

Un germe et sa prévention

La rougeole



M.-A. DOMMERGUES
Service de Pédiatrie,
Centre Hospitalier de Versailles,
LE CHESNAY.

Histoire de la rougeole

La rougeole (initialement confondue avec la variole) est décrite pour la première fois par Rhazès, savant persan du x^e siècle (traité datant de 910). Au Moyen Âge, la rougeole est désignée sous le terme latin de *morbilli*, diminutif de *morbus*, ou “petite maladie”. Ce terme recouvre alors des aspects similaires de plusieurs maladies éruptives (variole, lèpre, scarlatine...). Les premières descriptions modernes d'épidémies de rougeole (1670) sont celles de l'anglais Thomas Sydenham qui reconnaît le caractère infectieux de la maladie. Il officialise le terme *measles*, venant de l'anglais médiéval *mesles* et du latin *misella*, diminutif de *miser* (misère).

Pendant des siècles, cette maladie fait des ravages en Europe. Elle est transmise au xix^e siècle en Amérique et en Afrique par les colons européens. En 1846, la rougeole atteint les îles Féroé, proches du Groenland. Les 4 000 habitants de l'île

contractent la maladie en 6 semaines, seules 5 personnes échappent au virus. D'autres épidémies de rougeole chez les autochtones sont décrites lors de l'occupation de régions insulaires : Hawaï en 1848, les îles Fidji en 1876, les îles Samoa en 1911. Ces populations étant non-immunisées par absence de rougeole (population “naïve”), la maladie frappe alors plus de 9 personnes sur 10, avec une forte mortalité pouvant aller jusqu'à 25 % de la population.

La maladie

1. Signes cliniques et évolution

La rougeole est caractérisée par un réservoir exclusivement humain et une transmission essentiellement aérienne. Après une période d'incubation de 10 à 12 jours, la phase d'invasion correspond à une phase virémique avec présence de virus dans les sécrétions nasopharyngées et l'urine, l'atteinte de l'épithélium respiratoire étant prédominante. D'une durée de 2 à 4 jours, cette phase est caractérisée par l'apparition d'une fièvre pouvant atteindre 39-40 °C, d'un catarrhe oculoréspiratoire (toux, rhinite, conjonctivite) accompagné d'un malaise général avec asthénie. Des symptômes digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements) peuvent aussi être observés à ce stade. Le signe de Köplik, pathognomonique (décrit par Henri Köplik en 1896), est inconstant : petites taches blanches sur fond érythémateux au niveau de la muqueuse jugale, à la hauteur des molaires (*fig. 1*). Il apparaît vers la 36^e heure, est rare et fugace puis disparaît après le début de la phase éruptive. Le délai moyen d'apparition de l'éruption est de 14 jours après le contagement.

La phase éruptive correspond à la phase d'état de la maladie. L'éruption morbilliforme débute au niveau de la tête (derrière les oreilles) et du visage, son extension est descendante en 3 à 4 jours : cou, épaules, thorax et membres supérieurs, puis abdomen et membres inférieurs. Il s'agit de maculo-papules érythémateuses, non prurigineuses, confluentes avec intervalles de peau saine (*fig. 2*). Cette éruption dure 5 à 6 jours. La toux et les râles bronchiques, présents dès la phase catarrhale, persistent lors de la phase éruptive.

Durant la quatrième et dernière phase, l'éruption s'efface et fait place à une desquamation fine, visible pendant quelques jours. La fièvre disparaît mais



Fig. 1 : Signe de Köplik.

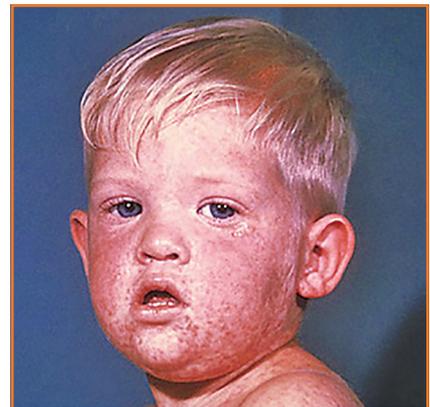


Fig. 2 : Exanthème de la rougeole.

Un germe et sa prévention

Rougeole

Critères de notification

- **Cas clinique :** fièvre $\geq 38,5$ °C associée à une éruption maculo-papuleuse et à au moins un des signes suivants : conjonctivite, coryza, toux, signe de Köplik.
- **Cas confirmé :**
 - cas confirmé biologiquement (détection d'IgM spécifiques* dans la salive ou le sérum et/ou séroconversion ou élévation de quatre fois au moins du titre des IgG* et/ou PCR positive et/ou culture positive)
 - ou
 - cas clinique ayant été en contact dans les 7 à 18 jours avant le début de l'éruption avec un cas confirmé.

* en l'absence de vaccination récente

Fig. 3 : Déclaration de la rougeole : les différents critères de notification.

la convalescence, marquée par la persistance d'une toux et d'une asthénie, dure une dizaine de jours [1, 2].

Il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire et un signalement de cas doit être réalisé devant l'association d'une fièvre $\geq 38,5$ °C à une éruption maculo-papuleuse et à au moins un des signes suivants : conjonctivite, coryza, toux, signe de Köplik [3]. La **figure 3** décrit les différents critères de notification en vue d'une déclaration de la maladie. L'urgence réside dans l'identification précoce des sujets contacts à risque de rougeole grave (nourrisson de moins d'un an, femme enceinte, sujet immunodéprimé), candidats à la mise en place de mesures de prévention post-exposition (vaccination, immunoglobulines) rapides, voire urgentes [3].

2. Ses complications

Cette maladie, généralement considérée comme bénigne, induit constamment une immunodépression et peut

LE SAVIEZ-VOUS ?

À l'époque de Louis XIV, une épidémie de rougeole sévit à la cour vers 1712. *“En un an de temps, il y eut quatre dauphins en France; et Louis XIV, surnommé le Grand, a eu la douleur de voir mourir son fils, son petit-fils et son arrière-petit-fils, de sorte que, de quelque côté qu'on puisse regarder la France, le doigt de Dieu est sur elle”*, note dans son journal Alexandre Dubois, l'humble curé de Rumégies.

Premier disparu, Louis de France, le Grand Dauphin, fils du roi, est mort de la variole. Puis, Marie-Adélaïde de Savoie, duchesse de Bourgogne, et son époux, le duc de Bourgogne devenu dauphin depuis la mort de son père, sont emportés en quelques jours après avoir contracté la rougeole. Trois semaines après la disparition de leurs parents, leurs deux enfants, le duc de Bretagne, devenu dauphin, et le duc d'Anjou, son cadet, tombent malades à leur tour. Maladie fulgurante pour le petit dauphin, âgé de 5 ans : la rougeole l'emporte en 3 jours. Reste un bambin de 2 ans, Louis, duc d'Anjou, le futur roi Louis XV. On dit qu'il a échappé de peu à la mort grâce aux soins des femmes qui en avaient la garde. Opposées aux saignées que subissait son frère, elles lui auraient seulement donné du biscuit et un peu de vin.



être à l'origine de graves complications, notamment pulmonaires et neurologiques [1, 2].

Les complications les plus fréquentes, telles la diarrhée (5-13 %) et l'otite moyenne aiguë (5-9 %), sont habituellement bénignes. Plus graves, les pneumonies virales ou bactériennes surviennent dans 1 à 7 % des cas [1, 2]. Les surinfections bactériennes se traduisent généralement par une reprise de la fièvre après la phase éruptive et une aggravation de la toux. La pneumonie interstitielle à cellules géantes s'observe chez les sujets ayant un déficit de l'immunité cellulaire (déficit immunitaire combiné sévère, infection par le VIH, traitement immunosuppresseur) ou en cas de malnutrition. Cette pneumopathie est la conséquence de la multi-

plication virale au niveau de l'arbre respiratoire. Elle se caractérise par une détresse respiratoire progressive, très fébrile, allant jusqu'à l'hypoxémie réfractaire et au décès. Elle peut survenir à la phase aiguë ou dans les 2 mois suivant la rougeole.

Les complications graves sont surtout d'ordre neurologique. L'encéphalite aiguë (1/1 000) survient le plus souvent 1 à 2 semaines après l'éruption. Elle aboutit à 15 % de décès et 40 % de séquelles. La panencéphalite subaiguë sclérosante (0,5 à 4/100 000), survenant en moyenne 7 ans après l'éruption, se manifeste par une démence évolutive constamment mortelle. Il existe également des formes retardées d'encéphalites (2 à 6 mois après l'éruption), essentiellement chez des sujets immunodéprimés [1, 2].

Le taux d'hospitalisation est d'environ 20 %, tous âges confondus, en France. Les formes compliquées sont plus fréquentes chez les patients âgés de moins de 1 an et de plus de 20 ans. La fréquence des décès est de l'ordre de 0,2 % [4].

Lorsqu'elle survient en cours de grossesse, la rougeole expose la femme enceinte à des complications pour elle-même (risque de pneumopathie avec syndrome de détresse respiratoire aiguë) et son enfant. Le virus de la rougeole peut être détecté dans le placenta. Il n'est pas responsable de malformations fœtales mais peut entraîner un dysfonctionnement placentaire pouvant expliquer la survenue dans certains cas d'une mort fœtale *in utero*. Le risque majeur est celui de fausse couche (20 à 50 %) ou d'accouchement prématuré [5]. Il existe, en cas de rougeole en fin de grossesse, un risque de rougeole congénitale de gravité variable, allant de simples éruptions à des pneumopathies et des formes rapidement mortelles [6]. De plus, les rougeoles congénitales et néonatales sont associées à un risque augmenté de panencéphalite subaiguë sclérosante.

La grande sensibilité des enfants à cette infection dans les pays en voie de développement s'explique par le mode de contamination : larges épidémies, surpopulation et promiscuité, importance de l'inoculum viral. Il existe une relation directe entre l'état nutritionnel et la mortalité.

■ Diagnostic biologique

L'absence de signe clinique spécifique en dehors du signe de Köplik, pathognomonique mais fugace, rend le diagnostic biologique de la rougeole nécessaire. La sérologie sanguine basée sur la détection d'IgM et d'IgG spécifiques dans le sang, facilement disponible en laboratoire, présente l'inconvénient majeur de pouvoir être négative sans éliminer le diagnostic jusqu'au 3^e jour de la phase éruptive, nécessitant alors la réalisation

d'une deuxième sérologie tardive à J8 pour détecter une séroconversion. La technique de RT-PCR permet quant à elle un diagnostic précoce de la rougeole, dès 3 jours avant l'éruption, et jusqu'à 12 jours après celle-ci (**fig. 4**).

Afin de permettre un diagnostic précoce et non invasif, la Direction générale de la santé privilégie dans sa circulaire du 28 septembre 2018 l'utilisation de kits salivaires fournis par l'agence régionale de santé (ARS), couplant la recherche d'ARN viral et d'anticorps spécifiques dans un même prélèvement salivaire [2].

■ L'agent de la rougeole et les vaccins

Le virus de la rougeole est un morbillivirus de la famille des *Paramyxoviridae*. C'est un virus strictement humain, à ARN monocaténaire anti-messager non segmenté, enveloppé, avec une capside hélicoïdale. On connaît 24 géotypes différents, identifiés par séquençage de l'ARN. Sa structure antigénique est particulièrement stable et ne comporte qu'un

seul type, ce qui constitue un atout pour la prévention vaccinale [1].

En 1758, un médecin anglais, Francis Home, recourt à l'inoculation pour se protéger de la rougeole en utilisant du sang de rougeoleux. Puis la recherche fait un grand bond au xx^e siècle aux États-Unis. La nature virale de la maladie est démontrée en 1911 par Anderson et Goldberger (expérience de transmission de l'homme au singe). Le virus est isolé en 1954 par le biologiste américain John Enders qui en obtient une souche atténuée en 1958. À partir de la souche Edmonston B du virus (portant le nom de l'enfant chez qui la souche a été isolée), Enders et ses collaborateurs élaborent le 1^{er} vaccin rougeoleux vivant atténué, en 1963 [1]. Cette souche est utilisée par la suite pour le développement d'autres vaccins à travers le monde. Deux vaccins vivants atténués dérivés de la souche Edmonston (nombre de passages cellulaires différent) sont élaborés aux États-Unis : la souche Schwarz en 1965 (vaccin prédominant actuellement en France) et la souche Moraten en 1968 (seul vaccin rougeoleux actuellement utilisé aux

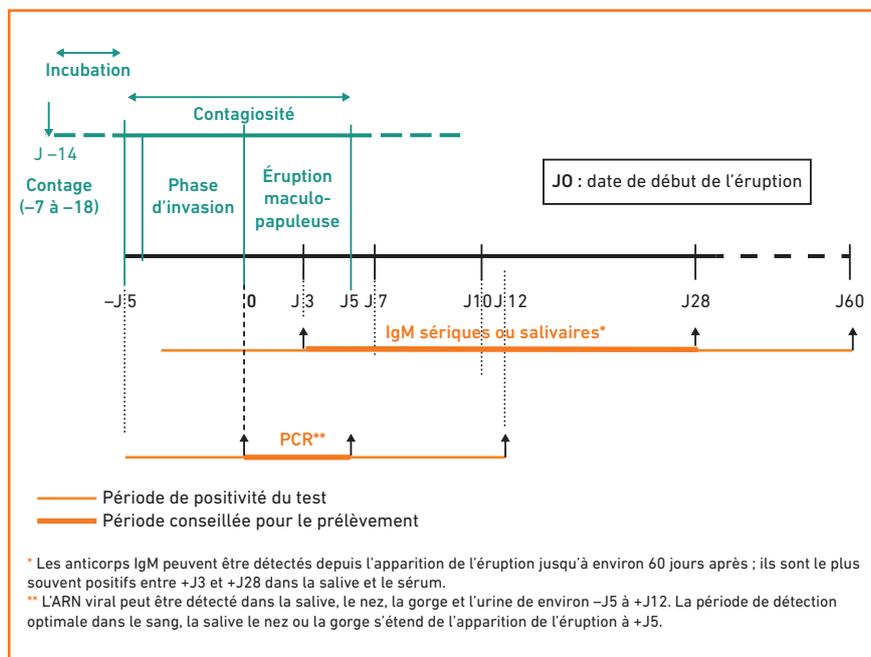


Fig. 4 : Évolution clinique et biologique de la rougeole.

Un germe et sa prévention

POINTS FORTS

- La rougeole est une maladie à déclaration obligatoire.
- Elle induit une immunodépression prolongée, augmentant pendant des mois le risque d'infections et le risque de devoir prendre des antibiotiques.
- Les complications graves sont surtout neurologiques.
- En France, le taux d'hospitalisation pour rougeole est de 20 %.
- Les complications sont plus fréquentes chez les nourrissons, les adultes, les immunodéprimés, les femmes enceintes : elles peuvent être prévenues par la vaccination de l'ensemble de la population immunocompétente.
- Le schéma vaccinal comporte 2 doses de vaccin ROR, à 12 et 16/18 mois, et en rattrapage pour toute personne non immune née depuis 1980.
- Entre 2000 et 2017, plus de 21 millions de vies ont été sauvées dans le monde grâce à cette vaccination.
- L'insuffisance de couverture vaccinale actuelle est à l'origine d'épidémies et de décès.

États-Unis). Plusieurs autres vaccins vivants atténués ont été développés : AIK-C, Schwarz F88, CAM-70 et TD97, utilisés au Japon ; Leningrad-16 introduit en Russie en 1967.

Alors que la plupart des vaccins sont atténués sur fibroblastes d'embryon de poulet, certains sont produits sur cellules diploïdes humaines. Les vaccins diffèrent par l'isolat viral d'origine, le nombre et la température des passages de culture cellulaire, le type de culture cellulaire utilisée [1]. L'analyse des séquences nucléotidiques des gènes F, H, N et M ne montrent pas plus de 0,6 % de variabilité entre les souches vaccinales dérivées de la souche Edmonston. L'analyse génomique complète des différentes souches vaccinales a permis une comparaison : les souches Moraten, Schwarz and Zagreb sont issues de la souche Edmonston alors que CAM-70, Changchun-47, Leningrad-16 et Shanghai-191 sont dérivées de 4 types différents d'isolats sauvages. Toutefois,

toutes les souches vaccinales sont du même génotype (A).

En 1971, une combinaison des virus atténués rougeole, oreillons et rubéole (ROR) est le premier vaccin triple injectable en une dose. En 1974, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) introduit la vaccination contre la rougeole dans son programme élargi de vaccination. En France, le vaccin ROR est mis sur le marché en 1966 et son usage est généralisé à toute la population en 1983. Ce vaccin est initialement proposé aux enfants en une dose lors de leur deuxième année de vie. La couverture vaccinale augmente régulièrement et l'on observe une réduction des cas de rougeole à partir de 1987, de près de 400 000 cas à 44 000 cas en 1993.

Cependant, la couverture vaccinale stagne à 80 % dans les années 1990, avec des disparités départementales, et le virus continue de circuler. Une deuxième dose du vaccin triple est

introduite en France en 1996. Celle-ci constitue un rattrapage pour les enfants n'ayant pas séroconverti contre la rougeole, la rubéole ou les oreillons après la première injection. En 2000, par rapport à la fin des années 1980, le nombre des cas et des décès par rougeole en France a été réduit de plus de 90 % [6].

■ L'épidémiologie de la rougeole

Au début du xx^e siècle, en France, la rougeole est la première cause de mortalité infantile par infection, davantage que la diphtérie, la scarlatine et la coqueluche réunies. Juste avant l'introduction du vaccin en France, les épidémies de rougeole touchent plus de 500 000 sujets par an. Avant l'arrivée du vaccin, la mortalité annuelle par rougeole a déjà chuté à 15-30 cas par an vers 1980, du fait de l'amélioration des conditions de vie et des progrès médicaux.

Le taux de reproduction élevé de la rougeole (un individu infecté dans une population non immunisée contamine en moyenne 17 sujets) implique une couverture vaccinale élevée (95 %) afin d'interrompre la circulation virale et éliminer la maladie [7]. Grâce à une très bonne couverture vaccinale, la Finlande a éliminé la rougeole en 1993.

En revanche, si la couverture vaccinale progresse en restant insuffisante (actuellement proche de 80 % pour 2 doses en France, au lieu de 95 %), on observe une période de déclin pendant laquelle la maladie paraît en voie d'élimination (faible circulation du virus), mais une population vulnérable (tranches d'âge non ou pas assez vaccinées) s'accumule jusqu'à entraîner un rebond épidémique. C'est ce qui a été observé dans de nombreux pays.

En France, la promotion de la vaccination depuis 1983 a abouti à une réduction de 97 % de la morbidité et de 60 % de la mortalité de la rougeole. Cependant, le taux de couverture stagnant et suboptimal

à 84 % a entraîné un déplacement de l'âge des cas dans des tranches où les complications sont plus fréquentes et sévères. Ainsi, la proportion des plus de 10 ans est passée de 13 % en 1985 à 48 % en 1997, la transmission de la rougeole se maintenant en France [8]. Le maintien de la circulation du virus a abouti à une épidémie : depuis 2008, plus de 26 000 cas de rougeoles ont été recensés, avec plus de 1 500 pneumopathies graves, 38 complications neurologiques et 23 décès (dont 3 en 2018), 89 % des cas survenant chez des sujets non ou mal vaccinés [4].

Malgré une excellente efficacité de la vaccination contre la rougeole depuis que celle-ci a été généralisée, l'OMS a indiqué que plusieurs pays connaissent actuellement des "flambées de rougeole d'ampleur notable", l'ensemble des régions du monde étant confrontées à une hausse soutenue du nombre de cas estimée à 300 %, avec des variations géographiques (40 % pour les régions de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental, 700 % pour la région africaine de l'OMS).

L'impact de la vaccination contre la rougeole dans le monde est important, le nombre de décès ayant chuté de 80 % entre 2000 et 2017 [9]. Pendant cette période, plus de 21 millions de vies

ont été sauvées grâce à cette vaccination. Il est donc primordial de rappeler la sévérité potentielle de la rougeole, l'excellente efficacité de la prévention vaccinale et la nécessité d'une couverture vaccinale élevée pour éviter les épidémies, voire éradiquer cette maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. STREBEL PM, PAPANIA MJ, PARKER FIEBELKORN A *et al.* Measles Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Eds). *Vaccines, 6th Edition*. Saunders, Philadelphia, 2012:895-992.
2. LEUNG TN, HON KL, LEUNG AK. Measles: a disease often forgotten but not gone. *Hong Kong Med J*, 2018;24:593-601.
3. 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 (actualisation des recommandations de la circulaire DGS du 4 novembre 2009).
4. Bulletin épidémiologique rougeole. Données de surveillance au 9 mai 2019. Santé Publique France. Disponible sur : www.santepublique-france.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-rougeole.-donnees-de-surveillance-au-9-mai-2019
5. EBERHART-PHILLIPS JE, FREDERICK PD, BARON RC *et al.* Measles in pregnancy: a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol*, 1993;82:797-801.
6. Haut Conseil de Santé Publique: Avis relatif à la problématique de la rougeole chez la femme enceinte. 23 mai 2011.
7. EDMUNDS WJ, GAYA NJ, KRETZSCHMAR M *et al.*, on behalf of the ESEN Project. The pre-vaccination epidemiology of measles, mumps and rubella in Europe: implications for modelling studies. *Epidemiol Infect*, 2000;125:635-650.
8. BONMARIN I, LEVY-BRUHL D. Measles in France: the epidemiological impact of suboptimal immunisation coverage. *Euro Surveill*, 2002;7:55-60.
9. Progress towards regional measles elimination worldwide, 2000-2017. WHO. Weekly Epidemiological Record n°48, 2018:642-660.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : invitations en qualité d'intervenant et d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en compte par une entreprise) par GSK, Sanofi-Pasteur, MSD, Pfizer.

Article réalisé avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans sa rédaction.