard [13].

5.3.3 Ribavirine

Plusieurs études ont établi l'efficacité de la Ribavirine (antiviral systémique indiqué dans le traitement de l'hépatite C) dans les cas sévères de rougeole, avec une amélioration de la morbi-mortalité [55,56,57]. De même, des études *in vitro* ont démontré une sensibilité du virus à la Ribavirine [19,58].

Cependant, il n'existe actuellement pas de consensus sur son utilisation.

5.4 Complications

Des complications apparaissent chez environ 30% des cas signalés [13], et sont plus fréquentes parmi les populations à risques :

- Nourrissons et adultes de plus de 20 ans [59]
- Enfants souffrant de malnutrition, et particulièrement en cas de carence en vitamine A (la guérison est retardée et les risques de complications sont plus élevés)
- Personnes souffrant d'immunodépression, particulièrement les troubles de l'immunité cellulaire (cancers, infection par le VIH)
- Mauvaises conditions de vie : enfants dans les pays en voie de développement, conditions de promiscuité, accès difficile aux soins [60]
- Femmes enceintes : grossesse à risque pour la mère et le fœtus : risque de fausse couche, de prématurité, mort fœtale in utero [61]

Du fait de la circulation du virus dans tout l'organisme, les complications peuvent concerner la plupart des organes et des systèmes.

5.4.1 Respiratoires

Les infections des voies respiratoires sont retrouvées principalement chez les patients de moins 5 ans et de plus de 20 ans.

La pneumonie est la principale complication respiratoire de la rougeole et survient dans 1 à 6% des cas d'infection [35]. Elle représente 30 à 40 % des complications chez l'adulte [62].

Elle peut être sévère, voire mortelle, et est responsable d'environ 60% des décès dus à la rougeole. Elle peut être causée par le virus en lui-même (pneumonie à cellules géantes de Hecht, survient principalement chez les personnes immunodéprimées et malnutries [63], ou bien être la conséquence de surinfections virales ou bactériennes (Adenovirus, Herpes simplex virus, *S. Pneumoniae*, *S. haemophilus*, *H. influenzae*) [19,21].

Les autres complications respiratoires possibles comprennent la bronchopneumonie, laryngo-trachéo-bronchite (croup), bronchiolite.

5.4.2 Neurologiques

Les complications affectant le système nerveux central sont en partie dues à une réaction immunitaire visant la myéline.

On retrouve diverses pathologies :

Encéphalite primaire

Survient dans 1 cas pour 1000. Apparaît en général dans les premiers jours de l'éruption. On retrouve comme symptômes : fièvre, maux de tête, vomissements, raideur dans le cou, somnolence, convulsion. La confirmation du diagnostic se fait par étude du LCR. Environ 25% des enfants vont développer des séquelles neurologiques, et dans 15% des cas l'encéphalite peut être fatale (risque d'autant plus élevé si immunodépression) [64].

L'encéphalomyélite aigue disséminée (ADEM: acute disseminated encephalomyelitis), appelée également encéphalite post-infectieuse

On retrouve cette pathologie dans 1 à 3 cas pour 1000 de rougeole, elle est plus fréquente chez l'enfant et l'adulte jeune. C'est une affection inflammatoire démyélinisante du système nerveux central, conséquence d'une réaction immunitaire anormale qui cible les protéines de la myéline [21,65].

Elle se manifeste par des troubles de la conscience, confusion, signes de déficit neurologique, dans les jours qui suivent le début de l'éruption, avec une réapparition de fièvre. La mortalité peut atteindre les 25%.

Pan-encéphalite sclérosante subaiguë (subacute sclerosing panencephalitis)

Elle apparaît en moyenne 7 à 10 ans après l'infection par la rougeole dans 1 cas pour 10 000 à 100 000 [35], et touche en général les enfants et adolescents.

Elle est la conséquence de la persistance du virus dans le système nerveux central. Après une période de latence parfois très longue, le virus se réplique à nouveau dans le système nerveux central et entraîne une démyélinisation diffuse [63].

La maladie se révèle progressivement, avec l'apparition insidieuse de troubles du comportement, d'un déclin intellectuel, de régression motrice et cognitive puis évolue éventuellement vers la démence et parfois le coma. C'est une pathologie incurable, dont les patients décèdent en général 1 à 4 ans après le début des signes cliniques [66,67].

5.4.3 Digestives

Les diarrhées constituent la principale complication au niveau digestif, présentes dans environ 8% des infections. Elles peuvent dans les cas sévères entraîner des entéropathies exsudatives, particulièrement chez les nourrissons dans les pays en voie de développement. D'autres complications sont possibles, telles que des gastroentérites, gingivostomatites, hépatites, pancréatites, appendicites [36].

5.4.4 Oculaires

Des complications oculaires peuvent apparaître : kératites, kérato-conjonctivite bactériennes à *S. aureus* ou *P. aeruginosa*, ulcérations de la cornée et dans les cas les plus graves, cécité. Leur fréquence augmente en cas de carence en vitamine A.

Les complications oculaires sont beaucoup moins fréquentes dans les pays industrialisés (< 1%) comparativement aux pays en voie de développement car les cas de malnutritions sont plus faibles.

5.4.5 Otite

L'otite moyenne est l'une des complications les plus fréquentes de la rougeole dans les pays développés, elle peut concerner 7 à 9% des patients [13].

5.4.6 Taux de létalité

Dans les pays développés les décès dus à la rougeole restent assez rares, avec un taux de létalité entre 0,01 et 0,1% (les plus concernés sont surtout les enfants de moins de un an et les adultes de plus de 30 ans) [13].

Mais ce taux monte à 3 - 6% dans les pays en développement (du fait de la malnutrition et l'exposition à d'autres maladies infectieuses), et peut atteindre les 30% dans les populations isolées et donc immunologiquement naïves.

6. EPIDEMIOLOGIE

6.1 Dans le monde

Comme vu précédemment, avant l'ère de la vaccination des épidémies dramatiques frappaient les populations tous les 2 à 3 ans. La rougeole apparaissant de manière saisonnière : dans les zones tempérées on la retrouve de la fin de l'hiver au début du printemps, et dans les zones tropicales elle est plus fréquente durant la saison sèche. L'OMS estime que la rougeole était responsable chaque année de plus de 2 millions de décès associés dans le monde, pour environ 30 millions de personnes touchées [68].

Depuis le premier vaccin conçu en 1963, le nombre de cas de rougeole a chuté de manière considérable.

Sur la période 2000-2016, l'incidence mondiale annuelle a diminué de 87% avec 19 cas par million d'habitants en 2016 contre 145 seize ans plus tôt.

De même, le nombre de décès annuels imputables à la rougeole est passé de 550 100 à 89 780, ce qui représente une baisse de 84% [69].

Cependant, on assiste depuis 2017 à une réapparition de la maladie, avec une augmentation des cas dans 5 des 6 régions de l'OMS [70].

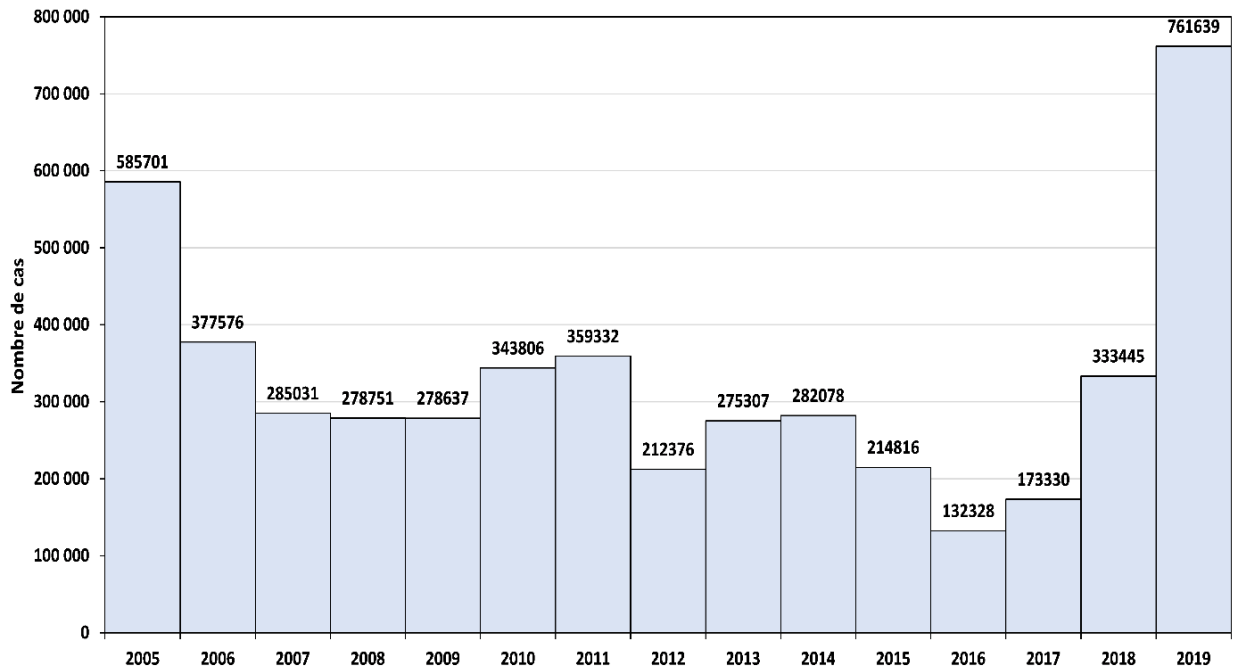


Figure 7 : cas de rougeole déclarés dans les 6 régions de l'OMS [71]

La répartition des cas de rougeole dans le monde est très irrégulière, et dépend de l'état socio sanitaire du pays, ainsi que du niveau d'immunité de chaque région [72].

L'incidence est plus élevée dans les zones où le taux de vaccination de la population est faible et les ressources limitées [73].

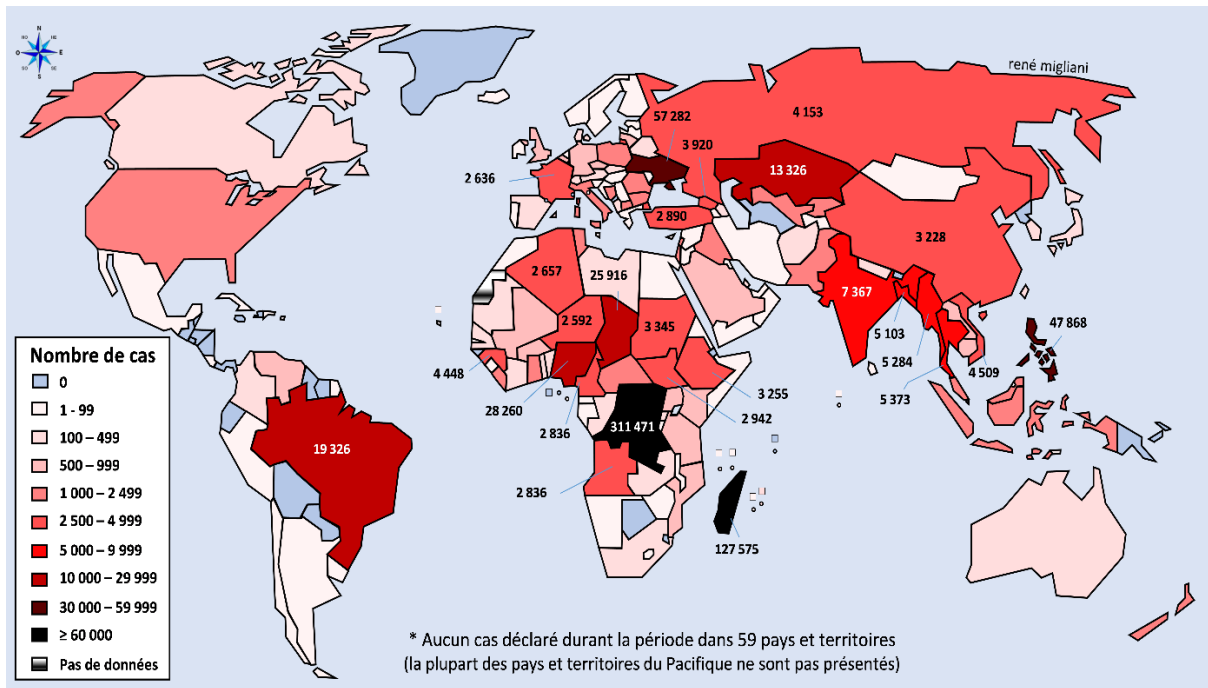


Figure 8 : nombre de cas de rougeole déclarés dans le monde en 2019 [74]

Les régions de l'OMS les plus touchées pour l'année 2019 étant l'Afrique, l'Europe et le Pacifique Oriental.

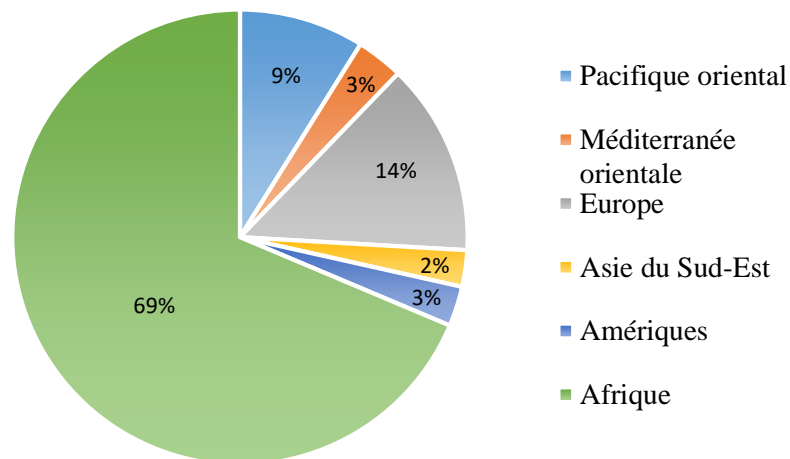


Figure 9 : répartition selon les régions de l'OMS du nombre de cas de rougeole en 2019 [74]

La situation est particulièrement inquiétante en Afrique, où l'on a observé une augmentation de 835 % des cas de rougeole déclarés, et surtout pour la République Démocratique du Congo qui a compté 311 471 cas et plus de 6000 décès, le virus s'étant propagé dans les 26 provinces du pays.

La forte présence de la rougeole dans certains pays africains peut s'expliquer par différents paramètres : l'état socio-sanitaire, les difficultés d'accès aux structures de santé, les difficultés logistiques rencontrées pour la conservation des vaccins, les situations de conflits, et l'insuffisance de la couverture vaccinale. En effet selon les estimations de l'OMS, beaucoup de pays préconisent une unique dose de vaccin, ce qui a pour conséquence une proportion d'autant plus faible de la population qui est protégée [75].

Les régions avec des ressources plus importantes ne sont toutefois pas épargnées, et peuvent aussi être touchées par des flambées de rougeole : dans les régions qui n'ont pas connu de cas depuis longtemps et lorsque le taux de vaccination est bas, un unique cas importé peut être à l'origine d'une épidémie.

Comme récemment dans les îles Samoa où l'on a recensé 6000 cas et 83 décès fin 2019 [76,77]. Ces chiffres dramatiques sont le reflet de la faible couverture vaccinale : en 2018 seulement 31% de la population avaient reçu la première dose de vaccin, et 28% la deuxième dose, ce qui a permis au virus de circuler de manière fulgurante.

6.2 En Europe

La circulation de la rougeole était relativement stable en Europe depuis 2009. Fin 2017, 70% des pays Européens avait interrompu la transmission endémique de la rougeole.

Les chiffres ont cependant suivi la tendance mondiale et connurent une augmentation par la suite, avec en 2018 une incidence de 89,5 cas par millions d'habitant. On a dénombré plus de 82 000 cas en Europe, dont plus de 53 000 en Ukraine [20,78].

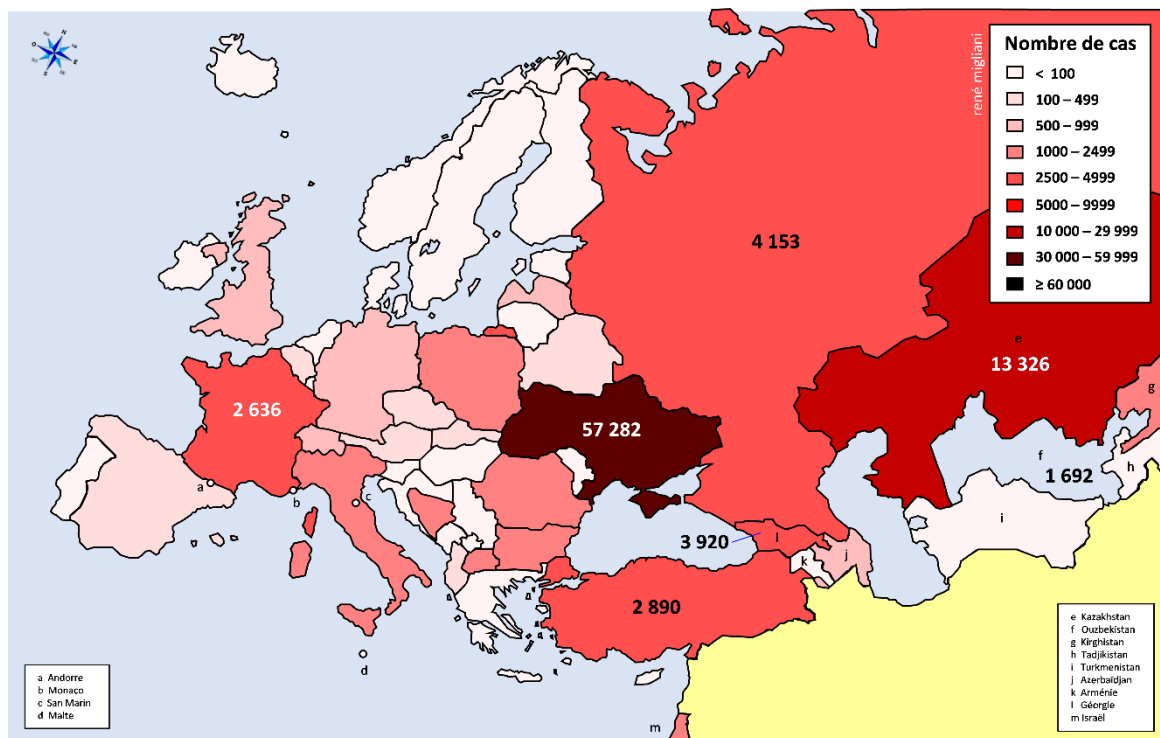


Figure 10 : nombre de cas de rougeole dans les pays de la région Europe de l’OMS en 2019 [74]

6.3 En France

La France a connu une forte diminution de l’incidence de la rougeole depuis l’instauration de la vaccination dans les années 1980, jusqu’en 2008.

Une épidémie en 2008-2010 a malheureusement rappelé que la maladie était toujours d’actualité, avec 22 686 cas reportés à L’InVS. De plus, on estime une sous notification de 50%, ce qui pourrait porter le nombre de cas réel à 50 000.

Cette épidémie a mis en évidence une couverture vaccinale non seulement insuffisante mais hétérogène dans le pays, l’incidence de la maladie étant variable selon les départements avec un gradient Nord-Sud très marqué. Elle a également permis d’observer une poche de réceptifs parmi la population des adolescents et des adultes jeunes. Du fait d’une circulation réduite du virus au début des années 2000, ces personnes n’ont pas contracté la maladie, mais n’ont pas été vaccinées, créant un réservoir suffisant pour maintenir la transmission du virus [79].

Après cette épidémie, le nombre de cas a diminué et est resté stable sur plusieurs années. Pour les cas reportés entre 2011 et 2018, l'âge moyen était de 16 ans. Environ 10% des cas concernaient des nourrissons de moins d'un an qui ne peuvent pas être vaccinés. 24% des cas ont nécessité une hospitalisation, et 28% ont présenté des complications [80].

Après quelques années de plateau, la circulation du virus s'est à nouveau intensifiée début 2017. On retrouve des foyers épidémiques principalement dans la moitié sud de la France, et dans des endroits tels que les crèches, les établissements scolaires et universités, la communauté des gens du voyage et les structures de soins.

En 2018 on a assisté à une nouvelle vague épidémique, qui a concerné environ 2 900 personnes et causé 3 décès [81,82].

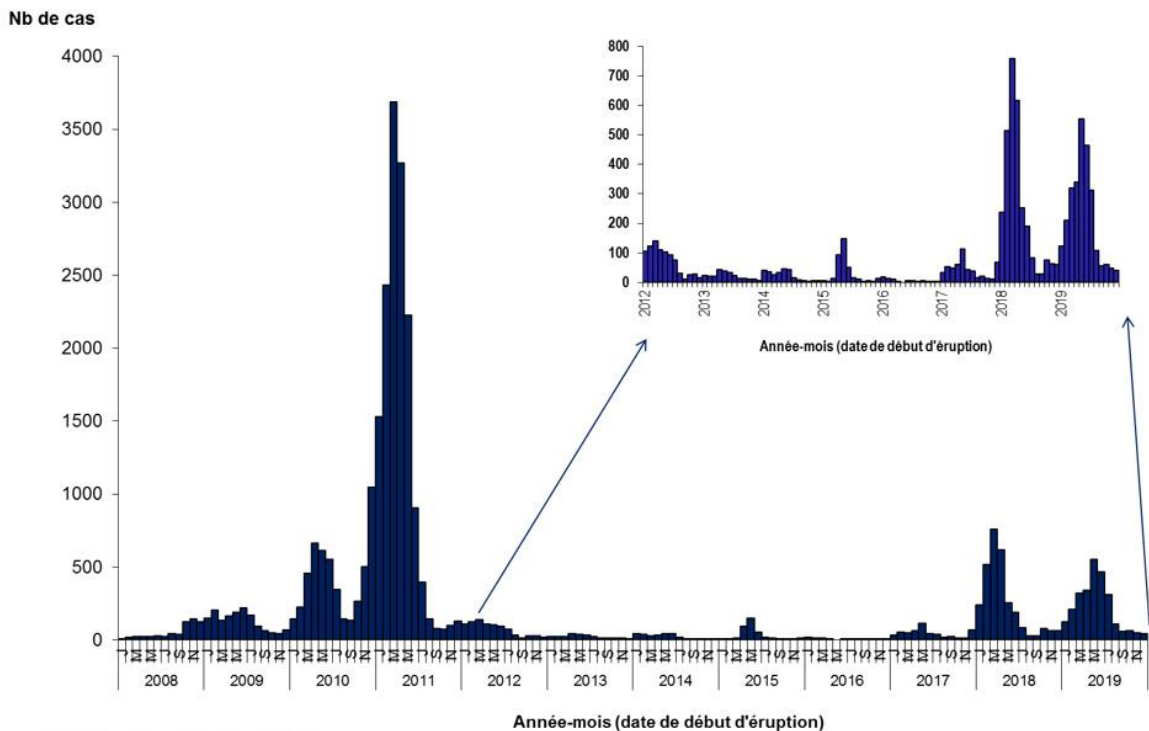


Figure 11 : distribution mensuelle du nombre de cas de rougeole déclarés en France, de 2008 à 2019 [83]

Pour l'année 2019 la France est le pays Européen qui a connu le plus grand nombre de cas de rougeole (2 636), avec une incidence de 42,7 cas / 100 000 chez les enfants de moins de un an. 92 départements ont été touchés, attestant d'une circulation du virus active sur tout le territoire [84].

7. LA VACCINATION

7.1 Les vaccins contre la rougeole

7.1.1 Mode de fabrication

Les vaccins contre la rougeole sont des vaccins vivants atténués : le virus est mis en culture et son pouvoir infectieux est diminué par passages répétés dans des cultures avec des milieux peu favorables (repiquages successifs sur cellules d'embryon de poulet dans le cas de la rougeole). Pour les vaccins existant en France les souches virales utilisées proviennent de la souche Edmonston isolée par Enders en 1954.

Bien que les virus à ARN présentent un taux de mutation élevé, le virus de la rougeole présente une faible dérive antigénique (structure antigénique monotypique). Les protéines de surface responsables de l'induction de l'immunité protectrice ont en effet conservé leur structure depuis des décennies, et partout dans le monde [85,68].

Cette stabilité génétique très élevée semble être une caractéristique commune aux *Paramyxovirinae* [86].

Des études récentes suggèrent que cette propriété peut être en partie expliquée par une rigidité des glycoprotéines H et F du virus (bien supérieure en comparaison à d'autres virus), ce qui pourrait constituer un obstacle au développement de la diversité antigénique [87].

C'est grâce à cette particularité que la souche avec laquelle sont conçus les vaccins aujourd'hui est la même que celle isolée dans les années 50, et c'est également la raison pour laquelle ces vaccins possèdent encore une efficacité protectrice universelle aujourd'hui.

La fabrication et le contrôle de la qualité des vaccins font l'objet de recommandations de la part de l'OMS [88]. Le vaccin contre la rougeole assure une protection contre tous les génotypes du virus sauvage [68].

7.1.2 Prescription – délivrance - administration

La vaccination contre la rougeole fait partie des vaccinations obligatoires en France pour les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018 [89].

Les vaccins contre la rougeole peuvent être prescrits par les médecins, et par les sages-femmes pour les femmes, l'entourage des femmes enceintes et l'entourage du nouveau-né jusqu'à ses 8 semaines [90].

Ils sont pris en charge en intégralité par l'assurance maladie jusqu'à 17 ans inclus depuis 2010, puis remboursés à 65% après 18 ans [91].

Les vaccins sont à reconstituer ; la poudre (lyophilisat) doit être mélangée avec le solvant pour former un liquide jaune clair. Le vaccin peut être conservé pour une durée de 2 ans, au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Après reconstitution, il doit être utilisé immédiatement. Si cela n'est pas possible il peut se conserver pendant 8 heures au frais.

L'injection se fait par voie intramusculaire ou sous-cutanée, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez les enfants et dans le bras pour les adolescents et les adultes. Chez les patients qui présentent une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation elle doit être uniquement sous-cutanée. Les personnes habilitées à effectuer le vaccin sont les médecins, les infirmiers, les sages-femmes, la vaccination peut se faire en libéral, en centre de PMI (Protection Maternelle et Infantile) et dans les centres de vaccination publics.

7.1.3 Les spécialités et leur composition

En France, les vaccins anti rougeoleux sont des vaccins trivalents ; ils confèrent une immunité contre les oreillons et la rubéole également. Le Rouvax qui était un vaccin monovalent de chez Sanofi n'est plus disponible depuis avril 2018. Le Priorix tetra (GSK) et le ProQuad (Merck) sont des vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole-varicelle qui possèdent une AMM européenne mais ne sont pas commercialisés en France [92].

Il existe aujourd'hui en France 2 vaccins avec la valence anti-rougeole : **Priorix** et **MMR Vax Pro**.

7.1.3.1 PRIORIX

Le PRIORIX est commercialisé depuis 1999. On retrouve les valences suivantes [93,94] :

- Virus de la rougeole vivant atténué de la souche Schwarz, qui dérive de l'isolement originale Edmonston (WER 9217)
- Virus des oreillons vivant atténué de la souche RIT 4385 dérivée de la souche Jeryl Lynn
- Virus de la rubéole vivant atténué de la souche Wistar RA 27/3

Liste des excipients :

- Vaccin : acides aminés, lactose (anhydre), mannitol, sorbitol.
- Solvant : eau pour préparations injectables.

7.1.3.2 MMR VAXPRO

Le M-M-M VAXPRO est commercialisé depuis 2008. On retrouve les valences suivantes [95,96] :

- Virus de la rougeole de la souche Edmonston Enders
- Virus des oreillons de la souche Jeryl Lynn
- Virus de la rubéole de la souche Wistar RA 27/3

Liste des excipients :

- Poudre : sorbitol (14,5 mg), phosphate de sodium, phosphate de potassium, saccharose, gélatine hydrolysée, milieu 199 avec sels de Hanks, milieu minimum essentiel Eagle (MEM), L-glutamate de sodium, néomycine, rouge de phénol,

bicarbonate de sodium, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

- Solvant : eau pour préparations injectables

7.1.4 Effets indésirables

Dans l'ensemble les réactions indésirables à la vaccination contre la rougeole sont bénignes et transitoires. De plus elles ont moins de risques d'arriver après l'injection de la deuxième dose.

On peut retrouver les effets indésirables suivants [97,13,98] :

- Réactions au site d'injection (très fréquent) : dans les 24 heures ; légères douleurs, sensibilité à la palpation, gonflement. Disparaissent en 2 à 3 jours.
- Effets généraux : possibilité de réactions systémiques telle que de la fièvre plusieurs jours après la vaccination (parfois supérieure à 39°C), des douleurs musculaires ou articulaires, céphalées, sensation de malaise.
- Réactions indésirables graves : réactions allergiques (notamment due à la néomycine qui est un résidu du processus de fabrication ou aux agents stabilisants : albumine, sorbitol et gélatine), réactions d'hypersensibilité (urticaire au point d'injection), les réactions anaphylactiques sont très rares (3,5 à 10 cas par million de doses), possibilité de convulsions fébriles.

7.1.5 Contre-indications

Parce que ce sont des vaccins vivants, leur utilisation est impossible dans certaines situations. Ils sont contre-indiqués dans les cas suivants [99] :

- Antécédents d'**hypersensibilité** aux substances actives ou à l'un des excipients (y compris la néomycine).
- **Déficit sévère de l'immunité** humorale ou cellulaire, qu'il soit primaire ou acquis (DICS, agammaglobulinémie, infection symptomatique par le VIH, ...), à cause du risque pour les patients de développer des encéphalites post-rougeoleuse, des pneumopathies. Dans certains cas la vaccination peut cependant être envisagée, si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques.
- **Grossesse** : les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées du fait de l'absence d'études sur ce sujet, de plus la grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Cependant, la vaccination réalisée par inadvertance chez une femme enceinte ne constitue pas un motif d'interruption de grossesse. La vaccination pendant l'allaitement n'est également pas recommandée.
- **Tuberculose** active non traitée.
- Leucémies, lymphomes, ou tout autre néoplasme malin touchant le système lymphatique et hématopoïétique.
- En cas de maladie fébrile sévère aiguë, l'administration doit être différée

7.1.6 Schéma vaccinal

La vaccination contre la rougeole est inscrite au calendrier vaccinal de 2020 [100].

Les nourrissons doivent recevoir deux doses de vaccin trivalent, la première étant administrée à 12 mois et la seconde entre 16 et 18 mois. Elles peuvent être effectuées avec des vaccins différents.

La deuxième dose n'est pas un rappel mais un rattrapage pour les patients n'ayant pas été immunisés suite à la première injection. En effet la primovaccination n'est pas efficace dans 10 à 15 % des cas chez les nourrissons à l'âge de 9 mois [68] en raison de la présence

d'anticorps maternels et de l'immaturation de leur système immunitaire empêchant la séroconversion [14].

Cependant, dans certaines situations considérées à risque, la vaccination avant l'âge de 12 mois se révèle nécessaire. La tranche d'âge 6 mois – 12 mois constitue une période de vulnérabilité vis-à-vis du virus de la rougeole, en effet moins de 10 % des nourrissons sont protégés par les anticorps d'origine maternelle [101].

Le Priorix et le M-M-R Vaxpro disposent d'une AMM permettant leur administration chez les nourrissons à partir de 9 mois uniquement. Le Rouvax était le seul vaccin anti rougeoleux monovalent à posséder l'AMM chez les nourrissons âgés de 6 à 8 mois.

Suite à son arrêt de commercialisation, une recommandation temporaire d'utilisation a été mise en place par l'ANSM permettant l'utilisation entre 6 et 8 mois révolus - et donc hors AMM - des vaccins ROR trivalents dans deux situations [102,103] :

- Prophylaxie post-exposition dans les 72 heures suivant le contact présumé avec un cas de rougeole
- Voyage en zone de forte endémicité

En raison du risque élevé de rougeole dans ces situations, une dose de vaccin trivalent ROR est à administrer, qui sera suivie des deux doses de vaccin trivalent prévues par le calendrier vaccinal en vigueur.

Pour les personnes nées depuis 1980 il est nécessaire d'effectuer un rattrapage dans le cas où elles n'ont pas déjà reçu les deux doses de vaccin trivalent (avec d'un délai d'au moins un mois entre les doses), quels que soient leurs antécédents vis-à-vis des trois maladies.

Pour les personnes nées avant 1980, la vaccination est recommandée uniquement pour les professionnels de santé, les personnes travaillant dans les services accueillant des patients à risque de rougeole grave, et les professionnels en charge de la petite enfance. Dans ces cas une seule dose de vaccin trivalent est conseillée, et la vaccination peut se faire sans contrôle sérologique préalable [81,104].

7.1.7 Efficacité

La vaccination entraîne une réponse immunitaire cellulaire avec la production de lymphocytes T CD4+ et CD8+, et humorale avec la production d'IgM et d'IgG spécifiques dans le sang qui sont dirigés contre les protéines H et F du virus. Ces anticorps vont participer à la neutralisation du virus. L'immunogénicité et donc la mesure du titre d'anticorps est considérée comme une indication de l'efficacité protectrice du vaccin [68].

La méthode de mesure la plus fiable est le test de neutralisation sur plaque (on considère qu'un titre supérieur à 120 mUI/ml est protecteur). Les titrages immunoenzymatiques (méthode ELISA) sont utilisés en routine mais moins sensibles à de faibles titres d'anticorps.

La séroconversion consécutive à la vaccination confère une protection à vie chez les individus immunocompétents.

Selon le RCP du Priorix, pour la valence rougeole le vaccin induit une séroconversion dans 98,1% des cas après une seule dose chez les enfants de 12 mois et plus. Deux ans après ce taux passe à 93,4 %. Chez les nourrissons âgés de 9 à 10 mois le taux de séroconversion est de 92,6% après la première dose puis de 100% après la seconde [94].

Selon le RCP du M-M-R VAXPRO, on retrouve une séroconversion dans 95% des cas après la première injection chez des enfants de 11 mois à 7 ans. Chez les enfants âgés de 9 à 12 mois, après les deux doses le taux de séroconversion est de 94,6% quand la première dose avait été administrée à 9 mois et de 98,9 % quand elle avait été administrée à 12 mois [96].

7.2 Couverture vaccinale et santé publique

La vaccination permet de se protéger soi-même contre la maladie, mais également les autres à travers l'immunité collective. En effet, des contre-indications à la vaccination empêchent un certain nombre de personnes d'être protégées vis-à-vis de la rougeole, telles que les nourrissons de moins d'un an, les femmes enceintes et les immunodéprimés. Ce groupe de sujet reste vulnérable, et présente plus de risque de contracter une forme grave de l'infection.

Ces cas graves peuvent être évités par une couverture vaccinale élevée : lorsqu'une assez grande proportion de la population est immunisée la chaîne de transmission du virus est interrompue : c'est le seuil d'immunité de groupe ou seuil d'immunité grégaire. Cette valeur est variable pour chaque maladie infectieuse transmissible, et dépend entre autre de la virulence de la maladie et de l'efficacité du vaccin. Il a été établi que le seuil d'immunité grégaire de la rougeole peut être atteint avec une couverture vaccinale d'au moins 95% pour les deux doses. La protection de l'ensemble de la population relève de la responsabilité de chacun [105].

7.2.1 La couverture vaccinale dans le monde

De 2000 à 2018 le taux estimé de vaccination avec la première dose de vaccin a augmenté de 72 à 86%. En 2018, 61% des pays ont atteint un taux de couverture vaccinale supérieure à 90%. La Région du Pacifique occidentale possède le taux le plus élevé avec 95-97% de la population immunisée.

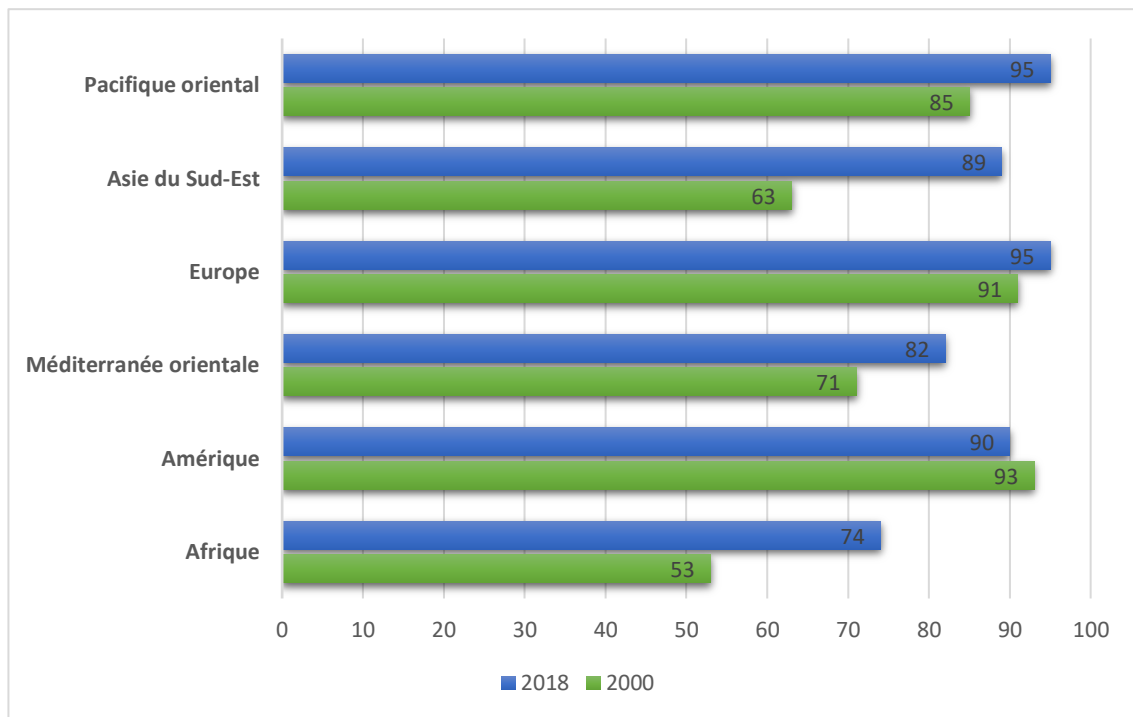


Figure 12 : évolution du pourcentage de couverture vaccinale pour la première dose de vaccin anti rougeoleux dans les 6 régions de l’OMS [106]

En 2018 19,2 millions d’enfants à travers le monde n’ont pas reçu de vaccination anti rougeoleuse. Les pays où le taux d’enfants non vaccinés est le plus faible sont le Nigeria (2,4 millions), l’Inde (2,3 millions), le Pakistan (1,4 millions), l’Ethiopie (1,3 millions) et l’Indonésie (1,2 millions).

La couverture estimée avec la deuxième dose de vaccin a augmenté significativement, passant de 18 à 69% de 2000 à 2018. Cette augmentation s’explique principalement par l’augmentation du nombre de pays qui ont mis en place l’administration de cette seconde dose (de 51% à 88%) [107].

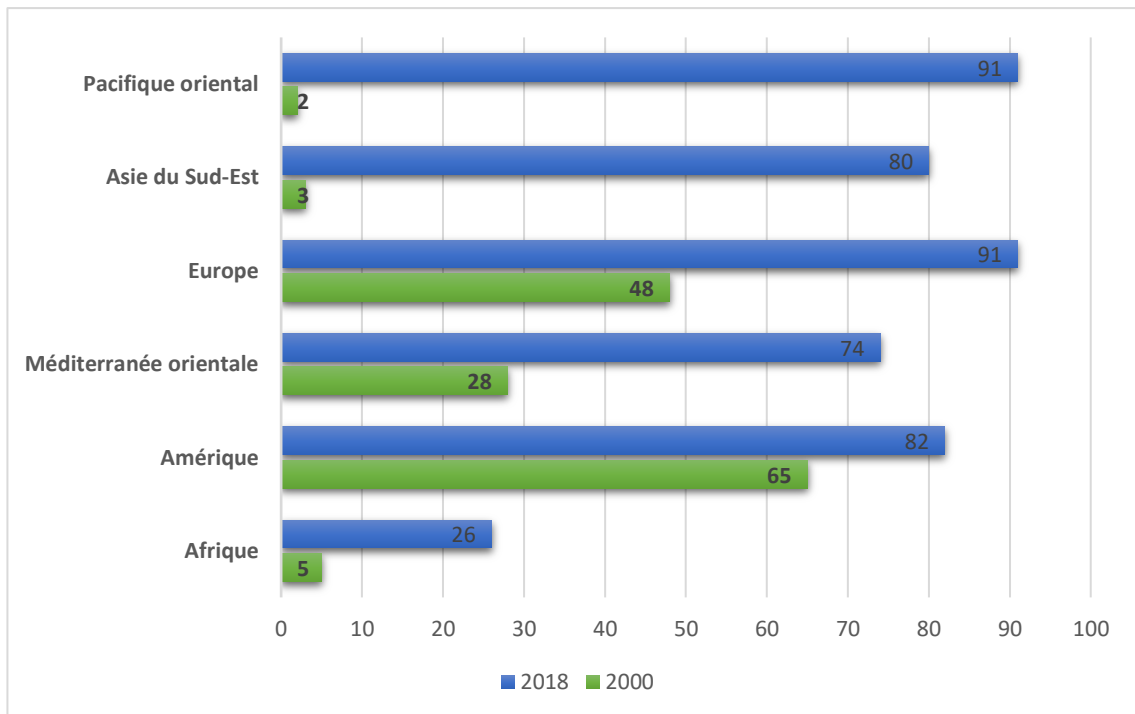


Figure 13 : évolution du pourcentage de couverture vaccinale pour la seconde dose de vaccin anti rougeoleux dans les 6 régions de l'OMS [106]

L'absence de vaccination dans certains pays est en grande partie la conséquence d'un système de santé inaccessible ou inexistant, comme en Afrique subsaharienne, en Asie du Sud-Est et en Inde [55].

7.2.2 Taux de couverture vaccinale en France

Les niveaux de couverture vaccinale en France sont hétérogènes en fonction des régions. En 2017, aucun département n'atteint l'objectif des 95% pour les deux doses à 24 mois.

En 2017, le taux de vaccination par le ROR à 2 ans était de 89,6% pour la première dose, et de 80,3% pour les deux doses [108,109].

Le rattrapage pour la deuxième dose de vaccin dans les tranches d'âge plus élevées s'est amélioré ces dernières années, ce qui fait que les taux de vaccination chez les adolescents sont plus importants. Les chiffres restent cependant en dessous du seuil requis de 95%, et sont donc insuffisants pour espérer éradiquer la circulation du virus dans un avenir proche [110,111].

La vaccination contre la rougeole par le vaccin ROR est intégrée dans une politique de santé plus vaste. Elle fait partie des onze vaccinations obligatoires en France pour les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018 (avec les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, l'*Haemophilus influenza* de type B, l'hépatite B, le pneumocoque, et le méningocoque de type C). Elle est recommandée pour les enfants nés avant 2018 [89].

Suite à cette extension des vaccinations obligatoires on a constaté une augmentation de la couverture vaccinale, pour tous les vaccins, chez les enfants nés en 2018 par rapport à l'année précédente.

De plus, selon l'enquête Baromètre réalisée en 2019, trois quarts des Français sont favorables à la vaccination. De même, d'après des enquêtes réalisées par Ifop et BVA, l'opinion des Français envers l'extension des vaccinations obligatoires est devenue plus favorable (63% en 2019 contre 49% en 2017). [112, 113]

Cependant, on assiste fin mai 2020 à un recul de la vaccination en raison de la crise sanitaire due au SARS-CoV-2 (coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère). Le virus circule activement en France, et l'état d'urgence sanitaire est déclaré le 23 mars 2020, ce qui complique l'accès aux soins. La surveillance et la prise en charge de ce virus passe au premier plan, au détriment d'autres pathologies. Ce contexte particulier entraîne donc une baisse importante de la couverture vaccinale, notamment dans les départements où le SARS-CoV-2 a été le plus présent. Il est essentiel de sensibiliser la population au rattrapage des vaccinations qui n'ont pas pu être effectuées pendant cette période, afin d'éviter l'apparition d'autres épidémies. [114]

L'extension des vaccinations est encore récente, et on peut espérer une amélioration continue des taux de couverture vaccinale, non seulement contre la rougeole mais pour l'ensemble des vaccins existants.

Le niveau de couverture vaccinale tel qu'il est actuellement a entraîné la formation d'une poche de sujets réceptifs, estimée à plus d'un million d'individus. Ces personnes non

immunisées par le vaccin ou par un contact avec la maladie dans l'enfance sont donc à risque de contracter et de transmettre le virus.

Une étude de 2009-2010 a mis en évidence que la proportion de personnes non immunisées était de 2,3% chez les personnes nées dans les années 1970 et de seulement 0,5% dans les années 1960, c'est pourquoi le rattrapage est uniquement recommandé pour les personnes nées après 1980 [115].

8. L'ERADICATION

Selon l'OMS, on considère que la rougeole est éliminée d'une zone géographique disposant d'un système de surveillance efficace lorsqu'il n'y a pas de transmission endémique de la maladie pendant plus de 12 mois. L'éradication est vérifiée après 36 mois d'interruption de la transmission endémique.

L'OMS avait mis en place un plan d'action mondial pour les vaccins sur la période 2012 – 2020, avec parmi les objectifs à atteindre l'élimination de la rougeole en 2020 dans au moins 5 de ses 6 régions [116].

Des progrès importants ont été réalisés ces deux dernières décennies, et selon les estimations la vaccination a permis d'éviter 21,1 millions de décès entre 2000 et 2017. Malgré de nombreuses améliorations et des chiffres prometteurs, depuis 2017 la tendance s'est inversée. L'objectif de l'OMS fixé en 2012 n'a pas été atteint, et l'on a même constaté une augmentation des cas de rougeole dans 5 des 6 régions, et de nombreuses épidémies à travers le monde [117,118].

En 2016 la Région des Amériques de l'OMS était la première à réussir à éliminer la rougeole du territoire. Cependant des flambées de rougeole sont apparues au Venezuela en raison d'une détérioration de la situation économique et des infrastructures sanitaires du pays, et ont donc fait perdre ce statut seulement deux ans plus tard [119].

De même, en 2018 une flambée a touché l'état de New York suite à des cas importés d'Israël, alors que la rougeole avait été déclarée éliminée des Etats-Unis en 2000 [120].

Ces épidémies à plus ou moins grande échelle en Amérique du Nord, mais aussi en Europe démontrent que même les pays disposant d'un système de santé solide ne sont pas à l'abri de la maladie. Dans la Région Europe, la rougeole reste endémique dans 19% des pays [121].

Le virus continue de circuler dans la plupart des pays de la Région de l'Asie du Sud Est et du Pacifique occidental. Aucun pays des Régions Afrique et Méditerranée Orientale n'a confirmé son élimination en 2017 [122,123].

Il est difficile d'éradiquer la maladie d'un territoire, mais encore plus d'empêcher sa réémergence. Les efforts dans le contrôle des épidémies de rougeole ne doivent pas être relâchés. Il est essentiel de renforcer les moyens mis en œuvre pour l'éviction de la maladie, et cela passe notamment par une amélioration des niveaux de couverture vaccinale et un renforcement des systèmes de surveillance.

8.1 Les moyens mis en œuvre

8.1.1 Vaccination obligatoire

Comme vu précédemment, la vaccination contre la rougeole est obligatoire depuis 2018. Une vérification du statut vaccinal chez les enfants doit être effectuée au moment de l'entrée dans le système scolaire. La vaccination est également obligatoire pour les crèches, garderies, colonies de vacances et toutes les collectivités d'enfants. La collaboration entre les différentes administrations ayant à charge des enfants est essentielle [124,89].

Cette mesure permet d'assurer une augmentation constante de la couverture vaccinale au niveau national, et donc de diminuer le risque de nouvelles épidémies futures par l'immunité de groupe [121].

8.1.2 Déclaration obligatoire

La déclaration des cas de rougeole était déjà obligatoire en France à partir de 1945, mais à cette époque les chiffres n'étaient pas très fiables et donc peu interprétables. En 1986 un autre système a été mis en place : le réseau sentinelle créé par l'Inserm, constitué par un ensemble de médecins généralistes, avait pour mission d'évaluer l'incidence de la maladie en fonction du nombre de cas qu'ils observaient à leurs cabinets [125]. La

rougeole étant devenue plus rare suite à l'utilisation répandue du vaccin, les estimations étaient moins précises, et elle a donc été réinscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire en 2005 dans le cadre du Plan national d'élimination de la maladie [126].

Le recensement de chaque cas permet une surveillance épidémiologique fiable, le contrôle de la transmission et de la circulation du virus aux niveaux départemental, régional et national. La détection rapide de cas groupés est essentielle pour appliquer le plus précocement possible les mesures préventives afin de limiter la diffusion du virus [127].

Pour ce faire, tous les cas de rougeole - qu'ils soient confirmés ou uniquement cliniques en attente des résultats biologiques - doivent être signalés le plus rapidement possible par les professionnels de santé à l'Agence Régionale de Santé (ARS) dont ils dépendent.

La suspicion d'un cas de rougeole dépend de la clinique observée ; le médecin doit être alerté lorsque l'on retrouve l'association d'une fièvre supérieure à 38,5°C, d'une éruption maculo-papulaire et au moins un des signes suivants : conjonctivite, coryza, toux, signe de Köplik.

Le signalement peut s'effectuer par le biais d'une fiche de notification spécifique ou par tout autre moyen approprié (téléphone, fax, mail...). La rapidité du signalement est essentielle pour que l'ARS puisse déceler au plus vite des clusters et mettre en évidence la chaîne de transmission. Il n'est pas nécessaire de fournir tous les renseignements concernant le patient dans l'immédiat, une description plus détaillée du cas peut être effectuée plus tard.

Les cas signalés sont regroupés en trois catégories : les cas cliniques, les cas confirmés biologiquement et les cas épidémiologiques. Les données recueillies par l'ARS sont ensuite transmises à l'OMS [128].

Grâce aux données fournies par les déclarations obligatoires, il est possible de détecter rapidement un éventuel début d'épidémie.

8.1.3 Prophylaxie post-exposition

Lorsqu'un cas de rougeole se déclare, il est essentiel de limiter au maximum et le plus rapidement possible la transmission du virus aux personnes de l'entourage, et cela passe par des mesures préventives bien définies [49,115,127].

Conduite à tenir autours d'un cas de rougeole

La première précaution à prendre est d'**isoler le malade** pendant toute la période de contagiosité, donc jusqu'à 5 jours après le début de l'éruption. Il est nécessaire d'appliquer des précautions d'hygiène standard : lui faire porter un masque chirurgical, se protéger lors des soins à effectuer.

Il faut ensuite **rechercher d'autres cas éventuels** dans l'entourage, et idéalement retrouver la **source de la contamination**, sachant que le virus a pu être transmis au patient par un contact remontant de 7 à 18 jours avant le début de l'éruption en raison de la longue période d'incubation.

Il est ensuite impératif pour stopper toute propagation du virus d'**identifier les sujets contacts**. Cette recherche est effectuée sous forme d'interrogatoire, en général par le médecin traitant, et doit se faire le plus rapidement possible en raison de la forte contagiosité de la maladie - il n'est pas recommandé d'attendre la confirmation biologique du cas.

Les sujets potentiellement contaminés sont les personnes ayant côtoyé le cas index de 5 jours avant jusqu'à 5 jours après le début de l'éruption. Cela concerne souvent l'entourage familial, et les personnes au sein des collectivités (crèche, école, internat, lieu de travail).

Une attention particulière doit être portée sur la recherche des contacts à risque de forme grave de rougeole (nourrissons de moins d'un an, femmes enceintes et immunodéprimés), pour lesquels la mise en place précoce des mesures préventives est d'autant plus importante.

Il faut **vérifier le statut vaccinal** de l'ensemble des sujets contacts. En l'absence d'attestation de vaccination ou de rougeole antérieure, on considère que la personne n'est pas immunisée et donc à risque de porter et de transmettre le virus.

Ces personnes potentiellement réceptives devront recevoir une vaccination préventive : la maladie peut être évitée si la vaccination est réalisée dans les 72 heures qui suivent le contact avec le cas index.

Le tableau ci-dessous résume les différents schémas de prophylaxie à mettre en place selon la situation du cas contact.

Nourrisson âgés de 6 à 11 mois, n'ayant reçu aucune dose de vaccin	Administration d'une dose de vaccin trivalent dans les 72 heures, suivi d'une vaccination selon les recommandations du calendrier vaccinal (une dose à 12 mois et une dose entre 16 et 18 mois)
Nourrissons ayant reçu deux doses de vaccins, la première administrée avant 12 mois	Administration d'une troisième dose de vaccin trivalent
Nourrissons âgés de 12 mois et plus, et n'ayant reçu qu'une seule dose de vaccin	Administration d'une seconde dose, sans attendre l'âge de 16 – 18 mois, si la première a été administrée il y a plus d'un mois
Personnes nées depuis 1980 et âgées d'au moins un an	Administration d'une dose de vaccin trivalent dans les 72 heures, et mise à jour de la vaccination conformément au calendrier vaccinal pour atteindre les deux doses
Personnels de santé ou personnel de la petite enfance, sans antécédent de rougeole et/ou n'ayant pas reçu deux doses	Administration d'une dose de vaccin trivalent, quel que soit leur âge

Figure 14 : prophylaxie à mettre en place selon le cas de figure [49]

Quel que soit l'âge de la personne, il faut toujours respecter un intervalle d'au moins un mois entre deux injections.

Pour les nourrissons âgés de 6 à 11 mois, si la dose préventive n'a pas été administrée dans le délai de 3 jours, elle n'est plus indiquée, et l'on préconisera alors l'injection d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses.

En cas de rougeole contractée durant la grossesse, il faut administrer au nouveau-né des immunoglobulines, quel que soit le tableau clinique ou biologique.

Les immunoglobulines sont également recommandées pour les sujets contacts à risque de rougeole grave qui n'ont pas reçu de vaccination prophylactique après exposition à un cas confirmé. Dans ce cas, elles doivent être administrées dans les 6 jours suivant le contact à risque.

Après une injection d'immunoglobulines en prophylaxie post-exposition, il faut respecter un délai d'au moins 9 mois avant une vaccination avec le ROR.

En situation de cas groupés

Une **situation de cas groupés** se définit comme trois cas de rougeole ou plus, parmi lesquels au moins un a été confirmé biologiquement, dans une zone géographique et une période de temps délimitées. La vaccination est alors proposée et recommandée aux contacts proches et en collectivité sans attendre les résultats de laboratoire.

En situation épidémique

En situation d'épidémie il n'est pas nécessaire de réaliser une confirmation biologique de tous les cas. La valeur prédictive positive du diagnostic clinique étant élevée, on considère que le cas est confirmé épidémiologiquement.

Le HCSP recommande toutefois de continuer le signalement par le biais des fiches de déclaration obligatoire. La mise en place de mesures de contrôle est essentielle pour limiter l'expansion de l'épidémie : à savoir la vaccination des personnes contacts vulnérables, et la recherche d'éventuels foyers de cas et collectivités à risque de forme grave (crèches, services hospitaliers...).

Les campagnes de communication et de vaccination sont des outils essentiels pour augmenter rapidement la couverture vaccinale. Les actions d'information sont coordonnées et relayées par l'ARS, aux niveaux national et régional, en réseau avec différents partenaires et institutions : médecins traitants, médecins du travail, pharmaciens, médecine scolaire et universitaire, associations... au plus près des populations.

Cas de rougeole en milieu de soins

Les cas de rougeole apparaissant en structures de soins sont à prendre en charge le plus rapidement possible, car ce sont des milieux souvent fréquentés par des personnes à risques de complications sévères (personnes âgées, immunodéprimées, ou avec plusieurs pathologies sous-jacentes). Le risque d'une transmission nosocomiale est d'autant plus élevé de par la nature des soins réalisés, la proximité entre patients, et entre patients et soignants.

L'immunisation de l'ensemble du personnel médical est essentielle pour prévenir l'apparition d'une flambée. L'insuffisance de la couverture vaccinale chez les soignants est un problème qui a été observé à plusieurs reprises, comme par exemple à Marseille où 14 cas de rougeole ont été déclarés parmi le personnel soignant en l'espace de 7 mois (d'avril à novembre 2010). Le statut immunitaire a ensuite été contrôlé dans l'hôpital et a montré que 93% du personnel était immunisé, et que les 7% restants avaient tous moins de 30 ans [129].

L'enquête Vaxisoin en 2009 a établi que seulement 67% des médecins étaient à jour dans leur vaccination anti-rougeoleuse, 42% chez les infirmières et 55% les aides-soignants. Chez les sages-femmes ce taux était largement plus rassurant avec une couverture vaccinale estimée de 92,7% [130,131].

L'article L.3111-4 du code de la santé publique prévoit une obligation vaccinale pour les personnes exposées à des risques de contamination contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la typhoïde et le BCG. La vaccination par le vaccin trivalent ROR ne fait pas partie de cette liste, même si elle est fortement recommandée [132].

8.1.4 Inscription de la recherche de l'ARN viral par RT-PCR à la NABM

L'intérêt de la RT-PCR pour la détection de l'ARN génomique du virus dans le diagnostic de rougeole a été réévalué récemment. Début 2019, cette méthode ne faisait pas partie des actes biologiques remboursables et était réalisée presque exclusivement par le CNR.

Suite au rapport d'évaluation technologique émis par la HAS en juin 2019 [127], elle est rajoutée à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) en octobre de la même année [133].

Jusqu'à-là, uniquement les actes de sérologie (c'est-à-dire la recherche des anticorps sériques pour le diagnostic d'une infection récente et le contrôle de l'immunité) étaient inscrits à la NABM. Cependant les résultats des techniques sérologiques sont dépendants des antécédents vaccinaux des patients et du stade de la maladie, et nécessitent parfois un second prélèvement pour être interprétés. Avec la RT-PCR, la présence du virus peut être détectée de manière plus précise.

Cet examen est maintenant remboursé lorsqu'il est réalisé dans les laboratoires de ville, ce qui représente un intérêt majeur dans la prévention des épidémies. En effet, le délai de confirmation biologique des cas suspects nettement réduit permettra de mettre en place d'autant plus rapidement les mesures de contrôle nécessaires dans l'entourage et les collectivités.

La détection de l'ARN viral par amplification est remboursée dans des conditions bien définies : elle doit être réalisée chez un patient présentant les signes cliniques de rougeole, dans les premiers jours de la phase éruptive (car la détection de l'ARN viral est le plus fiable à ce moment-là, la période optimale de détection étant jusqu'à 5 jours après le début de l'éruption), en dehors d'un foyer épidémique actif. Chez les personnes immunisées par

une rougeole antérieure ou par la vaccination, la RT-PCR doit être accompagnée de la recherche des anticorps sériques. Elle peut également être effectuée chez une personne récemment vaccinée qui présente l'éruption caractéristique de la rougeole, et doit dans ce cas cibler le génotype A qui est le génotype vaccinal [134].

Des renseignements complémentaires doivent être fournis avec le prélèvement, à savoir le statut vaccinal, l'existence d'une éventuelle immunodépression du patient ou d'une personne de son entourage, la date d'apparition de l'éruption, et la date présumée du contagement.

Le résultat de la RT-PCR doit être transmis dans les 24 à 48 heures maximum en raison du fort pouvoir de contagion du virus. Si le cas se révèle positif, les informations doivent être transmises au CNR qui s'assurera des missions de surveillance.

La RT-PCR permet de poser avec certitude le diagnostic d'une rougeole en cours, mais est aussi utile pour confirmer l'étiologie rougeoleuse d'une encéphalite ou d'une panencéphalite sclérosante subaiguë apparaissant des années plus tard.

L'analyse moléculaire par amplification est également la seule méthode permettant d'effectuer le génotypage des souches virales rencontrées, outil essentiel dans la surveillance des épidémies.

8.1.5 L'analyse géotypique

L'analyse géotypique des différentes souches sauvages qui circulent présente des intérêts nombreux dans la surveillance de la rougeole, et constitue un outil essentiel pour les investigations épidémiologiques.

Une base de données gérée par l'OMS répertorie les différentes séquences retrouvées à travers le monde : le MeaNS [135].

Les membres du LabNet (Measles and Rubella laboratory network) déposent les séquences des cas de rougeole observés. En 2018, ce réseau comptait 723 laboratoires, répartis dans 164 pays [136].

Les membres ont ainsi accès à des séquences déposées par d'autres personnes dans la base de données. Ils peuvent les comparer à celles qu'ils observent, et identifier d'autres régions géographiques où les séquences ont pu être détectées.

Cet outil permet un échange de données à travers le monde. Un tel partage d'informations contribue à mettre en évidence des liens entre plusieurs cas, et suivre le cheminement des différentes souches virales [137].

L'OMS recommande pour la classification des géotypes le séquençage d'un fragment de 450 nucléotides qui code pour l'extrémité carboxyle de la nucléoprotéine (N-450). Cette région du génome est choisie car elle possède une variabilité élevée, et comporte un grand nombre de nucléotides variables dans une séquence relativement courte.

Les séquences complètes de l'hémagglutinine et de la nucléoprotéine peuvent être renseignées en complément, et sont stockées dans la base de données du MeaNS quand elles sont fournies.

Au sein de chaque géotype on retrouve des variants, qui correspondent à des groupes de virus comportant des séquences N-450 très proches ou identiques. Le génome de la rougeole mute très lentement, ce qui permet d'établir que des variants possédant les mêmes séquences N-450 proviennent d'une même chaîne de transmission [138].

La caractérisation moléculaire des souches de virus présente ainsi plusieurs intérêts : elle permet tout d'abord de distinguer un géotype sauvage d'un géotype vaccinal, contrairement aux méthodes sérologiques. Un tableau clinique de rougeole provoqué par la vaccination peut de cette manière être identifié rapidement, et dans ce cas il n'est pas nécessaire de mettre en place des mesures de prophylaxie dans l'entourage.

L'identification des différents géotypes permet également de faire la distinction entre une souche virale endémique d'une région et une souche importée. En utilisant cette méthode en complément des techniques d'épidémiologie classique, elle permet de retracer l'origine géographique du virus, d'établir la chaîne de transmission et donc la source d'un cas de rougeole ou d'une flambée [138].

Grâce à l'analyse géotypique, il est possible de mettre en évidence l'arrêt de la circulation d'une souche virale dans une zone, et donc confirmer l'interruption de la transmission de la rougeole endémique. Lorsqu'une souche n'est plus retrouvée, on considère que la rougeole a été éliminée [139,140].

L'utilisation de la surveillance moléculaire, bien qu'elle comporte des limites et que l'interprétation des données soit délicate, est donc un élément indispensable dans le contrôle du virus.

8.1.6 Carnet de vaccination électronique

La création d'un carnet de vaccination électronique en ligne présente plusieurs intérêts : le patient est tenu informé des vaccinations et rappels à effectuer, des nouvelles recommandations, il peut partager ce carnet avec un professionnel de santé (médecin, pharmacien).

Ce carnet dématérialisé, accessible en ligne à tout moment, permet de faciliter le suivi des vaccinations de toute la famille, parfois compliqué au vu du nombre de vaccins à réaliser et de la complexité des schémas vaccinaux, et de ce fait augmenter la compréhension et l'adhésion des patients [141].

8.1.7 Centres de vaccination publics

La consultation médicale dans les centres de vaccination est gratuite, ainsi que la fourniture et l'administration des vaccins, il n'y a pas d'avance de frais. Ils permettent aux patients de connaître leur statut vaccinal, et si besoin d'effectuer les vaccinations

nécessaires. Il existe environ 200 centres de vaccination internationale dans toute la France [142].

8.2 Les obstacles

8.2.1 Le refus de la vaccination

8.2.1.1 Les idées reçues sur la vaccination

Dans les pays développés, le refus de la vaccination représente un obstacle important dans l'éradication de la rougeole, et un facteur de risque d'apparition de flambées consécutives à la baisse de l'immunité de groupe. Selon l'OMS, la réticence à la vaccination fait partie des dix principales menaces pour la santé mondiale en 2019 [143].

Les raisons de la réticence à vacciner sont complexes et variées. L'absence de vaccination est souvent due à des idées reçues sur la sécurité du vaccin, et notamment la peur d'effets secondaires indésirables.

La méfiance envers la vaccination a été largement influencée par un article publié en 1998 dans *The Lancet* par Andrew Wakefield et douze co-auteurs. S'il est difficile d'attribuer une origine au mouvement anti-vaccination, cet article a toutefois largement contribué à son essor, en établissant un lien entre l'administration du vaccin ROR et l'apparition de troubles autistiques chez des jeunes enfants [144].

L'article en question qualifiait le vaccin d'« élément déclencheur environnemental » (*environmental trigger*) potentiellement responsable des troubles du développement observés, en lien avec une inflammation chronique intestinale.

Cette publication, fortement relayée par les médias, a eu des conséquences directes et immédiates au Royaume-Uni, où le taux de vaccination contre la rougeole a chuté et

automatiquement la maladie est réapparue. Cette méfiance envers le vaccin ROR s'est répandue dans d'autres pays, tels que les Etats-Unis et le Canada.

L'article a cependant été rétracté par le journal douze ans après sa publication en raison de nombreuses anomalies relatives aux conditions de sa réalisation [145].

Une enquête approfondie sur plusieurs années a aboutie à la contestation des données scientifiques recueillies par Wakefield et ses collègues (échantillon de seulement douze enfants et problèmes dans leur recrutement, falsification des données et résultats, remise en question du respect de l'éthique), mais a également révélé un problème de conflit d'intérêt évident (étude financée en partie par des avocats engagés par des parents d'enfants en procès avec des fabricants de vaccins) qui n'a pas été déclaré par l'auteur lors de la publication de l'article.

Le *General Medical Council* a finalement reconnu qu'il y avait eu fraude et faute professionnelle, et Wakefield a été interdit d'exercer la médecine en Angleterre [146,147].

Le lien supposé entre vaccination et autisme a par la suite été démenti par de nombreux articles, dans différents pays, comme en Australie où une méta-analyse de cinq études de cohortes et cinq études cas-témoin (représentant environ 1 260 000 enfants au total), a démontré l'absence de lien entre le vaccin ROR et des troubles du spectre autistique. Cette même étude a également démontré que les composants des vaccins (thiomersal et mercure) ne sont pas non plus associés avec un risque d'autisme [148].

Une étude au Danemark a été réalisée sur plus de 650 000 enfants nés entre 1999 et 2010, et a rejeté l'hypothèse d'un lien, même lorsqu'il y a un risque élevé d'autisme ou autisme dans la fratrie [149].

Des résultats similaires ont été trouvés aux Etats-Unis et en Asie [150,151,152].

Malgré les nombreuses preuves réfutant le lien entre vaccin et autisme, le doute persiste dans la population générale. Encore aujourd'hui, les mères d'enfants présentant des troubles autistiques tiennent pour responsable la vaccination dans le déclenchement de la maladie de leur enfant [153].

8.2.1.2 Les raisons de la non vaccination

Dans une enquête réalisée à Lyon lors d'une épidémie entre 2010 et 2012, il a été mis en évidence qu'environ un quart des patients adultes et presque 30% des parents d'enfants infectés étaient "contre la vaccination" [154].

Outre les doutes sur la sécurité du vaccin à long terme et la peur d'éventuels troubles du développement, il existe de nombreuses autres raisons pour lesquelles les parents hésitent ou s'opposent à faire vacciner leurs enfants.

Peur des effets indésirables

En effet, les parents craignent le plus souvent les effets indésirables que le vaccin peut causer (douleur au point d'injection, fatigue, réaction allergique...), même si ce sont des effets secondaires qui ne durent pas longtemps, qui ne sont pas d'une très grande gravité sur l'organisme, et surtout qui surviennent dans très peu de cas.

Manque de connaissances sur la maladie et ses complications

Le manque de connaissance concernant la rougeole joue également un rôle dans l'acceptation du vaccin. La rougeole est souvent perçue comme une maladie de l'enfance banale, et bénigne. La plupart des parents ne pense pas que l'infection peut être grave, jusqu'à nécessiter une hospitalisation dans certains cas. Ils ne pensent pas qu'elle puisse entraîner des séquelles sévères, et parfois même le décès [154].

C'est pourquoi il est important d'informer la population générale non seulement sur l'importance du vaccin, mais aussi sur les risques encourus après l'infection par le virus sauvage, ainsi que la notion d'immunité collective pour protéger les personnes à risque.

Préférence pour l'immunité naturelle et croyance dans des médecines alternatives

Beaucoup de parents expriment leur inquiétude quant à la quantité des vaccinations recommandées, et ont le sentiment que le système immunitaire de leurs enfants serait surchargé (*immune overload*), qu'ils sont trop jeunes pour subir autant de vaccination. Certaines personnes ne sont pas forcément contre ces vaccins, mais préfèrent les décaler, quitte à ne pas respecter le calendrier vaccinal [154].

De nombreux parents sont contre la vaccination car ils préfèrent que leur enfant développe une immunité naturelle, estimant que cela renforcera leur système immunitaire. Ils sont parfois pour les médecines alternatives (telles que l'homéopathie, la phytothérapie).

Méfiance envers les autorités de santé

Parmi les raisons influençant les personnes qui sont contre la vaccination, on retrouve souvent une défiance vis-à-vis des autorités de santé, des fabricants de vaccins. L'idée de conflits d'intérêt est souvent à l'origine des doutes exprimés par les parents.

Le manque de discussions adaptées avec les professionnels de santé est souvent évoqué. Les patients interrogés qui sont indécis soulignent qu'il est difficile d'aborder le sujet avec leurs médecins, et donc délicat de se forger une opinion [155,156].

Internet / Multiplication des sources d'informations

Les patients font face à une multiplication des sources d'information. Internet permet aux mouvements anti-vaccination d'avoir beaucoup d'ampleur. A tel point que les informations relayées dans les médias et sur les réseaux sociaux, quelles que soient leurs

sources, ont autant voire plus de poids que les communications de sociétés scientifiques médicales, et ont de ce fait la possibilité d'influencer l'opinion de la population générale. Internet a donc un rôle non négligeable ; en fournissant aux patients une quantité infinie d'informations, parfois contraires et inexacts, il va plutôt accroître l'hésitation vis-à-vis de la vaccination [157].

Multiples facteurs influençant la prise de décision

Pour les parents sceptiques, la prise de décision se révèle souvent très difficile. Beaucoup d'entre eux ne sont pas totalement opposés à la vaccination, mais ont tout de même des réserves quant à sa nécessité, et à la balance bénéfice / risque.

Il existe de très nombreux facteurs qui rentrent en compte dans la prise de décision : un sentiment de responsabilité vis-à-vis de la santé de son enfant, de culpabilité si son enfant attrape la rougeole alors qu'ils ne l'ont pas fait vacciné et inversement, culpabilité de l'avoir fait vacciné et qu'il présente par la suite des effets indésirables.

L'avis de l'entourage est également un élément essentiel [156].

8.2.2 La sous-notification des cas

L'un des problèmes concernant la surveillance de la rougeole est la sous-notification des cas, l'incidence réelle étant largement sous-estimée par les données de déclaration obligatoire recueillies.

Une étude Allemande a mis en évidence une notification des cas trois fois plus faible que les chiffres réels. Il a également été observé que la sous-déclaration augmente avec l'âge, et est d'autant plus importante que l'incidence de la rougeole est faible [158].

En France, une étude réalisée par l'InVS lors de l'épidémie qui a débuté en 2008 rapportait que les chiffres ne reflétaient pas la situation réelle. L'institut a effectué en

2013 une enquête de séroprévalence parmi les donneurs de sang, et a estimé que la sous-notification des cas s'élevait à 50% [159,160].

Les raisons de cette sous-notification sont multiples ; des membres de l'entourage qui sont contaminés et ne consultent pas leur médecin traitant, des cas très peu symptomatiques qui n'alertent pas les patients et passent inaperçus, des médecins peut-être réticents à déclarer les cas observés, car contre la vaccination...

L'absence de notification des cas constitue un frein à l'amélioration de la situation. Ces données laissent penser que l'adhésion des professionnels à la déclaration obligatoire n'est pas optimale.

8.2.3 Efficacité du vaccin : difficultés et limites logistiques

Echec de la vaccination

Dans certains cas, la vaccination ne va pas être totalement efficace. L'échec de la vaccination pouvant se présenter sous deux cas :

- **Echec vaccinal primaire** : il n'y a pas de séroconversion, l'administration du vaccin n'entraîne aucune réponse immunitaire observable (par la mesure du taux d'IgG produit).
- **Echec vaccinal secondaire** : le vaccin entraîne une réponse immunitaire adéquate, mais qui décroît dans le temps jusqu'à ne plus protéger la personne contre le virus sauvage.

L'échec vaccinal primaire dépend de l'âge, du taux d'anticorps maternels, de la maturité du système immunitaire, et de l'état de santé global du patient. Les réponses à la vaccination peuvent varier selon le profil génétique de chacun (altérations dans l'immunité innée) [161,162].

Lorsqu'un individu qui a été vacciné contracte la rougeole après une exposition, il est important de déterminer si la sensibilité au virus était due à un échec primaire ou

secondaire à la vaccination. On effectue pour cela un test de l'avidité des IgG ; elles présenteront une faible avidité si la maladie est due à un échec primaire, tandis que l'avidité sera plus élevée en cas d'échec secondaire, en raison d'une exposition antérieure au virus [163,161].

Une étude récente a également démontré l'intérêt du rapport IgM/IgG. Lorsqu'il est inférieur à 0,06 l'avidité est élevée, ce qui correspond à un échec vaccinal secondaire [164].

De nombreuses études ont démontré la persistance des anticorps protecteurs pendant plusieurs dizaines d'années dans les sérums de sujets doublement vaccinés. Les causes de la perte de l'immunité protectrice avec le temps chez certaines personnes ne sont pas encore précisément identifiées.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer la réémergence de la rougeole, comme par exemple l'apparition de nouvelles souches virales, qui résisteraient à l'immunité conférée par le vaccin, et / ou possèderaient un taux de transmission plus élevé. Même si cela pourrait expliquer l'inefficacité de la vaccination, cette hypothèse est cependant rejetée par des études récentes, qui mettent en avant la stabilité antigénique de l'hémagglutinine entre les différents génotypes observés. Les souches sauvages circulant actuellement possèdent des niveaux de virulence différents, mais seraient toujours neutralisées par les antisérums de patients vaccinés, démontrant l'efficacité du vaccin [165].

Un autre facteur pris en considération est le risque de diminution de l'immunité protectrice lorsqu'il n'y a pas d'exposition au virus sauvage, comme c'est le cas dans les pays développés où la circulation du virus est faible. En effet, une exposition au virus sauvage chez les personnes vaccinées permet de stimuler la production d'anticorps, et d'avoir un effet booster sur l'immunité avec peu ou pas de conséquences cliniques [162,166].

Les échecs de la vaccination peuvent être la conséquence des difficultés liées à la conservation du vaccin. Une fois reconstitué, le vaccin perd rapidement de son efficacité. Après reconstitution, il perd la moitié de son titre s'il est conservé à 20°C. S'il est stocké à 37°C, il ne sera quasiment plus efficace et n'entraînera pas de réponse immunitaire [140].

Des erreurs dans la manipulation des vaccins, tel que le non-respect de la chaîne du froid, peuvent avoir des conséquences non négligeables, comme ce fut le cas récemment à Pohnpei, une île d'Océanie (Etats fédérés de Micronésie). La couverture vaccinale de la population à deux ans était de 85%. Ce taux correct n'a cependant pas empêché une flambée de rougeole en 2014, après 20 ans sans aucun cas déclaré. Le taux de contamination était élevé chez les patients qui étaient pourtant vaccinés, et on a retrouvé peu de cas parmi les non vaccinés ; ce qui laisse penser que la réceptivité des individus vis-à-vis de la rougeole était due à un échec de la vaccination.

Des lacunes dans le stockage et le transport des vaccins avaient été mises en évidence, et corrigées par la suite : nouveaux réfrigérateurs avec des températures plus stables, instauration de la surveillance de la température à toutes les étapes du transport, réduction du temps d'acheminement des vaccins. Lors de l'épidémie de 2014 les cas de rougeole chez les personnes vaccinées ne touchaient pas les plus jeunes, chez qui la vaccination avait été efficace grâce à ces améliorations au début des années 2000 [167].

C'est pourquoi de nouveaux modes d'administration des vaccins seraient essentiels pour limiter les échecs de vaccination.

Voies d'immunisation alternatives

La vaccination classique présente de nombreux inconvénients. C'est pourquoi de nouvelles méthodes d'immunisation sont en cours d'étude. Elles visent notamment à simplifier la technique d'administration du vaccin, supprimer l'obligation de la chaîne du froid, et réduire les risques liés à l'injection ainsi que les déchets produits (aiguilles et seringues).

Elles cherchent aussi à contourner les effets des anticorps maternels, ce qui permettrait d'immuniser les enfants plus tôt que ce qui se fait actuellement. Cela serait particulièrement intéressant dans les régions endémiques, où le risque d'attraper la rougeole est élevé.

Les nouvelles méthodes qui sont en cours d'étude actuellement mettent en jeu les voies intradermique et respiratoire [140].

Aérosol

L'administration du vaccin par le biais d'un aérosol est étudiée depuis de nombreuses années et est encore en cours de développement. Deux formulations sont envisagées : le liquide nébulisé et la poudre sèche. La poudre sèche possède une plus grande thermostabilité, et ne nécessite pas la mise en place d'une chaîne de froid.

Une étude sur environ 2000 enfants démontre que cette méthode d'administration serait moins efficace que la voie classique, avec 85.4% de séroconversion en moyenne, contre 94.6%. L'une des raisons de cette plus faible immunogénicité serait la difficulté de contrôle de la dose délivrée par l'aérosol [168,169].

C'est donc une méthode prometteuse, de par la facilité d'administration du principe actif, mais qui doit encore être améliorée avant d'arriver sur le marché.

Vaccination transcutanée

La voie transcutanée est envisagée pour l'immunisation contre la rougeole, avec le développement de patchs qui comportent une microaiguille contenant le vaccin, qui se dissout dans la peau en quelques minutes après application. De cette manière, il n'y a pas besoin d'aiguille hypodermique. Cette technique a démontré son efficacité et des résultats prometteurs sur des primates [170].

Les avantages sont multiples : non seulement les patches possèdent une très bonne thermostabilité, mais leur utilisation est une méthode simple, rapide, non dangereuse, et ne nécessitant pas un personnel hautement qualifié. Il n'y a pas de reconstitution à faire, et donc pas d'erreurs de manipulation possible. Ils peuvent se présenter dans un format individuel, et ne produisent pas de déchets biologiquement dangereux et potentiellement contaminant. Les recherches sur cette méthode sont encore au stade préclinique [140,171].

CONCLUSION

L'étude du virus de la rougeole comporte de nombreux intérêts, et pourrait prouver son utilité notamment dans le traitement de certains cancers. En effet l'utilisation du virus comme agent thérapeutique anti-tumoral est une technique envisagée depuis de nombreuses années. Sa sélectivité pour les cellules cancéreuses et son pouvoir oncolytique sont des caractéristiques intéressantes, qui laissent penser que la virothérapie anti-tumorale pourrait faire partie des futures stratégies thérapeutiques utilisées en oncologie, en association à la chimiothérapie et la radiothérapie. Ces techniques sont encore en cours d'étude, mais montrent déjà des résultats prometteurs.

Plus récemment, le virus de la rougeole fait l'objet d'une attention particulière dans la lutte contre le SARS-CoV-2. De nombreux laboratoires se sont lancés dans la conception de vaccins protégeant contre la COVID en utilisant des méthodes diverses, dont l'Institut Pasteur qui développe quant à lui un vaccin à virus vivant atténué, avec pour véhicule le virus de la rougeole. En effet, l'institut français a choisi de se pencher sur l'utilisation d'un vaccin qui existe depuis de nombreuses années, et dont l'efficacité et l'innocuité ne sont plus à démontrer.

La situation sanitaire causée par le SARS-CoV-2 nous rappelle que la menace de nouvelles épidémies est toujours présente, et qu'il est nécessaire de poursuivre les efforts engagés dans la lutte contre les maladies que l'on peut aujourd'hui éradiquer. Dans le cadre de la rougeole, des progrès sont réalisés tous les jours, tels que l'instauration de la deuxième dose de vaccin dans de nombreux pays, l'amélioration constante des techniques d'analyse, la conception de nouvelles méthodes de vaccination plus simples d'utilisation...

L'amélioration des techniques diagnostics et la rapidité de détection des nouveaux cas sont essentielles, pour permettre la mise en place des mesures préventives et limiter au maximum le risque de flambées.

La diminution de l'incidence de la rougeole passe obligatoirement par une amélioration de la couverture vaccinale, en veillant notamment à l'augmentation du nombre de nourrissons vaccinés chaque année. Les données de surveillance épidémiologique et les enquêtes de séroprévalence jouent un rôle essentiel pour l'identification des poches de sujets non immunisés (immunity gaps), et le ciblage des populations les plus fragiles qui nécessitent un rattrapage.

L'opinion de la population vis-à-vis de la vaccination en général et les réticences qui sont observées constituent un obstacle de taille, c'est pourquoi une attention particulière doit être portée sur l'information et l'éducation des patients par rapport aux modes de fonctionnement et à la sécurité des vaccins.

Bibliographie

- 1 News Medical Life Science – Histoire de rougeole- Ananya Mandal
[https://www.news-medical.net/health/Measles-History-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Measles-History-(French).aspx)
- 2 Vaccination Against Measles: Francis Home Redivivus - John F. Enders
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2605051/?page=4>
- 3 Measles Studies in the Macaque Model. R.L de Swart In: Griffin D.E., Oldstone M.B.A. (eds) Measles. Current Topics in Microbiology and Immunology, vol 330. Springer, Berlin, Heidelberg. https://link-springer-com.lama.univ-amu.fr/chapter/10.1007%2F978-3-540-70617-5_3#citeas)
- 4 Measles Virus: A Summary of Experiments Concerned with Isolation, Properties, and Behavior John F. Enders, Thomas C. Peebles
<https://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.47.3.275>
- 5 Measles Vaccination Before the Measles-Mumps-Rubella Vaccine Jan Hendriks, Stuart Blume <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4007870/>
- 6 Past, Present, and Future of Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccines Maurice Hilleman <https://pediatrics-aappublications-org.lama.univ-amu.fr/content/pediatrics/90/1/149.full.pdf>
- 7 Development and Evaluation of the Moraten Measles Virus Vaccine Maurice R. Hilleman, Eugene B. Buynak, PhD; Robert E. Weibel, MD; et al
<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/341314>
- 8 Trivalent Combined Measles-Mumps-Rubella Vaccine - Findings in Clinical-Laboratory Studies Joseph Stokes Jr., MD, DSc; Robert E. Weibel, MD; Victor M. Villarejos, MD, DrPH; et al <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/339305>
- 9 Point épidémiologique : rougeole et oreillons Daniel Lévy-Bruhl, Isanelle Parent du Châtelet, Denise Antona https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/InVS_rougeole_oreillons.pdf
- 10 OMS - Immunization, Vaccines and Biologicals - The Expanded Programme on Immunization
https://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/benefits_of_immunization/en/
- 11 Expanded programme on immunization Keja K1, Chan C, Hayden G, Henderson RH <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3176515>
- 12 Mapping the evolutionary trajectories of morbilliviruses: what, where and whither ShamNambulli1Claire RSharp, Andrew Sacchiardo1J FelixDrexler34W

-
- PaulDuprex1 <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S1879625716300013?via%3Dihub#bib0630>
- 13 Relevé épidémiologique hebdomadaire de l’OMS du 28 avril 2017 <https://www.who.int/wer/2017/wer9217/fr/>
- 14 Measles William J. Moss <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0140673617314630?via%3Dihub>
- 15 Société française de microbiologie – Point clés sur la rougeole <https://www.sfm-microbiologie.org/2019/09/05/points-cles-rougeole/>
- 16 Le virus de la rougeole Un futur traitement en cancérologie Yann Touchefeu,Ulrike Schick https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2012/05/medsci_2012284p388/medsci2012284p388.html
- 17 OMS - Weekly epidemiological record, No. 9, 2 march 2012 Nomenclature des virus rougeoleux https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241889/WER8709_73-80.PDF?sequence=1&isAllowed=y
- 18 Paramyxoviridae - Traité de Virologie Médicale : Société Française de Microbiologie Ed ; 2019: p. 607-23
- 19 Measles: a disease often forgotten but not gone Alexander KC Leung, KL Hon, KF Leong, <https://www.hkmj.org/abstracts/v24n5/512.htm>
- 20 Measles: Epidemiology and transmission Hayley Gans, Yvonne A Maldonado <https://www.uptodate.com/contents/measles-epidemiology-and-transmission#H2196532>
- 21 Actualité de la rougeole M. Cesaris 2015 <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0248866314010170?via%3Dihub#bib0055>
- 22 Centers for Disease Control and Prevention – Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases – Measles <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>
- 23 Measles Outbreak in a Pediatric Practice: Airborne Transmission in an Office Setting Alan B. Bloch, Walter A. Orenstein https://pediatrics.aappublications.org/content/75/4/676.long?sso=1&sso_redirect_count=1&nfstatus=401&nftoken=00000000-0000-0000-0000-000000000000&nfstatusdescription=ERROR%3a+No+local+token
- 24 Structure of the measles virus hemagglutinin bound to its cellular receptor SLAM Takao Hashiguchi, Toyoyuki Ise, Marie Kubota <https://www-nature-com.lama.univ-amu.fr/articles/nsmb.1969>

-
- 25 Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus
Michael D. Mühlebach, Mathieu Mateo
<https://www.nature.com/articles/nature10639>
- 26 Nectine-4, une protéine clé pour la transmission du virus de la rougeole Mathieu
Mateo, Marc Lopez
https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2012/05/medsci_2012284p363/medsci2012284p363.html
- 27 Pathological consequences of systemic measles virus infection Martin
Ludlow Stephen McQuaid Dan Milner
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.4457>
- 28 Cell-to-Cell Contact and Nectin-4 Govern Spread of Measles Virus from Primary
Human Myeloid Cells to Primary Human Airway Epithelial Cells Brajesh K.
Singh 2016 <https://jvi.asm.org/content/jvi/90/15/6808.full.pdf>
- 29 Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review
2015 Justin Lessler, Nicholas G Reich, Ron Brookmeyer,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4327893/>
- 30 Measles with a possible 23 day incubation period Fitzgerald TL et al.
<https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3603g.htm>
- 31 OMS – Rougeole <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/measles>
- 32 Koplik Spots: A Clinical Sign with Epidemiological Implications for Measles
Control N. Lefebvre, G. Camuset, E. Bui, D. Christmann, Y. Hansmann
<https://www.karger.com/Article/Pdf/277122>
- 33 Koplik spots revisited. Xavier S, Forgie Sarah E.D. Department of Pediatrics
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435874/>
- 34 Koplik spot Prachi Jain, Manu Rathee
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549793/>
- 35 Measles Peter M. Strebel, M.B., Ch.B., M.P.H., and Walter A. Orenstein, M.D
<https://www-nejm-org.lama.univ-amu.fr/doi/10.1056/NEJMcp1905181>
- 36 Measles: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention
Hayley Gans, Yvonne A Maldonado
<https://www.uptodate.com/contents/measles-clinical-manifestations-diagnosis-treatment-and-prevention>
- 37 Les rougeoles de l'adulte hospitalisé, en France, au xxie siècle J.P. Stahl a, D.
Salmon b
<https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0399077X13001996?via%3Dihub>

-
- 38 French 2010–2011 measles outbreak in adults: report from a Parisian teaching hospital M. Caseris, N. Houhou
[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60296-2/pdf](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60296-2/pdf)
- 39 Modified measles : a diagnosis challenge 2018 Roose J, Rohaert C, Jadoul A, Fölster-Holst R, van Gysel D.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29057422>
https://www.medicaljournals.se/acta/content_files/files/pdf/98/2/5098.pdf
- 40 Atypical Measles in Children previously Immunized With Inactivated Measles Virus Vaccines 1967 Vincent A. Fulginiti, MD; Jerry J. Eller, MD; Allan W. Downie, MD <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/336928>
- 41 Morley D. Severe measles in the tropics. I. BMJ 1969; 1: 297–300.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1982195/>
- 42 Implications of the human immunodeficiency virus epidemic for control and eradication of measles. Moss WJ, Cutts F, Griffin DE. Clin Infect Dis 1999; 29: 106–12. <https://academic.oup.com/cid/article/29/1/106/323224>
- 43 The Clinical Significance of Measles: A Review. J Infect Dis. 2004 May 1;189(Supplement 1):S4–16. 2004 Perry RT and Halsey NA.
https://academic.oup.com/jid/article/189/Supplement_1/S4/823958
- 44 OMS – norme de surveillance des maladies évitables par la vaccination
https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_11_Measles_French_R1.pdf?ua=1
- 45 Rapport de l’HAS juin 2019 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/rapport_rougeole.pdf
- 46 La rougeole : physiopathologie et aspects diagnostiques Chantal Bertholom
<https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0992594519301138?via%3Dihub>
- 47 OMS – Manual for the laboratory-based surveillance of Measles, Rubella, And congenital Rubella Syndrome
https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/Chapter_6.pdf?ua=1
- 48 Rapid Identification of Measles Virus Vaccine Genotype by Real-Time PCR 2017 Roy F, Mendoza L, Hierbert J
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5328441/>
- 49 Ministère des solidarités et de la santé - instruction N° DGS/SP/SP1/2018/205 du 28 septembre 2018 relative à la conduite à tenir autour d’un ou plusieurs cas de rougeole http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2018/10/cir_44038.pdf

-
- 50 A point-of-care test for measles diagnosis: detection of measles-specific IgM antibodies and viral nucleic acid Lenesha Warrenner, Rimantas Slibinskas, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3165981/?tool=pmcentrez&report=abstract>
- 51 Investigation of a measles outbreak in Zimbabwe, 2010: potential of a point of care test to replace laboratory confirmation of suspected cases A. Shonhai, L. Warrenner, D. Mangwanya, R. Slibinskas <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/investigation-of-a-measles-outbreak-in-zimbabwe-2010-potential-of-a-point-of-care-test-to-replace-laboratory-confirmation-of-suspected-cases/D846E87D40CC7D5F8E84617C76BC5B44#>
- 52 CHU Caen <https://www.chu-caen.fr/service-129.html>
- 53 OMS <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/measles>
- 54 Vitamin A for treating measles in children Y Huiming, Wan Chao-min, Mark H. Meng <https://www.semanticscholar.org/paper/Vitamin-A-for-treating-measles-in-children.-Huiming-Chao-min/499f18527be64f96776f6e539ec8fa6334170cfa>
- 55 Case report: Ribavirin and vitamin A in a severe case of measles. Bichon A, Aubry C, Benarous L <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29390321>
- 56 Effects of ribavirin on measles Pal G <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480102>
- 57 Measles outbreak in a pediatric oncology unit and the role of ribavirin in prevention of complications and containment of the outbreak. [Roy Moulik N](#), [Kumar A](#), [Jain A](#) 2013 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23629813>
- 58 Antiviral activity of Ribavirin nano-particles against measles virus Ahmed EM, Solyman SM, Mohamed N <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30030950>
- 59 Measles Elimination Efforts and 2008–2011 Outbreak, France Denise Antona, Daniel Lévy-Bruhl, Claire Baudon <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3647670/pdf/12-1360.pdf>
- 60 Maternal, fetal, and neonatal outcomes associated with measles during pregnancy: Namibia, 2009-2010 Ogbuanu IU, Zeko S, Chu SY <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457343>
- 61 Measles in pregnant women: A systematic review of clinical outcomes and a meta-analysis of antibodies seroprevalence. 2020 Congera P, Maraolo AE, Parente S, Schiano Moriello N, Bianco V, Tosone G <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31891729>
- 62 Les rougeoles de l'adulte hospitalisé, en France, au xxie siècle J.P. Stahl, D. Salmon b <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0399077X13001996>

-
- 63 Forgotten but not Gone : Update on Measles Infection for Hospitalists Ketino Kobaidze, Gregory Wallace <https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/Document/May-2017/jhm012060472.pdf>
- 64 Measles: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention Hayley Gans, Yvonne A Maldonado <https://www.uptodate.com/contents/measles-clinical-manifestations-diagnosis-treatment-and-prevention>
- 65 L'encéphalomyélite aiguë disséminée chez l'enfant Ilham Tadmori, Sana Chaouki, Sana Abourazzak <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391900/>
- 66 Pathological consequences of systemic measles virus infection Martin Ludlow, Stephen McQuaid, Dan Milner <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.4457>
- 67 Notes from the Field: Subacute Sclerosing Panencephalitis Death – Oregon 2015 Liko J, Guzman-Cottrill JA, Cieslak PR <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26765654>
- 68 Note de synthèse de l'OMS sur les vaccins contre la rougeole – avril 2017 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255377/WER9217-205-227.pdf>
- 69 Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2016 Minal K. Patel 2017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5689104/>
- 70 What will it take to end fatalities from measles Kimberly M Thompson [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/langlo/PIIS2214-109X\(19\)30050-6.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/langlo/PIIS2214-109X(19)30050-6.pdf)
- 71 La rougeole dans le monde en 2019 Mes vaccins . net <https://www.mesvaccins.net/web/news/15250-la-rougeole-dans-le-monde-en-2019>
- 72 Measles Noah P. Kondamundi, James R. Waymack <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448068/>
- 73 UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/measles-epidemiology-and-transmission#H2>
- 74 Mes vaccins.net <https://www.mesvaccins.net/web/news/15250-la-rougeole-dans-le-monde-en-2019>
- 75 Médecins sans frontières 2019 RDC : le foyer de la plus grande épidémie de rougeole actuelle <https://www.msf.fr/actualites/rdc-le-foyer-de-la-plus-grande-epidemie-de-rougeole-actuelle>
- 76 Lessons from the tragic measles outbreak in Samoa David Isaacs <https://onlinelibrary-wiley-com.lama.univ-amu.fr/doi/full/10.1111/jpc.14752>

-
- 77 Measles: Samoa declares emergency as cases continue to spike worldwide Owen Dyer <https://www-bmj-com.lama.univ-amu.fr/content/367/bmj.16767>
- 78 Progress Toward Measles Elimination — European Region, 2009–2018 Laura A. Zimmerman <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6541314/>
- 79 Rougeole : quelles leçons tirer de l'épidémie ? D. Floret <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S2210654514000507?via%3Dihub>
- 80 Épidémiologie de la rougeole en France entre 2011 et 2018 Denise Antona http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/13/pdf/2019_13_1.pdf
- 81 Mes vaccins.net <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/8-rougeole>
- 82 Epidémiologie de la rougeole en France et en Europe Chantal Bertholom <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0992594519301126>
- 83 Santé publique France, déclarations obligatoires. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/donnees/#tabs>
- 84 Santé Publique France <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-rougeole.-donnees-de-surveillance-2019>
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/measles-rubella-monthly-report-february-2020.pdf>
- 85 Immunological Basis for Immunization Series OMS https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44038/9789241597555_eng.pdf?sequence=1
- 86 Constraints on the Genetic and Antigenic Variability of Measles Virus Shannon M. Beaty, Benhhur Lee <https://www.mdpi.com/1999-4915/8/4/109/htm>
- 87 Mutational Analysis of Measles Virus Suggests Constraints on Antigenic Variation of the Glycoproteins Benjamin O. Fulton, David Sachs, Shannon M. Beaty <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464907/>
- 88 OMS - WHO Regulatory Standards for Vaccines and Biologicals <https://www.who.int/biologicals/en/>
- 89 JORF n°0021 du 25 janvier 2018 <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2018/1/25/SSAP1732098D/jo/texte>
- 90 Vaccination info service <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rougeole>

-
- 91 Mes vaccins.net <https://www.mesvaccins.net/web/news/678>
- 92 Inpes – Guide des vaccinations – édition 2012 <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/bulletins/2012/964-lien-2-guide-des-vaccinations-edition-2012/file>
- 93 Base de données publique des médicaments – ministère des solidarités et de la santé – fiche info <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61896473>
- 94 Base de données publique des médicaments – ministère des solidarités et de la santé Résumé des caractéristiques du produit <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61896473&typedoc=R>
- 95 Base de données publique des médicaments – ministère des solidarités et de la santé – fiche info <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64269668>
- 96 Résumé des caractéristiques du produit https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190408144063/anx_144063_fr.pdf
- 97 Vaccination info service <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rougeole>
- 98 OMS : fiche d'information : fréquence observée des réactions post vaccinales : vaccins anti rougeoleux, antiourliens et antirubéoleux mai 2014 https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_MMR_final_FR.pdf?ua=1
- 99 Santé publique France / recrudescence de la rougeole / état des connaissances Mars 2020 <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/depliant-flyer/recrudescence-de-la-rougeole>
- 100 Calendrier vaccinal : Ministère des Solidarités et de la Santé https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_29juin20.pdf
- 101 Evolution des anticorps sériques neutralisants anti-rougeole d'origine maternelle chez les nourrissons en France en 2006 Gagneur A, Pinquier D, Aubert M <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/article/evolution-des-anticorps-seriques-neutralisants-anti-rougeole-d-origine-maternelle-chez-les-nourrissons-en-france-en-2006>
- 102 ANSM - RTU protocole de suivi des nourrissons mmr vax pro et priorix 2018 https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ceb4eb414d70f0c2323525d098eb5234.pdf

-
- 103 HAS - Vaccination contre la rougeole avant l'âge de 12 mois 2018
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-04/recommandation_vaccination_contre_la_rougeole_avant_lage_de_12_mois_suite_a_larret_de_commercialisation_du_vaccin_monovale.pdf
- 104 Ministère des solidarités et de la santé - INSTRUCTION N° DGS/SP/SP1/2018/205 du 28 septembre 2018 relative à la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de rougeole
http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2018/10/cir_44038.pdf
- 105 Mes vaccins.net <https://www.mesvaccins.net/web/news/13052-epidemie-de-rougeole-encore-des-efforts-pour-eviter-de-nouvelles-vagues-epidemiologiques>
- 106 Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide, 2000–2018 Minal K. Patel
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6897527/table/T1/?report=objectonly>
- 107 Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide, 2000–2018 Minal K. Patel <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6897527/>
- 108 Santé Publique France <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-departementales-2013-2017-de-couverture-vaccinale-rougeole-rubeole-oreillons-a-24-mois>
- 109 Santé Publique France <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-rougeole-rubeole-oreillons-par-groupe-d-age>
- 110 Épidémiologie de la rougeole en France entre 2011 et 2018 Denise Antona 2019
http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/13/pdf/2019_13_1.pdf
- 111 Bilan épidémiologique juin 2017 – CV en France
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/epidemiologie-de-la-rougeole-en-france.-donnees-de-surveillance-au-15-juin-2017>
- 112 APM News – La couverture vaccinale des nourrissons a progressé après l'extension de l'obligation
<https://www.apmnews.com/depeche/0/353221/la-couverture-vaccinale-des-nourrissons-a-progresse-apres-l-extension-de-l-obligation>
- 113 Ministère des solidarités et de la santé - Premier bilan annuel des obligations vaccinales du nourrisson https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_obligations_vaccinales_-2019.pdf
- 114 APM News - La vaccination des nourrissons contre la rougeole, les oreillons et la rubéole en recul de 2,5 points fin mai -
<https://www.apmnews.com/story.php?objet=353309&idmail=.O.oQ4xQ03Sib7>

[LrDKvHBQowFmAKmndjloJf2YFz97bJz4zCZfd5X1iffLWHBsWS5WGtds_9gA03VUUVG0Zf9ZW9j0SOWNWRMTZ_DB2B4sDazWqGvt5VWIPRb41QeyWSLzEtXRguIoLVMQH94gz3vSBoYOwmIRks1Pk3zt_FP79kNQb2xJtI6l5dRwnVGW5QBvJee_erAaADxgyVpP3MQF1MaDH9cGF_2Ld0Jf3Anw](https://www.mesvaccins.net/textes/hcspa20180423_voldelastrdegesencaspidderou.pdf)

- 115 Mes vaccins .net
https://www.mesvaccins.net/textes/hcspa20180423_voldelastrdegesencaspidderou.pdf
- 116 Relevé épidémiologique hebdomadaire 1^{er} Mars 2013 - Cadre de vérification de l'élimination de la rougeole et de la rubéole
<https://www.who.int/wer/2013/wer8809.pdf>
- 117 What will it take to end fatalities from measles Kimberly M Thompson
[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/langlo/PIIS2214-109X\(19\)30050-6.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/langlo/PIIS2214-109X(19)30050-6.pdf)
- 118 Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide, 2000–2017 Alya Dabbagh
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6276384/#R5>
- 119 Rapport d'évaluation 2018 du Plan d'action mondial pour les vaccins. Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination. (WHO/IVB/18.11)
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277487/WHO-IVB-18.11-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 120 Center for Disease Control and Prevention - Measles Elimination
<https://www.cdc.gov/measles/elimination.html>
- 121 Seventh meeting of the european regional verification commission for measles and rubella elimination (rvc)
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/378926/7th-RVC-Meeting-Report-FINAL.pdf?ua=1
- 122 OMS <https://www.who.int/southeastasia/news/detail/05-09-2019-accelerate-efforts-to-eliminate-cervical-cancer-who>
- 123 Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2017 Dabbagh A <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30496160>
- 124 Service public <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F767>
- 125 Réseau sentinelle <https://www.sentiweb.fr/?page=maladies&mal=2>
- 126 Legifrance.gouv.fr Article D3113-6 – Liste des maladies à déclarations obligatoire
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006911759&dateTexte=&categorieLien=cid>
- 127 HAS Diagnostic biologique de la rougeole - Rapport d'évaluation technologique 2019
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/rapport_rougeole.pdf

-
- 128 Santé publique France <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/notre-action/#tabs>
- 129 Measles among healthcare workers: a potential for nosocomial outbreaks
Botelho-Nevers E, Cassir N, Minodier P
<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.16.02.19764-en>
- 130 Couverture vaccinale des soignants travaillant dans les établissements de soins de France. Résultats de l'enquête nationale Vaxisoin, 2009. Bull Epidemiol Hebd 2011; 35-36 :371-6 Guthmann JP, Fonteneau L, Ciotti C
<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/article/couverture-vaccinale-des-soignants-travaillant-dans-les-etablissements-de-soins-de-france.-resultats-de-l-enquete-nationale-vaxisoin-2009>
- 131 Epidémiologie de la rougeole en France - Santé publique France Actualisation des données au 15/06/2017 D. Antona, D Lévy-Bruhl.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/epidemiologie-de-la-rougeole-en-france.-donnees-de-surveillance-au-15-juin-2017>
- 132 Service-public.fr <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F2366>
- 133 Journal officiel de la République française - N° 243 du 18 octobre 2019
https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000039234075
- 134 Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf
- 135 MeaNS http://www.who-measles.org/Public/Web_Front/main.php
- 136 Measles and Rubella laboratory network
https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/measles/en/
- 137 Measles molecular epidemiology: What does it tell us and why is it important? J Hiebert, A Severini 2014 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9769849>
- 138 Genetic characterisation of Measles virus variants identified during a large epidemic in Milan, Italy, March–December 2017 S. Bianchi
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518568/>
- 139 Global Distribution of Measles Genotypes and Measles Molecular Epidemiology Paul A. Rota https://academic.oup.com/jid/article/204/suppl_1/S514/2194335
- 140 Perspective on Global Measles Epidemiology and Control and the Role of Novel Vaccination Strategies Melissa M. Coughlin
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5294980/#B42-viruses-09-00011>

-
- 141 Mes vaccins.net https://www.mesvaccins.net/web/patient_account/new?
- 142 Liste des centres de vaccination internationale
https://www.mesvaccins.net/web/vaccinations_centers/all
- 143 OMS <https://www.who.int/news-room/feature-stories/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- 144 Ileal-lymphoid-nodular Hyperplasia, Non-Specific Colitis, and Pervasive Developmental Disorder in Children A J Wakefield
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(97\)11096-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(97)11096-0/fulltext)
- 145 Lancet retracts 12-year-old article linking autism to MMR vaccines Laura Eggertson <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2831678/>
- 146 Affaire Wakefield : 12ans d'errance car aucun lien entre autisme et vaccination ROR n'a été montré Hervé Maisonneuve, Daniel Floret <https://www.em-consulte.com/en/article/749283>
- 147 The MMR vaccine and autism: Sensation, refutation, retraction, and fraud
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136032/>
- 148 Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies Luke E.Taylor Amy L.Swerdfeger
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14006367>
- 149 Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study Anders Hviid, Jørgen Vinsløv Hansen
<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/m18-2101>
- 150 Autism Occurrence by MMR Vaccine Status Among Children With Older Siblings With and Without Autism Anjali Jain, Jaclyn Marshall, Ami Buikema
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25898051/?dopt=Abstract>
- 151 Parental report of vaccine receipt in children with autism spectrum disorder: Do rates differ by pattern of ASD onset? Robin Goin-Kochel
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16001341?via%3Dihub>
- 152 The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: The first case-control study in Yota Unoa Tokio Uchiyama Michiko Kurosawa
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12005828?via%3Dihub>
- 153 Vaccines and autism: a preliminary qualitative study on the beliefs of concerned mothers in Italy Monica Pivetti
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17482631.2020.1754086>

-
- 154 Knowledge and risk perception of measles and factors associated with vaccination decisions in subjects consulting university affiliated public hospitals in Lyon, France, after measles infection Abdoulaye Toure
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/hv.28486>
- 155 Factors underlying parental decisions about combination childhood vaccinations including MMR: A systematic review <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0264410X10005761>
- 156 U.K. Parents' Decision-Making About Measles-Mumps-Rubella (MMR) Vaccine 10 Years After the MMR-autism Controversy: A Qualitative Analysis Katrina F. Brown
<https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0264410X11020883>
- 157 Vaccine hesitancy, vaccine refusal and the anti-vaccine movement: influence, impact and implications Eve Dubé
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14760584.2015.964212>
- 158 Measles incidence and reporting trends in Germany, 2007-2011
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4208482/>
- 159 Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire du 20 octobre 2009 – InVS
http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2009/39_40/beh_39_40_2009.pdf
- 160 Epidémiologie de la rougeole en France - Santé publique France Actualisation des données au 15/06/2017 D. Antona, D Lévy-Bruhl.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/epidemiologie-de-la-rougeole-en-france.-donnees-de-surveillance-au-15-juin-2017>
- 161 Measles in Vaccinated Individuals and the Future of Measles Elimination William Moss *Clinical Infectious Diseases*, Volume 67, Issue 9, 1 November 2018 <https://academic.oup.com/cid/article/67/9/1320/5034071>
- 162 Measles Virus Infection and Immunity in a Suboptimal Vaccination Coverage Setting Monia Pacenti, Nataskya Maione
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6963570/>
- 163 Measles virus IgG avidity assay for use in classification of measles vaccine failure in measles elimination settings
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3491540/>
- 164 The application of measles specific IgM and IgG antibody detection in classification measles vaccine failure, Tianjin
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31091610>
- 165 Eradication of measles: remaining challenges <https://link-springer-com.lama.univ-amu.fr/article/10.1007/s00430-016-0451-4>

-
- 166 Current perspectives in assessing humoral immunity after measles vaccination
2019 Iana H. Haralambieva, Richard B. Kennedy
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30585753>
- 167 Measles Outbreak Associated With Low Vaccine Effectiveness Among Adults in
Pohnpei State, Federated States of Micronesia, Craig M. Hales
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4866552/>
- 168 A randomized, controlled trial of an aerosolized vaccine against measles
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25875257/>
- 169 Needle-free delivery of measles virus vaccine to the lower respiratory tract of non-
human primates elicits optimal immunity and protection de Swart RL1
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29263877>
- 170 A microneedle patch containing measles vaccine is immunogenic in non-human
primates Chris Edens, Marcus L. Collins, James L. Goodson
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4554796/>
- 171 Vaccination Strategies Melissa M. Coughlin
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5294980/#B32-viruses-09-00011>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ 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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.