

La rougeole, une infection virale qui doit rester sous contrôle

J. DINA^{1,2}, F. FREYMUTH^{1,2}, A. VABRET^{1,2}

RÉSUMÉ

La rougeole est une des maladies infectieuses les plus contagieuses et est due à un virus appartenant au genre *Morbillivirus* de la famille des *Paramyxoviridae*. La transmission de ce virus se fait par voie respiratoire et aéroportée, directement à partir d'un sujet infecté, ou indirectement en raison de la persistance du virus dans l'air. La rougeole révèle une grande sévérité chez les enfants de moins d'un an, les adultes de plus de 20 ans, ainsi que dans des populations particulières comme les patients immunodéprimés. Chez la femme enceinte, malgré le risque quasi nul de malformation congénitale, une rougeole périnatale peut s'avérer très grave pour la femme et le nouveau-né. Le réservoir du virus de la rougeole étant strictement humain, l'espoir justifié d'élimination de la rougeole mobilise la communauté internationale. En France, le nouveau calendrier vaccinal, présenté en avril 2013, prévoit pour le « ROR » (rougeole - oreillons - rubéole) une première dose à 12 mois et une deuxième entre 16 et 18 mois. Le taux de couverture vaccinale nécessaire pour arrêter la circulation de la rougeole est de 95 %. L'objectif d'élimination de la rougeole dans la région Europe de l'Organisation Mondiale de la Santé, dont la France, est maintenant fixé à 2015.

MOTS-CLÉS : rougeole, complications, vaccination, grossesse, immunodéprimé, épidémie.

I. - INTRODUCTION

La description clinique de la rougeole date de l'antiquité et son origine infectieuse a été démontrée en 1757, par Francis Home. Le virus de la rougeole (MeV pour *Measles virus*) a été isolé par Enders et Peebles en 1954 sur des cellules rénales primaires humaines inoculées avec le sang d'un enfant atteint de rougeole, nommé David Edmonston. Cette grande avancée a accéléré la mise au point d'un vaccin dans les années 60, lui-même à l'origine de la diminution de la morbi-mortalité liée à la rougeole grâce à son introduction dans le programme élargi des vaccinations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1974.

II. - LE VIRUS : CLASSIFICATION, STRUCTURE, VARIABILITÉ

Le virus de la rougeole, ou virus morbilleux, appartient au genre *Morbillivirus* de la famille des *Paramyxoviridae*, dans l'ordre des *Mononegavirales* (Figure 1). Parmi les *Paramyxoviridae*, il existe deux sous-familles : les *Pneumovi-*

rinae, comprenant les genres *Pneumovirus* et *Metapneumovirus*, et les *Paramyxovirinae*, comprenant les genres *Respirovirus*, *Henipavirus*, *Avulavirus*, *Rubulavirus* et *Morbillivirus*. Le genre *Morbillivirus* comprend de nombreux virus animaux, dont le virus de la maladie de Carré des jeunes chiens (CDV pour *Canine Distemper virus*), le virus de la peste bovine (RPV ou *Rinderpest virus*), le virus de la peste des petits ruminants (PPRV), et des virus infectant les mammifères marins.

Génétiquement et antigéniquement, le virus de la rougeole est très proche du virus de la peste bovine. Il est probable que les deux virus se sont individualisés dans un environnement où l'homme et le bétail vivaient en proximité. Par analyse de l'horloge moléculaire, Furuse *et al.* ont montré que ces deux virus ont divergé aux alentours des XI^{ème}-XII^{ème} siècles (1).

¹ Laboratoire de Virologie, CHU de Caen.

² Centre National de Référence de la Rougeole et des *Paramyxoviridae* Respiratoires.

Ordre *Mononegavirales*, famille *Paramyxoviridae*

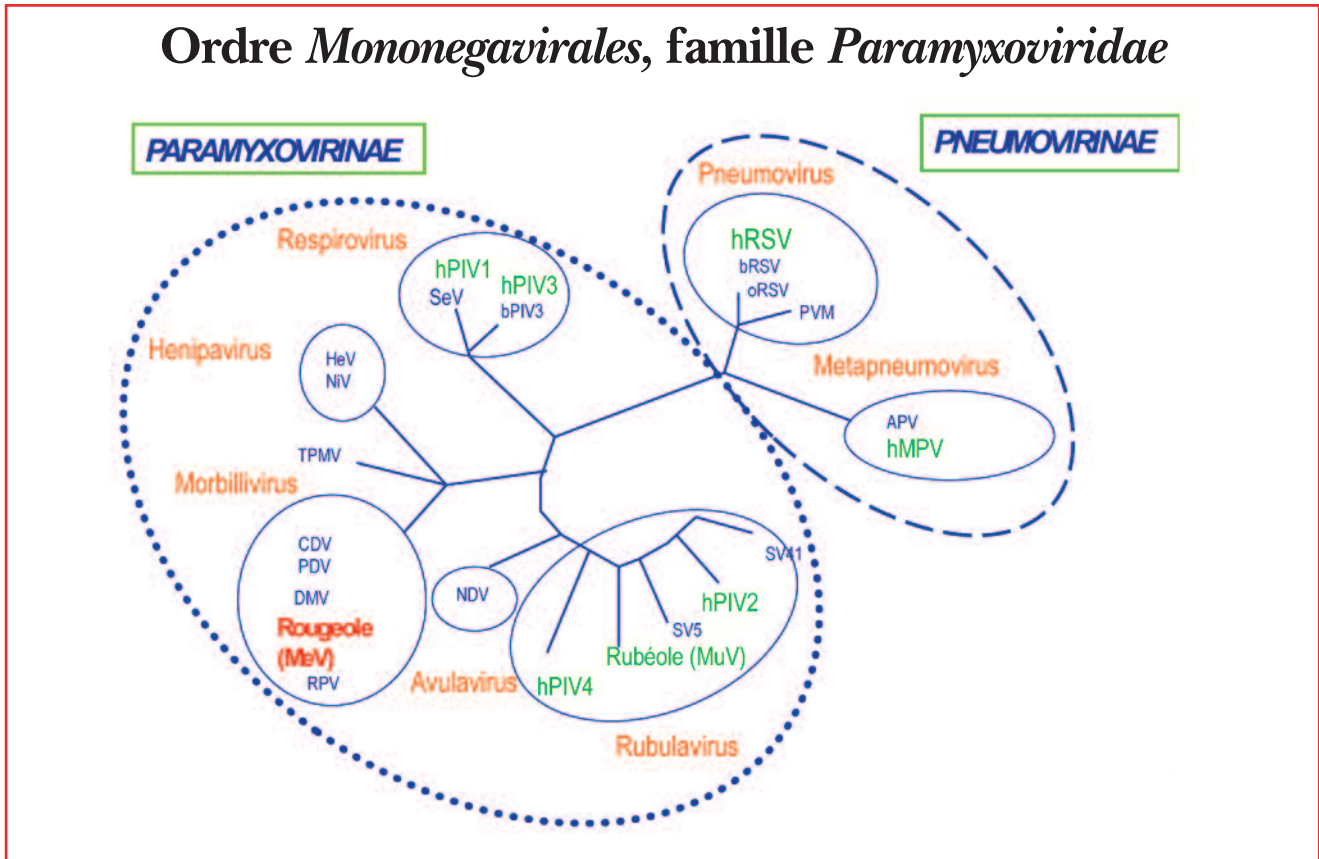


Fig. 1 - Position taxonomique du virus de la rougeole.

Le virus de la rougeole (MeV) appartient à l'ordre des *Mononegavirales*, famille des *Paramyxoviridae*, divisée en deux sous-familles : *Paramyxovirinae* (*Respirovirus*, *Morbillivirus*, *Rubulavirus*, *Henipavirus* et *Avalavirus*) et *Pneumovirinae* (*Pneumovirus* et *Metapneumovirus*). Outre le MeV, dont le réservoir est humain, le genre *Morbillivirus* comprend de nombreux virus animaux, dont le virus de la maladie de Carré des jeunes chiens (CDV), le virus de la peste bovine (RPV), le virus de la peste des petits ruminants, et des virus infectant les mammifères marins. Génétiquement et antigéniquement, le MeV et le RPV sont très proches et ont très probablement divergé aux alentours des XI^{ème}-XII^{ème} siècles.

Les particules virales sont pléiomorphes et leur taille est d'environ 100 à 300 nm. Elles sont composées d'une enveloppe lipidique entourant le complexe ribonucléoprotéique, dans lequel l'ARN génomique est associé à de multiples copies de nucléoprotéine pour former la nucléocapside de forme hélicoïdale (Figure 2) (2).

Le génome est une molécule d'ARN simple brin de polarité négative, d'environ 16 kB, codant 6 protéines : la nucléoprotéine (N), la phosphoprotéine (P), la protéine de matrice (M), la protéine de fusion clivée en deux protéines fonctionnelles F1 et F2, l'hémagglutinine (H) et la protéine L (pour *large*). Les cadres ouverts de lecture ne sont pas chevauchants et sont distribués de façon linéaire sur le génome (Figure 3).

Bien que le virus de la rougeole soit monotypique sur le plan sérologique, la caractérisation génétique des virus sauvages a permis l'identification de 24 génotypes classés en 8 groupes, de A à H (A, B1 à B3, C1 et C2, D1 à D11, E, F, G1 à G3, H1 et H2) (3, 4). L'identification du génotype repose sur le séquençage d'un fragment de 450 nucléotides de la partie C-terminale du gène N (NP-HVR pour *nucleoprotein hypervariable region*),

conformément aux recommandations de l'OMS (Figure 4) (5, 6).

La distribution des génotypes varie selon les régions, et plusieurs génotypes peuvent circuler en même temps. Leur identification permet de signer l'origine géographique des souches : par exemple, les génotypes B2 et B3 sont plutôt présents en Afrique, alors que les génotypes D8, D9 ou H1 circulent largement en Asie. Cinq génotypes (B1, D1, E, F, G1) ont disparu depuis plus de 10 ans, tandis que d'autres (D7, D9, D10, G3) ont émergé récemment (Figure 5) (7). La surveillance des souches circulantes est coordonnée par l'OMS dans le cadre du réseau LabNet, dont le rôle est de confirmer biologiquement les cas et d'identifier et caractériser les souches.

Le virus de la rougeole est un virus à ARN, présentant théoriquement une grande diversité génétique du fait de l'absence du système de correction des erreurs des ARN polymérases ARN-dépendantes. En dépit de ce potentiel de variabilité élevé, le virus de la rougeole est soumis à de nombreuses contraintes qui limitent sa variabilité en regard d'autres virus à ARN le rendant moins variable que d'autres virus de ce type.

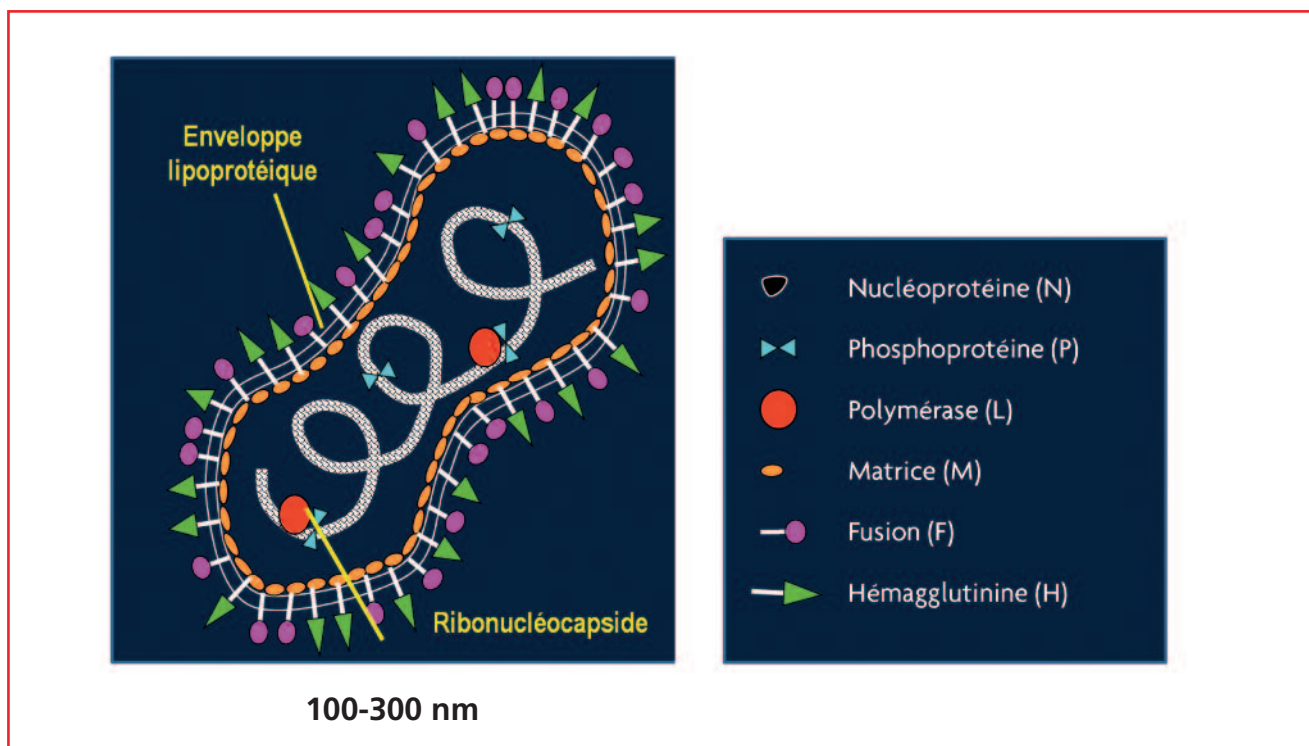


Fig. 2 - Structure du virus de la rougeole.

Le virus de la rougeole est pléiomorphe. Sa taille varie entre 100 et 300 nm. Il possède une nucléocapside tubulaire à symétrie hélicoïdale d'environ 17 nm de diamètre. L'enveloppe lipidique entoure le complexe ribonucléoprotéique (RNP). Les protéines F et H sont transmembranaires. Les domaines cytoplasmiques de la protéine F interagissent avec la protéine de matrice (M), qui lie l'enveloppe à la structure RNP. L'ARN génomique est condensé par la nucléoprotéine (N).



Fig. 3 - Organisation du génome du virus de la rougeole.

Le génome du virus de la rougeole est une molécule d'ARN de polarité négative, d'environ 16 Kb. Il comprend 6 gènes transcrits de façon consécutive à partir d'un promoteur unique.

Les cadres ouverts de lecture ne sont pas chevauchants et sont distribués de façon linéaire sur le génome. À l'extrémité 3' se trouve une séquence « leader » de 55 nucléotides qui précède les gènes codant 6 protéines : la nucléoprotéine (N), la phosphoprotéine (P), la protéine de matrice (M), la protéine de fusion (F) clivée en deux protéines fonctionnelles F1 et F2, l'hémagglutinine (H) et la protéine L (*large*) de 220 kDa. Deux protéines non structurales supplémentaires sont codées à l'intérieur du gène P, ce qui donne une séquence de gène « 3'NP(VC) MFHL5' » avec un trinucéotide intergénique GAA entre tous les gènes.

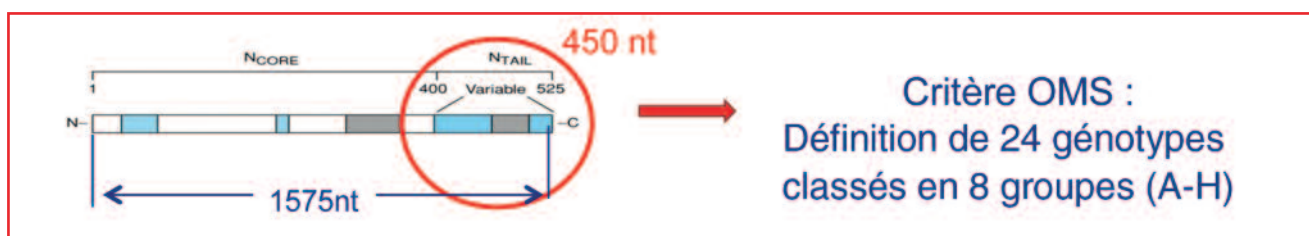


Fig. 4 - Fragment du gène N séquencé pour l'identification du génotype du virus de la rougeole.

Bien que le virus de la rougeole soit du point de vue sérologique monotypique, la caractérisation génétique des virus sauvages a permis l'identification de 24 génotypes classés en 8 groupes, de A à H. Les groupes B, C, D, G et H comprennent chacun plusieurs génotypes (B1-3, C1-2, D1-11, G1-3, H1-2), alors que chacun des groupes A, E, et F comprend un seul génotype.

Le détail du gène N montre le fragment de 450 nucléotides de la partie C-terminale du gène N (NP-HVR pour *NucleoProtein-HyperVariable Region*) séquencé pour l'identification des génotypes de la rougeole d'après les recommandations OMS.

Les critères pour définir un nouveau génotype sont une variabilité de 2,5 % dans le fragment C-terminal du gène N (450 nt) et 2 % dans le gène H (1851 nt). Cette variabilité doit être mise en évidence sur une série d'isolats viraux et non pas sur un échantillon unique. Le nouveau génotype doit être utile du point de vue épidémiologique, c'est-à-dire offrir une meilleure possibilité d'identifier la source d'infection ou de retracer les voies de transmission (8).

III. - LA ROUGEOLE CLASSIQUE ET SES COMPLICTIONS

La transmission de la rougeole se fait essentiellement par voie respiratoire et aéroportée. Le virus se transmet soit directement auprès d'un sujet infecté, soit indirectement en raison de la persistance du virus dans l'air ou plus rarement sur des objets contaminés. La contagiosité de la rougeole est très élevée, puisque son taux de reproduction (R_0), c'est-à-dire le nombre de cas secondaires de rougeole à partir d'un cas index dans une population susceptible, est de 12 à 18 (9). À titre de comparaison, le R_0 de la grippe est de 1 à 2 (3).

L'incubation de la rougeole est de 10 à 14 jours. La période d'invasion, de 2 à 4 jours, correspond à une phase virémique avec la présence du virus dans les sécrétions nasopharyngées et les urines. Pendant cette période, l'atteinte de l'épithélium respiratoire est prédominante et se manifeste par un catarrhe oculo-respiratoire (toux, rhinite, conjonctivite) accompagné d'un malaise général et d'une fièvre très élevée (39-40°C). À la fin de cette période, apparaît le signe de Köplick, pathognomonique de la rougeole mais inconstant. Il correspond à des points blanchâtres entourés d'un halo inflammatoire siégeant en regard des molaires supérieures. Ces symptômes commencent à disparaître lorsque l'exanthème apparaît. L'éruption est maculo-papuleuse, non prurigineuse, et dure en moyenne 5 à 6 jours. Elle s'étend progressivement et de façon descendante : elle débute derrière les oreilles, diffuse au visage et au tronc, et touche en dernier les paumes et les plantes. Les lésions peuvent devenir confluentes, surtout au niveau du visage et du cou. La guérison de l'éruption peut s'accompagner d'une desquamation (10). Lorsque la vaccination est incomplète, le tableau clinique est variable et se manifeste parfois sous forme atténuée (11).

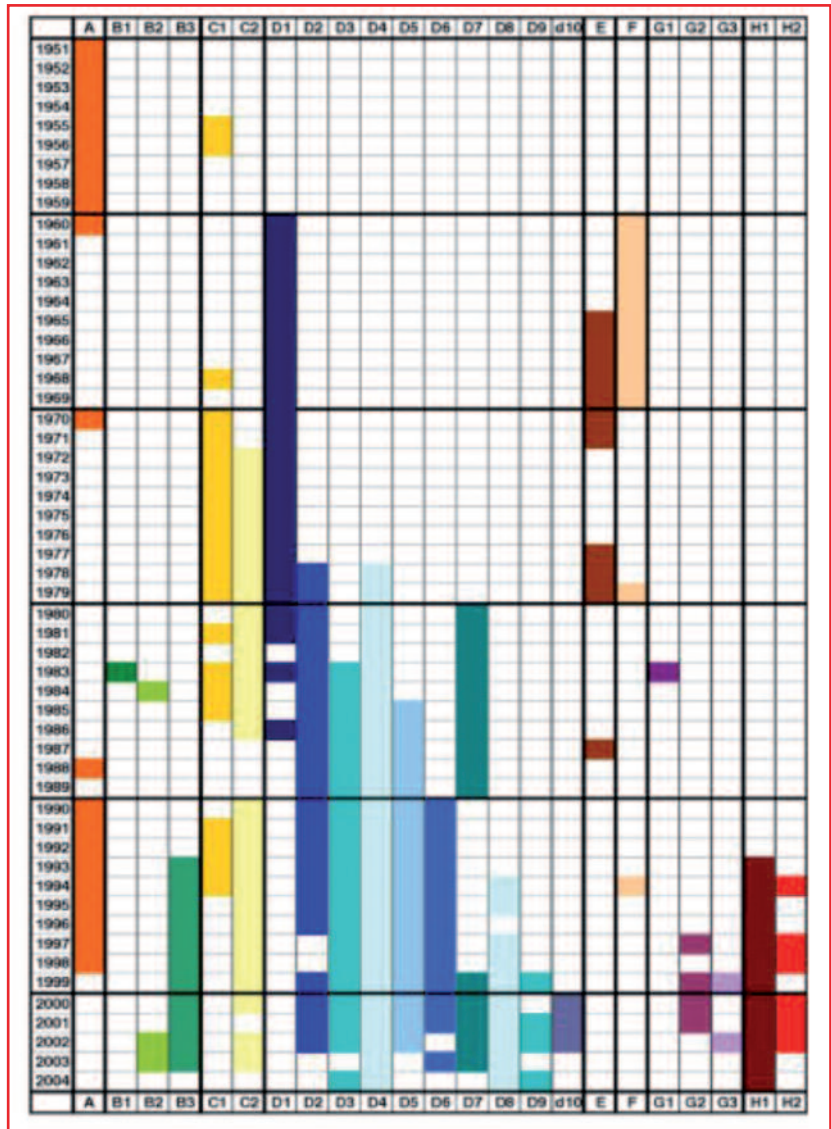


Fig. 5 - Distribution dans le temps des 24 génotypes de la rougeole entre 1951 et 2004. D'après Riddell *et al.* (7). On peut observer que cinq génotypes (B1, D1, E, F, G1) ont disparu depuis plus de 10 ans, tandis que quatre autres (D7, D9, D10, G3) ont émergé récemment.

Le déroulement de l'infection par le virus de la rougeole met en jeu l'utilisation séquentielle de deux récepteurs, CD150 (*Slamf1-signaling lymphocytic activation molecule*) pour l'envahissement primaire du système lymphatique, et nectine 4 (PVL4) pour l'infection secondaire des épithéliums *via* le pôle cellulaire basolatéral (12, 13, 14). Cette infection secondaire conditionne la production de virus infectieux dans les sécrétions et donc la propagation épidémique du virus. Le lymphotropisme du virus se caractérise par une immunosuppression transitoire associant une lymphopénie B et T et une diminution des réponses humorales et cellulaires contre d'autres pathogènes (15). Ce phénomène d'immunosuppression explique en partie les complications faisant suite à l'infection par le virus de la rougeole, en particulier la survenue d'infections opportunistes, et mettent en évidence les bénéfices de la vaccination.

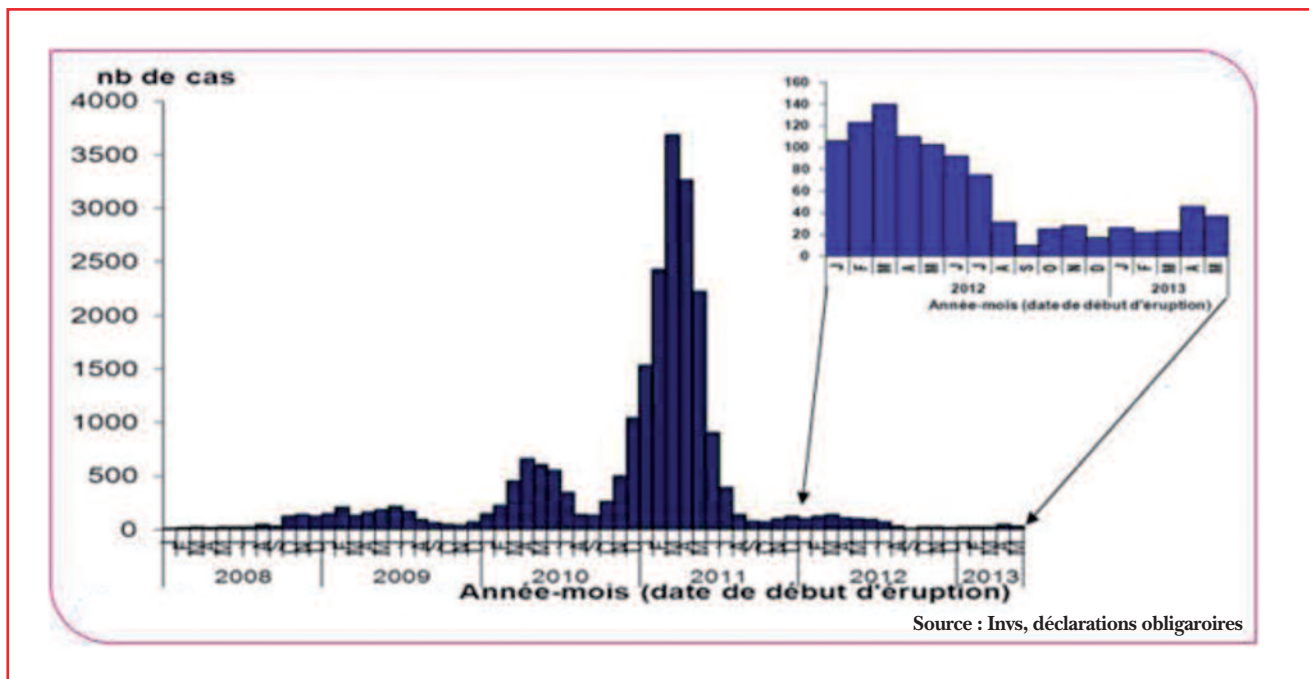


Fig. 6 - Cas de rougeole déclarés par mois en France entre janvier 2008 et mai 2013.

La mise en place par l'InVS du dispositif de déclaration obligatoire a permis de suivre l'évolution de l'épidémie apparue en France fin 2008. Environ 23 000 cas ont été déclarés entre janvier 2008 et mai 2013, dont 16 000 cas en 2011. Depuis janvier 2012, le nombre de cas notifiés s'est effondré, marquant la fin de l'épidémie.

Dans les pays industrialisés, les principales complications de la rougeole sont les otites (7 à 9 %) et les pneumonies (1 à 6 %). Les complications sont plus fréquentes chez les enfants de moins d'un an et les adultes (> 20 ans). Il s'agit surtout de maladies respiratoires, gastro-intestinales et neurologiques.

Les complications respiratoires sont des manifestations liées à l'inflammation locale en réponse à l'infection des cellules épithéliales respiratoires ; les atteintes respiratoires mécaniques de type atelectasie ou emphysème peuvent compléter le tableau. Les pneumopathies interstitielles peuvent être virales, mais les plus redoutables sont les bronchopneumonies bactériennes de surinfection, responsables de 60 % des décès associés à la rougeole chez l'enfant.

Chez le sujet immunocompétent, pendant la maladie aiguë, le tissu cérébral ne représente pas le site principal de réplication du virus de la rougeole. Néanmoins, même les rougeoles non compliquées sont accompagnées d'une pléiocytose du liquide céphalorachidien (LCR) et de modifications de l'électroencéphalogramme (EEG), suggérant la possibilité d'une infection du système nerveux central (16). Parmi les complications neurologiques de la rougeole, on décrit trois types d'encéphalites : l'encéphalomyélite post-infectieuse (EPI), la panencéphalite subaiguë sclérosante (PESS) et l'encéphalite à inclusions rougeoleuses ou *Measles Inclusion Body Encephalitis* (MIBE).

La fréquence de l'EPI est estimée entre 0,5 et 1 pour 1 000 cas de rougeole. Elle apparaît 5 à 14 jours après

l'éruption et se caractérise par une réapparition de la fièvre, des céphalées et des troubles de la conscience, et évolue vers le décès dans 10 à 20 % des cas. L'étiologie de cette encéphalite aiguë pourrait être une démyélinisation par réaction auto-immune dirigée contre le virus de la rougeole dans le tissu cérébral. On ne retrouve ni anticorps anti-rougeoleux, ni ARN viral dans le LCR. L'intérêt de la recherche du virus par PCR ou des anticorps dans le LCR est donc nul dans cette atteinte.

La redoutable PESS survient en moyenne huit ans après l'épisode aigu, avec une fréquence d'environ 1/100 000 cas de rougeole (17, 18). Elle apparaît plus fréquente si la primo-infection a eu lieu pendant l'enfance avant l'âge de 2 ans, et se caractérise par une détérioration mentale, une ataxie et un coma terminal. Les patients atteints de PESS ont une synthèse intra-thécale d'anticorps anti-rougeoleux dans le LCR (10). La destruction neuronale affecte aussi bien la substance blanche que la substance grise. Les mécanismes expliquant la survenue de la PESS sont mal connus, les virus retrouvés dans le tissu cérébral sont ceux circulant au moment de la primo-infection avec quelques mutations observées dans les gènes codant pour les protéines de matrice ou d'enveloppe (19).

La MIBE est la complication neurologique la plus rare et touche essentiellement les patients immunodéprimés. Cette encéphalite apparaît dans les six mois qui suivent une rougeole et conduit à la mort dans 80 % des cas. Le virus répliquatif peut être mis en évidence et isolé à partir de biopsies cérébrales (20).

Des complications hépatiques avec cytolysse s'accompagnant parfois d'ictère ont été décrites (21, 22). L'évolution de l'hépatite est le plus souvent bénigne et de résolution complète.

IV. - PARTICULARITÉS SELON LE TERRAIN

A) La femme enceinte

Le virus de la rougeole peut infecter le placenta, mais il n'a jamais été mis en évidence de risque malformatif pour le fœtus (23). Pendant une épidémie au Groenland en 1951, 83 cas de rougeole chez la femme enceinte ont été recensés. Aucune malformation congénitale n'a été rapportée chez le fœtus, mais il a été noté une mortalité plus élevée par défaillance cardiaque pour les femmes (24). D'autres études, plus récentes, montrent que la complication la plus fréquente est la pneumonie. La rougeole pendant la grossesse est aussi associée à un risque important de fausse couche et d'accouchement prématuré.

Malgré le risque quasi nul de malformation congénitale chez le fœtus suite à une rougeole maternelle pendant le 1^{er} trimestre de grossesse, la survenue d'une rougeole en fin de grossesse n'épargne pas le nouveau-né d'une rougeole que l'on appelle « congénitale ». Cette rougeole périnatale est grave chez le nouveau-né, la mortalité étant élevée. Elle est liée au passage transplacentaire du virus peu de temps avant l'accouchement, en absence de transmission d'anticorps anti-rougeoleux maternels en rapport avec l'immaturation du système immunitaire du nouveau-né. Le risque de rougeole périnatale est d'autant plus élevé que l'accouchement survient dans les 3 semaines après l'infection maternelle.

Il n'existe pas actuellement de traitement spécifique de la rougeole. En cas de contact avec un cas confirmé de rougeole, il est proposé chez la femme enceinte l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 400 mg/kg d'immunoglobulines polyvalentes dans les six jours suivant le contact. Leur administration nécessite une courte hospitalisation. La protection conférée par les immunoglobulines serait d'environ un mois. Après l'accouchement, une vaccination par le vaccin trivalent ROR (Rougeole-Oreillons-Rubéole) est préconisée selon les recommandations du calendrier vaccinal, tout en respectant un délai d'au moins trois mois après l'administration des immunoglobulines (25).

B) L'immunodéprimé

Chez les patients immunodéprimés, la rougeole induit une maladie grave, prolongée et souvent mortelle (26). La clairance virale est retardée et deux types de maladies progressives peuvent survenir chez ces patients : la pneumonie rougeoleuse à cellules géantes et la MIBE (cf plus haut) (20). D'ailleurs, le diagnostic de rougeole peut être rétrospectif face à une de ces complications, car l'éruption manque dans 25 à 40 % des cas. La mortalité atteint 70 % chez les patients cancéreux et 40 % dans les cas de SIDA.

Le diagnostic virologique est fait par la mise en évidence du virus en biologie moléculaire, tandis que la sérologie est très peu informative.

V. - DIAGNOSTIC

L'expression clinique très caractéristique de la rougeole ne justifie pas une confirmation biologique systématique. Néanmoins, la valeur prédictive positive du diagnostic clinique en début et fin d'épidémie est très faible, de l'ordre de 1 %, du fait des difficultés du diagnostic différentiel avec d'autres maladies éruptives de l'enfance. Le diagnostic virologique s'impose dans certaines situations cliniques, comme les atteintes des femmes enceintes, des nourrissons, des patients immunodéprimés et des adultes nécessitant une hospitalisation, étant donné le risque plus élevé de complications.

Le diagnostic repose sur les techniques indirectes de mise en évidence d'anticorps anti-rougeoleux dans le sérum ou la salive, ainsi que les techniques directes de détection du virus de la rougeole (27).

La recherche d'anticorps anti-rougeoleux dans le prélèvement de sang est la technique de référence pour le diagnostic de la rougeole. Les anticorps anti-rougeoleux de type IgM apparaissent au moment de l'éruption et quasiment en même temps que les IgG. Les IgM peuvent être détectées jusqu'à 2 mois après le début de l'éruption. Elles sont le plus souvent détectées du 3^{ème} au 28^{ème} jour. Un seul prélèvement sanguin pour la détection d'IgM est généralement suffisant pour poser le diagnostic. Un prélèvement réalisé au cours des trois premiers jours de l'éruption, pour lequel la recherche des IgM s'est avérée négative, ne permet pas d'éliminer le diagnostic et doit être suivi d'un second prélèvement. La séroconversion IgG entre deux prélèvements sanguins permet aussi de confirmer un diagnostic de rougeole, l'intervalle de temps entre ces prélèvements devant être d'au moins 10 jours.

Les anticorps anti-rougeoleux peuvent aussi être recherchés dans un prélèvement salivaire. Ce prélèvement est facile à réaliser, à l'aide d'un écouvillon en mousse que l'on passe le long de la gencive ; les kits de prélèvements sont disponibles dans les agences régionales de santé (ARS). Les cinétiques des anticorps salivaires et sanguins se superposent. Pour le diagnostic immunologique salivaire, la technique utilisée est immuno-enzymatique, immuno-capture des IgM ou Elisa (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) pour les IgG (Elisa immunocapture, MedImmune Ltd, UK), et est réalisée au Centre National de Référence de la Rougeole (CNR). Le kit MedImmune est le seul validé jusqu'à présent pour le diagnostic immunologique salivaire et il est aussi utilisable dans le cadre du diagnostic sanguin. De nombreux kits sont disponibles sur le marché pour le diagnostic immunologique sanguin. Le test VIDAS measles (Biomérieux) est un test unitaire, qualitatif et automatisé, permettant la détection des anticorps IgG et IgM anti-rougeoleux par la méthode Elfa

(*Enzyme-linked fluorescent assay*). Les tests Masern/Measles Mast (Diagnostica), Platellia Measles (BioRad), Enzygnost (Behring) sont des tests de détection des anticorps anti rougeoleux en plaque, adaptés aux grandes séries d'analyses utilisant la méthode Elisa. Le plus utilisé est le test Enzygnost, qui a l'avantage de quantifier les anticorps IgG anti-rougeoleux, permettant d'évaluer le niveau d'immunité d'un individu. Les titres d'anticorps reconnus comme protecteurs contre l'infection par le virus de la rougeole sont supérieurs à 200 mUI/ml en Elisa (28).

Les techniques de détection directe du virus utilisées en routine sont des techniques de biologie moléculaire. L'amplification du génome viral par RT-PCR permet de poser un diagnostic après l'extraction des acides nucléiques à partir d'échantillons de salive, d'urine, d'écouvillonnage rhino-pharyngé ou autre prélèvement respiratoire, ainsi qu'à partir d'un échantillon de sang total prélevé pendant la période virémique. L'ARN viral peut être détecté dans la salive, les prélèvements respiratoires ou de gorge et dans les urines, de 5 jours avant le début de l'éruption jusqu'à 2 semaines après. L'analyse du génome peut également être réalisée à partir des échantillons positifs en RT-PCR. Le génotypage des souches est une des obligations du CNR par rapport à l'OMS pour le suivi épidémiologique de la rougeole.

Dans les 2 mois suivant une vaccination contre la rougeole, la détection des IgM et des IgG spécifiques ne permet pas de différencier une rougeole vaccinale d'une rougeole « sauvage ». Seul le séquençage avec identification du génotype permet un tel diagnostic différentiel, en sachant que la souche vaccinale est un génotype A.

Le diagnostic direct peut être réalisé par l'isolement de la souche en culture cellulaire. Le virus se réplique dans de nombreuses lignées cellulaires humaines et simiennes, par exemple les lignées continues Vero ou Vero Slam, Hela, B95 ou KB. La croissance est lente, avec l'apparition d'un effet cytopathique (ECP) à plus d'une semaine, après un ou deux passages. Cette technique est utilisée seulement par des laboratoires spécialisés dans un but de recherche.

L'épidémie de rougeole en France a particulièrement touché les petits nourrissons (< 1 an). Le risque pour ces enfants de développer une PESS dans les années à venir est important. Il sera donc nécessaire de surveiller cette maladie et de réaliser son diagnostic. Un protocole pour la mise en évidence de la synthèse intra-thécale d'anticorps anti-rougeoleux caractéristique de la PESS, a été réalisé au CNR. Ce protocole utilise le dosage en parallèle dans le sang et le LCR, de l'albumine, et des anticorps vis-à-vis des virus de la rougeole, de la rubéole, de l'herpès (HSV) et de la varicelle-zona (VZV). Les valeurs obtenues permettent le calcul de plusieurs index pour établir la synthèse intra-thécale d'anticorps anti-rougeoleux, vérifier l'intégrité de la barrière hémoméningée et éliminer une synthèse polyclonale d'anticorps dans le LCR.

VI. - ÉPIDÉMOLOGIE

Au moment de la mise en place du Programme élargi de vaccination par l'OMS, en 1974, le nombre de cas de rougeole était estimé à 130 millions par an dans le monde, dont 8 millions de décès, essentiellement chez les enfants. Depuis, chaque année, le nombre de cas diminue. En 2009, l'OMS estimait le nombre de décès à 164 000.

Malgré une bonne maîtrise de la situation, plusieurs pays européens ont connu une résurgence de cas de rougeole. En 2007, le rapport européen annonçait 5 pays touchés par la rougeole sur les 30 surveillés, ces 5 pays – l'Allemagne, l'Italie, la Roumanie, l'Espagne et le Royaume-Uni – comptabilisant à eux seuls 90 % des cas de rougeole déclarés en Europe (EUVAC-NET 2008).

En France, le dispositif de déclaration obligatoire (D.O.) de la rougeole a été rétabli en 2005. Ce dispositif a permis à l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) de suivre l'évolution de l'épidémie apparue fin 2008 (29, 30). L'épidémie a débuté en 2008 avec la déclaration de 600 cas, alors qu'une cinquantaine de cas seulement avaient été déclarés l'année précédente. L'épidémie s'est intensifiée sur les trois années suivantes : 2009 (1 500 cas déclarés), 2010 (5 000 cas) et 2011 (environ 16 000 cas). Pendant cette épidémie, plus de 1 000 cas ont présenté une pneumopathie grave, 31 une complication neurologique et 10 sont décédés. Une forte décroissance du nombre de cas de rougeole est observée en 2012, avec la notification de 859 cas, dont 3 cas d'encéphalite et 32 pneumopathies graves, sans aucun décès (InVS, Épidémie de rougeole en France. Actualisation des données de surveillance au 25 juin 2013) (Figure 6). Les données obtenues au CNR en 2012 sont en concordance avec les observations faites par l'InVS sur le recueil des D.O. de rougeole, confirmant une diminution de 3/4 du nombre des échantillons reçus au CNR, passant de 3 105 en 2011 à 709 en 2012, et également une baisse des échantillons positifs par biologie moléculaire, passant de 64 % en 2011 à 22,8 % en 2012. Malgré la diminution marquée du nombre des rougeoles identifiées en 2012, la répartition mensuelle des cas est restée comparable à celle observée en pleine épidémie, avec une majoration des cas au printemps. Depuis le début de l'année 2013, le nombre de cas a encore diminué, avec 154 cas notifiés jusqu'au 31 mai (InVS, Épidémie de rougeole en France. Actualisation des données de surveillance au 25 juin 2013).

L'analyse des cas survenus lors de cette épidémie montre que 83,6 % d'entre eux correspondent à des sujets non vaccinés, 11,6 % à des sujets ayant reçu une seule dose de vaccin et 3,2 % ayant reçu deux doses. L'âge médian des cas déclarés a augmenté entre 2009 et 2011, passant de 12 ans à 14 ans, puis à 16 ans. La proportion des cas âgés de plus de 20 ans a aussi

augmenté de façon significative, passant de 17 % en 2009, à 23 % en 2010 et 38 % en 2011. Les nourrissons et les jeunes adultes ont été particulièrement touchés par cette épidémie, ce qui explique la fréquence élevée des complications et des hospitalisations (31). Pendant l'épidémie, 22 % des cas ont été hospitalisés, dont près de deux tiers pour des complications. Quatre décès en rapport avec la rougeole ont été rapportés, dont deux chez des personnes immunodéprimées d'une vingtaine d'année, l'un traité par chimiothérapie et l'autre par immunosuppresseurs. Environ cinquante cas liés à une probable contamination nosocomiale ont été rapportés en 2010 incluant des professionnels de santé, exerçant ou en formation, dans différents services de soins.

L'analyse génotypique de 114 souches virales isolées de cas de rougeole diagnostiqués en France en 2008, montre une certaine diversité. Six génotypes différents sont identifiés (A, B3, D4, D5, D8, D9), avec une prédominance du génotype D5 (64 % des souches), suivi des génotypes D4 (19 %) et D8 (9,5 %). Cette distribution des génotypes est caractéristique d'une faible circulation du virus dans cette région géographique, les cas rapportés étant surtout des cas importés. L'année 2009 est marquée par l'émergence du génotype D4 et la diminution du génotype D5, d'autres génotypes étant encore identifiés, soit de type post-vaccinal (génotype A), soit associés à des rougeoles importées (B3, D8, H2). En 2010, le génotype D4 est devenu le virus endémique, représentant 98,8 % des génotypes identifiés.

Cette souche D4, légèrement différente de la souche Enfield (MV/Enfield.GBR/14.07/(D4)) épidémique en Angleterre depuis 2007, a été identifiée pour la première fois en Vendée le dernier trimestre 2008 (MV/Montaigu.FRA/43.08(D4)). Au dernier trimestre de l'année 2011, un nouveau cluster de souches D4 est détecté dans le sud-ouest de la France. Le prototype de ce variant est la souche MV/Marmande. FRA/43.11/2 (D4)32528, qui diffère du virus « Montaigu » par une mutation (C/T) en position 293 dans le gène N. En 2012, la souche « Marmande » représente la majorité (71,9 %) des 146 virus D4 ayant circulé en France. La répartition des génotypes de l'année 2012 montre une distribution saisonnière similaire du variant « Marmande » par rapport à la souche « Montaigu ».

Les raisons pour lesquelles cette souche de génotype D4 est devenue épidémique par rapport aux autres souches présentes en début d'épidémie ne sont pas complètement expliquées. La pression des anticorps présents chez les sujets vaccinés ne joue certainement pas un rôle déterminant pour sélectionner ce génotype. Il s'agit probablement de simples facteurs épidémiologiques. On peut aussi évoquer une aptitude particulière de ce génotype à infecter et se multiplier dans les cellules cibles, épithéliales et surtout immunitaires.

VII. - LA VACCINATION

L'ère de la vaccination contre la rougeole a débuté aux États-Unis en 1963, suivie avec un décalage important pour l'Europe dans les années 80. La situation dans l'Union Européenne à l'ère de la vaccination est très contrastée, avec des pays comme la Finlande ou la Suède, où le niveau de contrôle très élevé a permis l'arrêt de la circulation du virus rougeoleux et à l'opposé des pays comme l'Italie, la France ou l'Allemagne, où le taux de couverture vaccinale est bien en dessous du seuil de 95 % recommandé pour empêcher la circulation du virus.

En France, le programme de vaccination inclut 2 doses depuis 1996 et la D.O. a été introduite à partir de 2005.

Le vaccin rougeoleux existe sous une forme simple (Rouvax®, souche Schwarz), ou sous une forme associée aux vaccins contre les oreillons et la rubéole (vaccins trivalents). Deux vaccins trivalents sont actuellement sur le marché en France : le vaccin M-M-R Vax Pro®, qui contient la souche Edmonston Enders, et le vaccin Priorix®, qui contient la souche Schwarz.

À l'âge de 24 mois, tous les enfants devraient avoir reçu deux doses du vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Le Comité technique des vaccinations du Haut Conseil de la santé publique a engagé une réflexion visant à une mise à plat complète du calendrier vaccinal, démarche inscrite dans le programme d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017. Le nouveau calendrier vaccinal en France, présenté en avril 2013, prévoit pour le vaccin ROR le retour à l'âge de 12 mois de la première dose (*Guide de Vaccination, infovac.fr*). En effet, une vaccination trop précoce contre la rougeole est responsable d'une réponse en anticorps plus faible et moins constante, pas toujours compensée par l'injection de la 2^{ème} dose. Une étude canadienne montre que les cas de rougeole survenus après deux doses de ROR sont plus fréquents quand la première dose a été réalisée précocement. En cas de contact rougeoleux ou en période épidémique, le bénéfice de l'avancement à l'âge de 9 mois redevient supérieur. La seconde dose de vaccin anti-rougeoleux est actuellement recommandée entre 16 et 18 mois. Un délai minimum d'un mois doit être respecté entre les deux doses. La seconde dose ne constitue pas un rappel, l'immunité acquise après une première vaccination étant de longue durée. Elle constitue un rattrapage pour les enfants n'ayant pas fait la séroconversion lors de la première vaccination.

Le taux de séroconversion immédiate à la suite d'une vaccination contre la rougeole réalisée après l'âge de 12 mois est très élevé ; il varie suivant les études entre 97 et 100 %. Le pouvoir protecteur réel, tel que les enquêtes épidémiologiques peuvent le mesurer à l'occasion de phénomènes épidémiques, varie entre 90 et 95 % pour des enfants vaccinés plusieurs années auparavant. Les enquêtes ayant conclu à un pouvoir protecteur voisin de 95 % sont cependant majoritaires.

L'immunité post-vaccinale semble être de très longue durée et persiste par la présence d'une mémoire immunologique même chez les sujets ne présentant plus d'anticorps sériques détectables.

En situation de cas groupés, des mesures vaccinales particulières et supplémentaires sont proposées. Elles reposent sur la notion qu'en situation épidémique, la plupart des cas sont confirmés épidémiologiquement et que la valeur prédictive positive du diagnostic clinique est plus élevée qu'en situation endémique. La vaccination est ainsi recommandée aux contacts proches et en collectivité sans attendre les résultats de laboratoire.

En plus des recommandations autour d'un cas, les personnes nées en 1980 et après, potentiellement réceptives à la rougeole, doivent compléter leur vaccination jusqu'à obtenir en tout deux doses de vaccin trivalent. Cette mesure est élargie aux personnes nées avant 1980, potentiellement réceptives à la rougeole.

Les immunoglobulines polyvalentes peuvent être efficaces en post-exposition au cours des six jours qui suivent le comptage. Leur administration se fait par voie intra-veineuse et nécessite une courte hospitalisation.

Chez les patients ayant reçu des gammaglobulines ou une transfusion sanguine, la vaccination (simple ou combinée) devra être repoussée de trois mois au moins, en raison du risque d'échec vaccinal dû aux anticorps dirigés contre la rougeole acquis de façon passive.

Le seul réservoir de virus rougeoleux est humain et l'on peut espérer éliminer la rougeole d'un pays grâce à une vaccination généralisée voire, à terme, éradiquer la maladie à l'échelle mondiale. Un groupe d'experts internationaux, réuni en juillet 1996, a conclu que l'éradication de la rougeole était techniquement possible à l'aide des vaccins actuels. Les pays de la région Europe de l'OMS, dont la France, s'étaient fixés un objectif d'élimination de la rougeole en 2010 ; cet objectif a dû être repoussé à 2015 (32).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Furuse Y, Suzuki A, Oshitani H. Origin of measles virus: divergence from rinderpest virus between the 11th and 12th centuries. *Viol J* 2010 ; **7** : 52.
- (2) Schneider-Schaulies S. Principles and practice of clinical virology: Measles virus, 6th ed, vol. 22.
- (3) Griffin D. Fields Virology: Measles virus, 5th ed.
- (4) Kessler JR, Kremer JR, Shulga SV, Tikhonova NT, Santibanez S, Mankertz A, Semeiko GV, Samoilovich EO, Tamfum JJ, Pukuta E, Muller CP. Revealing new measles virus transmission routes by use of sequence analysis of phosphoprotein and hemagglutinin genes. *J Clin Microbiol* 2011 ; **49** : 677-83.
- (5) Expanded Programme on Immunization (EPI). Standardization of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses. *Wkly Epidemiol Rec* 1998 ; **73** : 265-9.
- (6) Nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses (update). Part I. *Wkly Epidemiol Rec* 2001 ; **76** : 242-7.
- (7) Riddell MA, Rota JS, Rota PA. Review of the temporal and geographical distribution of measles virus genotypes in the prevaccine and postvaccine eras. *Viol J* 2005 ; **2** : 87.
- (8) Nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses (update). *Wkly Epidemiol Rec* 2001 ; **76** : 249-51.
- (9) Stokes J Jr, Reilly CM, Buynak EB, Hilleman MR. Immunologic studies of measles. *Am J Hyg* 1961 ; **74** : 293-303.
- (10) Vesikari T, Sadzot-Delvaux C, Rentier B, Gershon A. Increasing coverage and efficiency of measles, mumps, and rubella vaccine and introducing universal varicella vaccination in Europe: a role for the combined vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2007 ; **26** : 632-8.
- (11) Sabella C. Measles: not just a childhood rash. *Cleve Clin J Med* 2010 ; **77** : 207-13.
- (12) Bellini WJ, Rota PA. Biological feasibility of measles eradication. *Virus Res* 2011 ; **162** : 72-9.
- (13) Nanche D, Varior-Krishnan G, Cervoni F, Wild TF, Rossi B, Rabourdin-Combe C, Gerlier D. Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J Virol* 1993 ; **67** : 6025-32.
- (14) Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature* 2000 ; **406** : 893-7.
- (15) Moss WJ, Ota MO, Griffin DE. Measles: immune suppression and immune responses. *Int J Biochem Cell Biol* 2004 ; **36** : 1380-5.
- (16) Hanninen P, Arstila P, Lang H, Salmi A, Panelius M. Involvement of the central nervous system in acute, uncomplicated measles virus infection. *J Clin Microbiol* 1980 ; **11** : 610-3.
- (17) Dubois-Dalcq M, Coblenz JM, Pleet AB. Subacute sclerosing panencephalitis. Unusual nuclear inclusions and lengthy clinical course. *Arch Neurol* 1974 ; **31** : 355-63.
- (18) Dubois-Dalcq M, Schumacher G, Sever JL. Acute multiple sclerosis: electron-microscopic evidence for and against a viral agent in the plaques. *Lancet* 1973 ; **2** : 1408-11.
- (19) Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol* 2008 ; **255** : 1861-71.
- (20) Freeman AF, Jacobsohn DA, Shulman ST, Bellini WJ, Jaggi P, de Leon G, Keating GF, Kim F, Pachman LM, Kletzel M, Duerst RE. A new complication of stem cell transplantation: measles inclusion body encephalitis. *Pediatrics* 2004 ; **114** : e657-60.
- (21) Gavish D, Kleinman Y, Morag A, Chajek-Shaul T. Hepatitis and jaundice associated with measles in young adults. An analysis of 65 cases. *Arch Intern Med* 1983 ; **143** : 674-7.
- (22) Shalev-Zimels H, Weizman Z, Lotan C, Gavish D, Ackerman Z, Morag A. Extent of measles hepatitis in various ages. *Hepatology* 1988 ; **8** : 1138-9.
- (23) Bar-On S, Ochshorn Y, Halutz O, Aboudy Y, Many A. Detection of measles virus by reverse-transcriptase polymerase chain reaction in a placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010 ; **23** : 935-7.
- (24) Christensen PE, Schmidt H. An epidemic of measles in southern Greenland 1951; measles in virgin soil. IV. The significance of specific prophylaxis. *Acta Med Scand* 1953 ; **145** : 126-42.
- (25) Guillet M, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Grangeot-Keros L, Benoist G, Nedellec S, Benachi A, Freymuth F, Picone O. Measles in pregnancy: a review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012 ; **41** : 209-18.
- (26) Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA* 1992 ; **267** : 1237-41.
- (27) Mortamet G, Dina J, Freymuth F, Guillois B, Vabret A. Measles in France. *Arch Pediatr* 2012 ; **19** : 1269-72.
- (28) Antona D, Baudon C, Freymuth F, Lamy M, Maine C, Parent du Chatelet I, Levy-Bruhl D. Measles in France. *Med Sci (Paris)* 2012 ; **28** : 1003-7.
- (29) Chen RT, Markowitz Le, Albrecht P, Stewart JA, Mofenson LM, Preblud SR, Orenstein WA. Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 1990 ; **162** (5) : 1036-42.
- (30) Parent du Chatelet I, Floret D, Antona D, Levy-Bruhl D. Measles resurgence in France in 2008, a preliminary report. *Euro Surveill* 2009 ; **14**.
- (31) Freymuth F, Vabret A. Measles, a re-emerging disease in France? *Clin Microbiol Infect* 2011 ; **17** : 793.
- (32) Antona D, Levy-Bruhl D, Baudon C, Freymuth F, Lamy M, Maine C, Floret D, Parent du Chatelet I. Measles elimination efforts and 2008-2011 outbreak, France. *Emerg Infect Dis* 2013 ; **19** : 357-64.