

Surveillance de la rougeole en France

*Bilan et évolution en vue
de l'élimination de la maladie*



Rédacteurs du rapport :

Isabelle Parent du Châtelet et Daniel Lévy-Bruhl, Département des maladies infectieuses, InVS.

Les auteurs remercient les partenaires qui ont été réunis à l'InVS, le 8 décembre 2003, pour leur collaboration à la définition des modalités de mise en oeuvre des nouvelles stratégies de surveillance de la rougeole :

Elisabeth Bonneau-Bréant, Association « Oiseau Bleu », Paris ; Martine Bourdiol-Razes, Ddass 34, Montpellier ; François Corrad, Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne, Saint-Maur des fossés ; Elisabeth Dufour, Ddass 43, Le Puy en Velay ; Daniel Floret, CHU Lyon, président du groupe de travail du Conseil supérieur de l'hygiène publique de France sur l'élimination de la rougeole ; François Freymuth, laboratoire associé au CNR de la rougeole, Caen ; Thanh Le Luong, Direction générale de la santé, Paris ; Françoise Moreau, Syndicat national des biologistes, Paris ; Henri Partouche, Société de formation thérapeutique du généraliste (SFTG), Paris ; Alice Sarradet, Direction générale de la santé, Paris ; Dominique Salmon-Céron, Hôpital Cochin, Paris ; Suzanne Scheidegger, Ddass 25, Besançon ; Caroline Six, Cire Sud, Marseille ; Brigitte Tilmont, Cire Nord, Lille ; Fabian Wild, CNR de la rougeole, Lyon ; Christine Saura et Jean-Claude Desenclos, InVS, Saint-Maurice.

Les nouvelles modalités de surveillance présentées dans ce rapport ont été revues et validées au sein du groupe de travail du Conseil supérieur de l'hygiène publique de France, en charge de l'élaboration d'un plan national d'élimination de la rougeole et de prévention de la rubéole congénitale, présidé par le Pr. Daniel Floret (Hôpital Edouard Herriot, Lyon) et composé des membres suivants :

Brigitte Autran, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris ; Jean Beytout, CHU Clermont-Ferrand ; Marta Balinska, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, Saint-Denis ; Fanny Basile, Caisse nationale d'assurance maladie, Paris ; François Freymuth, Laboratoire associé au CNR de la rougeole, Caen ; Joël Gaudelus, hôpital Jean Verdier, Bondy ; Sabine Henry, Ddass 75, Paris ; Daniel Lévy-Bruhl, InVS, Saint-Maurice ; Isabelle Morer, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Paris ; Catherine Olivier, Hôpital Louis Mourier, Colombes ; Isabelle Parent du Châtelet, InVS, Saint-Maurice ; Dominique Peyramond, CHU Lyon ; Alice Sarradet, Direction générale de la santé, Paris ; Dominique Salmon-Céron, Hôpital Cochin, Paris ; Fabian Wild, CNR de la rougeole, Lyon.



Sommaire

1. Introduction	5
2. Généralités	7
2.1. Le virus	7
2.2. La maladie.....	7
2.2.1. Caractéristiques.....	7
2.2.2. Autres formes cliniques.....	7
2.2.3. Complications.....	8
2.2.4. Létalité	8
2.3. Les vaccins.....	9
2.3.1. Vaccins existants.....	9
2.3.2. Evaluations sérologiques	9
2.4. Techniques de confirmation biologique.....	9
2.4.1. La sérologie	9
2.4.2. La culture.....	10
2.4.3. La Polymerase Chain Réaction (PCR).....	10
2.4.4. La détection d'IgM salivaires	10
3. Justification pour l'élimination de la rougeole en Europe	13
3.1. Contexte	13
3.2. Bases théoriques pour une stratégie d'élimination de la rougeole	13
3.2.1. Epidémiologie de la rougeole à l'ère pré-vaccinale.....	13
3.2.2. Impact de la vaccination sur le profil épidémiologique de la rougeole	14
3.2.3. Introduction d'une deuxième dose de vaccin antirougeoleux dans le calendrier vaccinal.....	15
3.3. Expérience des Amériques et des Caraïbes	15
3.3.1. Etats-Unis	15
3.3.2. Région de l'Organisation panaméricaine de la santé (hors Etats-Unis et Canada).....	15
3.4. Définitions de cas et intérêt de la confirmation biologique dans la surveillance.....	16
3.4.1. Expérience du Royaume-Uni.....	16
3.4.2. Expérience de l'Australie	17
3.4.3. Valeurs prédictives d'une définition de cas clinique	17
4. Modalités du programme de lutte contre la rougeole en France	19
4.1. Le programme de vaccination.....	19
4.1.1. Recommandations actuelles du calendrier vaccinal contre la rougeole.....	19
4.1.2. Evolution du calendrier vaccinal contre la rougeole	19
4.2. La surveillance des cas de rougeole et des populations susceptibles en France ...	20
4.2.1. Surveillance de la morbidité et de la mortalité	20
4.2.2. Suivi de la couverture vaccinale	22
4.2.3. Surveillance du profil de susceptibilité de la population.....	23
4.2.4. Caractérisation génétique des virus	23

5. Niveau de contrôle de la rougeole en France et dans d'autres pays européens	25
5.1. Données de surveillance de la rougeole en Europe.....	25
5.2. Situation épidémiologique actuelle en France.....	26
5.2.1. Investigation de cas de rougeole survenus en région PACA au cours du 1 ^{er} semestre 2003.....	26
5.2.2. Cas de rougeole confirmés biologiquement en France en 2003.....	28
5.3. Situations dans les autres pays européens.....	29
5.3.1. Suisse.....	29
5.3.2. Italie.....	30
5.3.3. Irlande.....	30
5.3.4. Pays-Bas.....	30
5.3.5. Angleterre et Pays de Galles.....	30
6. Bases d'évolution du système de surveillance en France	33
6.1. Recommandations de l'OMS.....	33
6.2. Limites du système de surveillance sentinelles en France.....	33
6.3. Faisabilité d'une surveillance exhaustive en France.....	34
6.3.1. Etude pilote de surveillance de la rougeole dans trois départements français à couverture vaccinale élevée – 1996-97.....	34
6.3.2. Enquête auprès de médecins généralistes en région PACA.....	35
7. Perspectives et recommandations pour une surveillance renforcée en France	37
7.1. Déclaration obligatoire de la rougeole.....	38
7.1.1. Objectifs.....	38
7.1.2. Critères de déclaration.....	38
7.1.3. Données collectées par la fiche.....	38
7.1.4. Procédures de déclaration.....	39
7.1.5. Classification des cas.....	40
7.2. Renforcement de la surveillance par la confirmation biologique des cas cliniques.....	41
7.2.1. Objectif.....	41
7.2.2. Partenaires.....	41
7.2.3. Dispositif de confirmation biologique.....	41
7.2.4. Recommandations pour le nombre de spécimens.....	43
7.3. Déclaration et investigation de cas groupés.....	43
7.4. Evaluation du système de surveillance.....	43
7.5. Evolution du dispositif.....	43
8. Conclusions	45
Annexes	47
Références bibliographiques	53



1. Introduction

Bien qu'il existe un vaccin sûr, très efficace et peu coûteux, la rougeole touche, selon les estimations de l'Organisation mondiale pour la santé (OMS), plus de 30 millions d'enfants dans le monde et provoque près de 777 000 décès chaque année [1], dont plus de la moitié surviennent en Afrique. De toutes les maladies évitables par la vaccination, c'est la rougeole qui tue aujourd'hui encore le plus d'enfants (la rougeole est la cause de 50 à 60 % des décès provoqués par les maladies à prévention vaccinale). L'assemblée générale des Nations Unies consacrée aux enfants a adopté en 2002 une résolution visant à réduire, d'ici 2005, le nombre des décès dus à la rougeole de 50 % par rapport à 1999.

Devant les résultats encourageants obtenus dans le cadre de l'initiative d'éradication de la poliomyélite, les pays membres de la région européenne de l'OMS, dont la France, se sont engagés en 1998 [2] dans une politique d'élimination du virus de la rougeole ainsi que de prévention de la rubéole congénitale et de contrôle des oreillons. Cette politique doit aboutir en 2010 suivant ainsi l'exemple du continent américain [3,4].

Le niveau de couverture vaccinale à atteindre pour interrompre la transmission du virus de la rougeole a été estimé à au moins 95 % avec deux doses [5,6]. Certains pays ont atteint cet objectif et ont ainsi montré la faisabilité d'interrompre la transmission du virus. A titre d'exemple, la Finlande n'enregistre déjà plus de cas autochtone de rougeole depuis 1996 et le taux de couverture vaccinale contre la rougeole, égal à 81 % en 1986, s'est élevé à plus de 96 % dès 1991 avec deux doses [7,8].

Le nombre total de cas déclarés dans la région européenne de l'OMS est passé de 304 184 cas en 1991 à environ 67 759 en 2001, dont plus de 16 000 pour l'Europe de l'Ouest. Cette même année, 22 cas de rougeole étaient notifiés en France, à travers le réseau de médecins sentinelles développé à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm U444), correspondant à une incidence extrapolée de 8 460 cas qui ne sont pas inclus par l'OMS dans le total.

Depuis l'introduction du vaccin contre la rougeole dans le calendrier vaccinal en France, en 1983, l'incidence de la rougeole a considérablement diminué. Cependant, des épisodes récents, notamment en région Provence-Alpes-Côtes d'Azur, ont montré une circulation active du virus dans certains départements français de faible couverture vaccinale. La proportion de sujets réceptifs (susceptibles) à la rougeole dans la population représente un obstacle à l'atteinte des objectifs d'élimination de la rougeole en France. De plus, les modalités de surveillance ne sont plus adaptées à la situation épidémiologique actuelle.

Le Conseil supérieur de l'hygiène publique de France (CSHPPF) a constitué en 2004 un groupe de travail chargé d'élaborer un plan national d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale.

Le présent rapport fait un état des lieux des modalités de surveillance de la rougeole et de la situation épidémiologique actuelle en France, ainsi que dans d'autres pays européens, et présente les éléments et les outils de surveillance qui devront être renforcés ou mis en place dans la perspective d'élimination de la transmission du virus rougeoleux en France.



2. Généralités

2.1. Le virus

La rougeole est une infection aiguë due à un virus ARN de 100-250 nm de diamètre, enveloppé, appartenant au genre *Morbilivirus* de la famille des *Paramyxoviridae*.

2.2. La maladie

La rougeole est une des maladies infectieuses les plus contagieuses. Elle est caractérisée par un réservoir exclusivement humain. La transmission est essentiellement aérienne (gouttelettes de Pflügge) ou par contact direct avec les sécrétions rhino-pharyngées d'une personne infectée. Cette transmission survient principalement à l'intérieur du milieu familial ou au sein de collectivités (crèches, écoles). Il existe une saisonnalité dans les pays tempérés, avec une survenue plus importante des cas en hiver et au printemps.

2.2.1. Caractéristiques

La phase d'incubation, après contage, dure environ 10-12 jours. Elle est suivie d'une phase prodromique de 2 à 4 jours, caractérisée par l'apparition d'une fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ et d'un catarrhe oculo-respiratoire (toux, coryza, conjonctivite). Au cours de cette période, le signe de Koplik (tâches bleutées sur la face interne de la joue en regard des prémolaires) peut être retrouvé et est pathognomonique de la maladie. Son absence n'exclut en rien la rougeole. Les symptômes prodromiques sont suivis d'une éruption maculo-papuleuse généralisée (débutant en général derrière les oreilles et la face et s'étendant progressivement vers le tronc et les extrémités en 3 jours). La durée moyenne entre l'exposition et l'apparition de l'éruption est de 14 jours environ et peut s'étendre entre 7 jours et 18 jours. L'éruption dure 5-6 jours et peut être suivie d'une légère desquamation. Elle disparaît dans le même ordre que celui de son apparition.

La phase de contagiosité démarre globalement avec les prodromes et s'étend jusqu'à 4 jours après le début de l'éruption.

2.2.2. Autres formes cliniques

Des formes atténuées peuvent être observées chez des patients avec une immunité incomplète : patients ayant reçu des immunoglobulines à visée prophylactique après un contage rougeoleux, nourrissons avec une persistance partielle des anticorps maternels, sujets vaccinés (échecs secondaires) [9-11]. Une étude a montré en France, la fréquence des formes subcliniques d'infection par le virus de la rougeole [12].

Le syndrome de rougeole atypique (éruption maculaire, vésiculaire ou pétéchiale associée à de la fièvre, des céphalées, des myalgies, des douleurs abdominales, des signes pulmonaires) a été également décrit chez des personnes exposées au virus sauvage et antérieurement vaccinées, principalement par un vaccin tué (qui n'existe plus) et beaucoup plus rarement un vaccin atténué [13,14].

La rougeole de l'adulte non antérieurement immunisé est caractérisée par une éruption intense, la présence plus fréquente de signes gastro-intestinaux, musculo-articulaires et d'atteinte hépatique. Le risque de complication est plus élevé.

Il existe également des formes malignes avec une évolution précocement fatale, dès l'invasion ou au cours de l'éruption.

Chez l'immunodéprimé, en particulier chez les patients porteurs d'un déficit de l'immunité cellulaire, la rougeole a une expression clinique sévère et prolongée. L'éruption peut être absente. Deux complications doivent être particulièrement redoutées : la pneumonie interstitielle à cellules géantes et l'encéphalite aiguë progressive. L'issue est souvent fatale.

2.2.3. Complications

La rougeole est perçue comme une maladie de l'enfance bénigne. Cependant, la rougeole peut être source de complications graves voire fatales.

Aux USA (données de surveillance 1985-1992), environ 30 % des cas de rougeole notifiés sont suivis de complications précoces ou plus rarement tardives. La plupart de ces complications peuvent être considérées comme bénignes (otites, diarrhées) (<www.cdc.gov/nip/publications/pink/meas.pdf>).

Selon certaines données de surveillance ou des études conduites en Europe ou aux USA, les principales complications sont par ordre de fréquence [15-21] (tableau 1) : la diarrhée (5-13 %), l'otite moyenne aiguë (3-5 %), la pneumonie virale interstitielle compliquée éventuellement d'une surinfection bactérienne (1-7 %), l'encéphalite aiguë post-rougeoleuse survenant le plus souvent 1 à 2 semaines après l'éruption (0,2-0,3 %), la panencéphalite subaiguë sclérosante (PESS), maladie inflammatoire neurodégénérative liée à la persistance du virus, survenant en moyenne 7 ans après l'éruption (0,5-1/10⁵). Il existe également des formes d'encéphalites aiguës retardées, survenant 2 à 6 mois après l'éruption chez des sujets immunodéprimés ou plus rarement chez des sujets sains.

Tableau 1 - Fréquence des complications les plus communes en Europe et aux USA, en fonction des types d'étude [15-21]

	Enquêtes spécifiques	Surveillance en population	Investigations d'épidémies	Dossiers d'hospitalisation	Revue de littérature
Diarrhée	8,8 %	5,5 - 13,0 %		16,2 – 18,6 %	
Otite moyenne aiguë	5,3 %	3,5 - 5,1 %			
Pneumonie		1,2 – 7,7 %		6,5 – 12,1 %	
Encéphalite		0,1 – 0,3 %	1,1 – 2,7 %	2,7 %	
PESS*					0,5 - 1/100 000
Décès		0,03 - 0,5 %		0,97-1,07 %	

* PESS : panencéphalite subaiguë sclérosante

Les complications graves sont plus fréquentes chez les nourrissons et les adultes [22]. Des données récentes collectées en Suisse ont montré que le risque de complications passait de 6,6 % chez les enfants âgés de 1 à 4 ans à 24,3 % chez les adultes [23].

Certaines données de surveillance montrent des proportions de cas hospitalisés autour de 10 %, mais les taux varient en fonction des pays et du contexte, pouvant aller de 6 % à 35 % en situation épidémique [23-25].

La rougeole survenant chez la femme enceinte peut être source de complications de la grossesse (interruptions précoces) et de rougeoles congénitales (enfants présentant des signes de rougeole à la naissance ou dans les 10 premiers jours de vie) [26]. Il n'a jamais été montré que le virus de la rougeole pouvait être la cause de malformations en cours de grossesse.

2.2.4. Létalité

Les causes principales de décès sont la pneumonie chez l'enfant et l'encéphalite chez l'adulte. La malnutrition, en particulier quand il existe une carence en vitamine A et la promiscuité, sont des facteurs augmentant le risque de décès, ainsi que l'âge (enfants de moins de 1 an ou de plus de 10 ans) [27,28]. Dans les pays en voie de développement, la létalité de la rougeole varie entre 3 et 6 %. Elle est bien plus faible dans les pays industrialisés (1 à 2 pour 1 000 aux USA). En Angleterre et au Pays de Galles, des données sur les cas notifiés entre 1971 et 1988 ont montré des létalités de 43/100 000 chez les moins de 1 an, de 10/100 000 chez les enfants de 5-9 ans et de plus de 85/100 000 chez les sujets âgés de 20 ans et plus [29]. La létalité est autour de 1 % pour les cas hospitalisés.

2.3. Les vaccins

2.3.1. Vaccins existants

Plusieurs types de vaccins vivants atténués sont utilisés à l'heure actuelle. En France, la souche Schwarz compose le vaccin monovalent (Rouvax®), et un vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole (Priorix®). La souche Edmonston 749 D est utilisée dans un vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole (ROR Vax®).

2.3.2. Evaluations sérologiques

La réponse à la vaccination du nourrisson augmente au fur et à mesure que les anticorps maternels disparaissent. Cependant, il a été montré que les anticorps maternels induits par la vaccination persistent moins longtemps chez le nouveau-né (titres plus faibles chez la mère) que ceux acquis naturellement au cours de l'ère pré-vaccinale [30]. Ainsi, les taux de séroconversion après une dose de vaccin sont liés, non seulement à l'âge d'administration du vaccin mais également, au niveau de contrôle de la rougeole dans les pays dans lesquels ils sont évalués. Si on considère les études faites dans des populations vaccinées ou portant sur des enfants dont les mères sont nées après l'introduction du vaccin, les taux de séroconversion après une dose sont autour de 75 % pour les enfants vaccinés à 6 mois, 90 % pour les enfants vaccinés à 9 mois, 95 % pour les enfants vaccinés à 12 mois et 98 % pour les enfants vaccinés à 15 mois (tableau 2). Une étude conduite en Turquie, où les mères sont peu vaccinées, montre une réponse immunitaire du nourrisson après une dose à 9 mois plus faible [31].

Tableau 2 - Pourcentages de séroconversion après 1 dose en fonction de l'âge de vaccination (souches Schwarz ou Edmonston)

	6 mois	9 mois	12 mois	15 mois
USA 1996 [30] (mères nées après introduction du vaccin)	-	93 %	98 %	-
USA 1996 [30] (mères nées avant introduction du vaccin)	-	77 %	90 %	-
Turquie 2003 [31]	-	78 %	-	-
Oman 2003 [32]	-	98 %	-	-
Taiwan 1999-2000 [33]	-	77 %	94 %	98 %
Canada 1995 [34]	71-76 % (mères vaccinées)	-	-	97 %

La durée de l'immunité est longue après une dose de vaccin antirougeoleux puisqu'on estime que 85 % des personnes vaccinées possèdent des anticorps 8 à 16 ans après la vaccination [35]. Même si quelques études ont été conduites dans des communautés isolées, on peut supposer que dans la plupart, l'exposition au virus sauvage a certainement produit un effet de rappel.

Parmi les enfants qui n'ont pas répondu à l'injection d'une première dose de vaccin contre la rougeole, 80 à 94 % d'entre eux vont acquérir une immunité spécifique après une seconde dose [32;36].

Le pouvoir protecteur réel, tel que les enquêtes épidémiologiques peuvent le mesurer à l'occasion de phénomènes épidémiques, est proche de 95 %, pour des enfants vaccinés plusieurs années auparavant.

2.4. Techniques de confirmation biologique

2.4.1. La sérologie

Comme pour d'autres maladies infectieuses à prévention vaccinale, le diagnostic sérologique de la maladie ne doit se faire qu'en l'absence de vaccination récente contre la maladie.

Les anticorps IgM spécifiques de la rougeole apparaissent à peu près au moment de l'apparition de l'éruption et peuvent être détectés jusqu'à 60 jours plus tard. Un seul prélèvement sanguin pour détection d'IgM est généralement suffisant, s'il est réalisé entre 3 et 28 jours, après le début de l'éruption [37]. Plus l'intervalle entre le début de la maladie et le prélèvement sanguin augmente, plus le taux de détection des IgM dans le sérum diminue [38]. Les anticorps IgG spécifiques de la rougeole apparaissent à peu près en même temps que les IgM. Le diagnostic sérologique de la rougeole repose ainsi sur la

présence d'IgM spécifiques et/ou sur la séroconversion ou l'ascension (multiplication par 4 des titres) des IgG entre la phase aiguë (sérum prélevé dans les 7 jours qui suivent le début de l'éruption) et la phase de convalescence (sérum prélevé 10 à 20 jours après le premier).

Les sensibilités et spécificités des tests Elisa utilisés par les laboratoires pour la détection des IgM varient en fonction des kits utilisés. Les tests les plus fiables sont des tests utilisant la capture Elisa et sont recommandés par l'OMS. Ils ont une sensibilité de 91,8 % et une spécificité de 98,2 % [39].

Des résultats encourageants sur la détection d'IgM anti-rougeoleuses, à partir d'un prélèvement de sang recueilli sur papier filtre puis séché, ont été récemment publiés et montrent une bonne corrélation avec les résultats obtenus sur prélèvements de sérums [40;41]. Les sensibilité et spécificité de cette technique ont été évaluées respectivement à 100 % et 97 % par rapport aux résultats obtenus sur des prélèvements sériques.

2.4.2. La culture

Le virus peut être isolé au niveau de la gorge, de l'urine, des lymphocytes du sang périphérique au cours des phases prodromiques et éruptives. Son excrétion décline ensuite rapidement. Le moment optimal pour un prélèvement de gorge ou un écouvillonnage naso-pharyngé est au cours des 4 premiers jours qui suivent le début de l'éruption. Pour un isolement à partir des urines, le prélèvement doit être idéalement obtenu dans les 7 jours qui suivent le début de l'éruption. La virémie par contre disparaît dans les 2-3 jours après le début de l'éruption parallèlement à l'apparition des anticorps.

La possession d'un isolat de virus de rougeole permet une analyse génétique et ainsi une comparaison temporo-spatiale avec d'autres souches permettant d'identifier l'origine d'une transmission et en décrire son historique. Une nomenclature relative à la description des virus rougeoleux sauvages a été publiée par l'OMS [42;43]. Les techniques de séquençage sont cependant longues et coûteuses et donc réservées à des laboratoires très spécialisés.

2.4.3. La PCR (Polymerase Chain Reaction)

Des techniques de PCR par reverse-transcriptase (RT-PCR) sont actuellement standardisées et permettent de poser un diagnostic à partir d'échantillons de sang, de salive, d'urine et de frottis de gorge. Les Hollandais ont récemment montré que l'ARN viral est détecté dans la salive, sur frottis de gorge et dans les urines, de 5 jours avant le début de l'éruption jusqu'à 12 jours après.

La technique de la "nested PCR" ajoute une seconde étape d'amplification permettant d'augmenter la sensibilité. Les sensibilités de la real-time et de la nested RT-PCR sur des prélèvements de gorge ont été évaluées respectivement à 91 % et 93 % [44].

La détection simultanée d'IgM spécifiques et d'ARN viral dans la salive a confirmé 93 % des 42 cas symptomatiques survenus dans le cadre d'une épidémie en Hollande en 1999-2000 [44,45]. L'intérêt du diagnostic PCR à partir d'un échantillon de salive a été récemment évalué. Les facteurs influençant la performance de la PCR sont liés à la démarche technique (recherche d'IgM préalablement réalisée ou non sur le même échantillon) et au délai entre le prélèvement et le début des symptômes [46].

Il a été montré que l'ARN viral était détectable à partir d'échantillon de sang recueilli sur papier buvard et qu'il le restait plusieurs semaines lorsque le spécimen était conservé à température ambiante. Les sensibilité et spécificité du diagnostic de rougeole basé sur la combinaison RT-PCR et détection d'IgM à partir du papier buvard ont été évaluées à 99 % et à 96 % [40].

2.4.4. La détection d'IgM salivaires

Le diagnostic de rougeole à partir d'un prélèvement de salive, tout comme la sérologie, doit se faire en l'absence de vaccination récente contre la maladie. La première génération de tests reposait sur une technique radio-immunologique. Le diagnostic repose actuellement sur une technique immuno-enzymatique. Il s'agit de tests réalisés à partir d'un échantillon de salive qu'on peut prélever à l'aide d'un écouvillon que l'on passe le long de la gencive (prélèvement non invasif). Les IgM sont présentes dans la salive à peu près en même temps que dans le sang. Une étude anglaise, comparant les résultats de détection d'IgM dans le sérum et dans la salive, a estimé la sensibilité du test salivaire radio-immunologique à 92 %, si le prélèvement est effectué dans 7 premiers jours de la maladie et de 100 % si le prélèvement est effectué entre la 1^{ère} et la 6^{ème} semaine qui suit le début de la maladie et sa spécificité à 98 % [38,47].

Plus récemment, les performances d'un test IgM immunocapture Elisa ont été évaluées. La sensibilité du test, en comparaison avec un test sérologique IgM capture Elisa, est de 91 % et sa spécificité de 95 % [48]. Samuel D *et al.* ont évalué la sensibilité et la spécificité d'un autre test IgM immunocapture Elisa sur salive sur un nombre limité de paires de sérum/salive et les ont trouvés égales à 100 % et 100 % respectivement [49]. Une équipe a montré que, sur le terrain et dans un contexte d'investigation d'épidémie, sa sensibilité comparée à la détection d'IgM dans le sérum, était de 71 % à 0-5 jours du début de l'éruption et de 91 % à 6-8 jours [50].



3. Justification pour l'élimination de la rougeole en Europe

3.1. Contexte

L'éradication de la rougeole a pour objectif la disparition complète du virus à l'échelle planétaire.

Son élimination d'une zone géographique correspond à la situation où la transmission autochtone du virus rougeoleux dans cette zone a disparu et où l'extension secondaire liée à l'importation d'un cas serait contrôlée naturellement, sans intervention particulière. Compte tenu de la grande contagiosité de la maladie, il faut un niveau de protection de la population d'au moins 95 % pour atteindre cet objectif [5,6].

De par certaines caractéristiques, la rougeole se place parmi les maladies éradicables : stabilité du virus, réservoir strictement humain, absence de portage, disponibilité de vaccins efficaces.

Dans les pays développés, le nombre de décès et de complications associé à la rougeole a considérablement baissé au cours de la première moitié du 20^e siècle, principalement du fait de l'amélioration du statut nutritionnel des enfants et plus tardivement des vaccins.

Cependant, avant l'introduction de la vaccination, la rougeole était un véritable fléau et en France, plusieurs dizaines de cas d'encéphalites aiguës rougeoleuses ainsi que plusieurs dizaines de décès liés à des complications de la rougeole survenaient chaque année. Depuis 1996, le nombre annuel de décès liés à la rougeole est autour de 5.

La quasi-totalité des pays de la région européenne de l'OMS ont mis en place des programmes de lutte contre la rougeole. Il existe cependant de nombreux obstacles à l'éradication du virus, non seulement liés à la maladie elle-même mais aussi d'ordre économique, politique et social et des disparités sont observées entre les différentes parties de la région.

Malgré les efforts soutenus de promotion de la vaccination, la maladie entraîne des dépenses de santé non négligeables. Le coût moyen par cas de rougeole a été récemment estimé entre 182 et 417 dollars (USD) dans onze pays industrialisés (Canada et 10 pays d'Europe occidentale), se situant en France à environ 230 USD [51] et l'évaluation économique en termes de coût-efficacité ou de coût-bénéfice de différents programmes de vaccination montre l'intérêt de la politique vaccinale. Une étude portant sur le Canada et six pays européens et basée sur l'hypothèse de l'éradication de la maladie entre 2010 et 2020, estime que le total des dépenses liées à la rougeole qui seraient évitées entre la date d'éradication et l'année 2100, iraient de 10 à 600 millions d'USD pour l'ensemble de ces pays, en fonction de la stratégie vaccinale post-éradication utilisée [52].

De plus, l'élimination de la transmission du virus dans les populations les plus favorisées devrait, à l'exemple de la poliomyélite, contribuer à favoriser les initiatives visant à promouvoir l'utilisation du vaccin antirougeoleux dans les pays et populations plus vulnérables et ainsi contribuer à une meilleure équité entre pays industrialisés et pays en développement.

3.2. Bases théoriques pour une stratégie d'élimination de la rougeole

3.2.1. Epidémiologie de la rougeole à l'ère pré-vaccinale

Les variables clefs qui permettent de comprendre la dynamique d'une maladie infectieuse au sein d'une population sont principalement représentées par la proportion de sujets susceptibles à l'infection, la force de l'infection (probabilité de contracter l'infection pour des populations susceptibles), le taux de reproduction de base de la maladie R_0 (nombre moyen attendu de cas secondaires à partir d'un individu infecté dans une population entièrement susceptible) et le taux de reproduction effectif R (nombre moyen attendu de cas secondaires à partir d'un individu infecté dans une population constituée d'individus susceptibles et immuns).

Avant la vaccination, des estimations faites à partir de données de notification ou de séroprévalence [53,54] ont permis de décrire le profil épidémiologique de la rougeole en Europe :

- survenue des cas par cycles épidémiques avec des périodes interépidémiques courtes (cycles bi-annuels décrits au Royaume-Uni) ;
- proportion de sujets immuns au sein de la population supérieure à 90 % à partir de l'âge de 10 ans (entre 80 et 95 % en fonction des pays et du types de données) signifiant qu'à 10 ans, la très grande majorité des individus apparaissait comme avoir eu un antécédent d'infection par le virus de la rougeole ;
- probabilité de contracter l'infection, pour des sujets susceptibles, maximale au cours de la petite enfance (estimations de la force d'infection de la rougeole par groupes d'âges, par personne et par année : 0,12 chez ≤ 1 an ; 0,28 pour 2-4 ans ; 0,40 pour 5-10 ans ; 0,20 chez 11-17 ans et 0,10 chez 18 ans et +) ;
- taux de reproduction de base R_0 situé entre 10 et 20, ce qui témoigne de la grande contagiosité de l'infection.

3.2.2. Impact de la vaccination sur le profil épidémiologique de la rougeole

Effets directs de la vaccination

La protection conférée à un individu par un vaccin est dépendante de deux facteurs : l'efficacité vaccinale et la durée de l'immunité conférée par ce vaccin.

L'efficacité vaccinale mesurée par des approches épidémiologiques est estimée, dans les pays industrialisés entre 90 et 95 % [55].

Il existe cependant de nombreux déterminants et facteurs de la réponse à la vaccination :

- liés à l'hôte (âge, présence d'anticorps maternels, état de santé, état nutritionnel) ;
- liés aux vaccins (souches, dose vaccinale, conditions et voies d'administration, ancienneté de la vaccination).

Effets indirects de la vaccination

L'introduction de la vaccination dans les pays où des taux de couverture vaccinale relativement élevés chez les jeunes enfants ont pu être atteints et maintenus, a conduit à une baisse de la circulation du virus de la rougeole.

Le ralentissement de la circulation du virus abaisse la probabilité pour les sujets susceptibles de rencontrer le virus entraînant une réduction du taux d'immunisation « naturelle » des enfants non vaccinés. Ainsi, des cohortes d'enfants qui n'ont pas été vaccinés au cours des années précédentes ou qui n'ont pas répondu à cette vaccination (5 à 10 % des vaccinés) peuvent atteindre un âge avancé sans rencontrer le virus et donc ne pas contracter la maladie. L'élévation de la couverture vaccinale entraîne ainsi, une augmentation de l'âge moyen de survenue de la maladie. De plus, une baisse de la durée de protection induite par la vaccination est à craindre, en l'absence de rappels naturels par baisse de l'effet d'exposition des personnes vaccinées au virus sauvage.

La période caractérisée par la formation progressive de poches de sujets non immuns sources de foyers épidémiques alors que la baisse des cas fait croire à une maladie en voie d'élimination est appelée « lune de miel ».

Les conséquences de l'élévation de la couverture vaccinale sont donc une réduction globale de l'incidence de la maladie, un déplacement de l'âge moyen de survenue des cas vers des tranches d'âges plus élevées et un allongement des périodes interépidémiques.

L'estimation d'un seuil d'immunité de groupe, défini comme la proportion minimale de sujets immuns qui empêche la survenue d'une épidémie dans une population, permet d'évaluer la valeur critique de la couverture vaccinale pour éliminer un agent infectieux. Pour la rougeole, le niveau de couverture vaccinale requis pour atteindre le niveau d'immunité de groupe et éliminer le virus a été estimé proche de 96 %. Cette estimation a été réalisée à partir de données collectées en Angleterre et au Pays de Galles, avant l'introduction des vaccinations de masse, en faisant l'hypothèse que la proportion de sujets susceptibles ne variait pas dans le temps et que le vaccin était efficace à 100 % [5].

Quand ce niveau d'immunité de groupe est atteint, et que la répartition des sujets susceptibles est homogène dans la population, l'introduction du virus ne donne pas lieu à une reprise de la transmission.

3.2.3. Introduction d'une deuxième dose de vaccin antirougeoleux dans le calendrier vaccinal

Compte tenu des données d'efficacité vaccinale, le niveau d'immunité de groupe ne peut être atteint après une dose, même avec un taux de couverture de 100 %. Une épidémie survenue en Alaska [56] a illustré le fait que des épidémies surviennent dans des populations à haute couverture vaccinale. C'est pourquoi, afin d'atteindre l'objectif d'élimination, différents pays ont introduit une seconde dose dans leur calendrier vaccinal pour permettre le rattrapage des échecs vaccinaux après la première dose (5-10 % environ).

Ainsi, le contrôle de la maladie repose actuellement, dans les pays industrialisés, sur des programmes de vaccination impliquant l'administration d'une dose de vaccin (en général autour de 12-15 mois) et l'administration d'une deuxième dose (entre 4 et 6 ans ou vers 11-13 ans).

D'autres mesures, autres que l'introduction d'une seconde dose, sont parfois associées comme la réalisation de campagnes de masses ciblées. Les campagnes de vaccination sont nécessaires quand il persiste des cohortes de sujets susceptibles plus âgées que l'âge d'administration de la 2nde dose de vaccin (campagnes de rattrapage, campagnes ciblées sur des communautés ou des zones géographiques insuffisamment protégées).

La Finlande, grâce à une couverture vaccinale de 97-98 % pour 2 doses depuis plus de 10 ans, a atteint l'objectif d'élimination de la rougeole.

3.3. Expérience des Amériques et des Caraïbes

La description de l'expérience d'autres pays, notamment ceux de la région des Amériques, illustre la faisabilité d'atteindre l'élimination de la transmission de virus autochtone dans une région donnée.

3.3.1. Etats-Unis

Avant 1963, environ 500 000 cas et 500 décès était rapportés chaque année, avec des cycles épidémiques de 2-3 ans. L'incidence a fortement diminué (de plus de 98 %) après l'introduction de la vaccination à cette date. En 1983, seuls 1 497 cas étaient notifiés. Entre 1980 et 1988, les enfants scolarisés représentaient la part la plus importante des cas. Une seconde dose de vaccin a été introduite en 1985. Cependant, entre 1988 et 1991, les Etats-Unis ont connu une résurgence majeure de la rougeole (plus de 55 000 cas et 123 décès au total) dont 45 % d'enfants de moins de 5 ans. La raison principale de cette résurgence était une couverture vaccinale insuffisante, inférieure à 50 % dans certaines zones géographiques. La couverture vaccinale de la 1^{ère} dose à deux ans est passée de 70 % en 1990 à 91 % en 1997. Depuis 1993, des épidémies sont survenues dans des communautés réfractaires à la vaccination et étaient secondaires à l'importation de virus de l'extérieur des Etats-Unis. Deux épisodes épidémiques (une épidémie est définie comme étant la survenue d'au moins 3 cas liés) ont été décrits en 2002 (importation confirmée pour un épisode). Au cours des huit premiers mois de l'année 2003, un total de 39 cas confirmés de rougeole a été notifié au National Immunization Program des Centers for Disease Control and Prevention (CDC). L'origine d'importation a été confirmée pour 66 % d'entre eux (15 cas importés, 11 cas liés à une importation). En mars 2004, le CDC décrivait l'importation d'un cas de rougeole dans l'Iowa suite au voyage d'un groupe d'étudiants en Inde [58].

3.3.2. Région de l'Organisation panaméricaine de la santé (hors Etats-Unis et Canada)

Entre 1990 et 2001, le nombre de cas de rougeole notifiés dans la région de l'Organisation panaméricaine de la santé (OPS) est passé de 250 000 à 537. Les dernières épidémies sont survenues en 1997, touchant initialement le Brésil (plus de 50 000 cas) puis l'Argentine et la Bolivie. En Janvier 2003, aucun cas de transmission de virus autochtone n'était notifié à la OPS pour la région des Amériques depuis novembre 2002, date de survenue des derniers cas au Venezuela et en Colombie.

Le succès de l'élimination repose principalement sur :

- Une stratégie de vaccination en trois parties : une campagne de masse nationale de « rattrapage » ciblant tous les enfants âgés de 9 mois à 14 ans (95 % des pays de la région ont conduit ces campagnes entre 1989 et 1995) ; une vaccination systématique « de maintien » des enfants de 12 mois et des campagnes nationales « de suivi » tous les 4 ans, ciblant les nouvelles cohortes de nouveaux-nés (enfants âgés de 1 à 4 ans) indépendamment du statut vaccinal (rattrapage 1^{ère} dose

et administration d'une seconde dose). En 2001, pour 38 pays de la région, la couverture vaccinale de routine était <85 % pour 4 d'entre eux (El Salvador, Guatemala, Surinam et Haïti), entre 85 et 90 % pour 8 d'entre eux et >90 % pour 26 d'entre eux.

- Une surveillance active renforcée afin de détecter les cas importés et les flambées. Parmi les composantes de cette surveillance, existe l'accès à un réseau de laboratoires, mis en place en 1995, permettant une confirmation sérologique des cas suspects. Ce réseau s'appuie sur l'expérience du réseau de laboratoires de la poliomyélite et a intégré récemment le diagnostic de rubéole dans le cadre de l'objectif d'élimination des deux maladies dans la région. Le système de surveillance mis en place par différents pays des Caraïbes, dès 1991, repose sur un réseau de notification des cas suspects incluant les services de santé, les praticiens du secteur privé, les hôpitaux et les laboratoires [59].

Trois départements français d'Outre-Mer (DOM) appartiennent à la région OPS. La Guyane qui était à ce jour restée en dehors du programme d'élimination de l'OPS a récemment conduit une évaluation de la situation épidémiologique et vaccinale de la rougeole (enquête menée par la Direction de la santé et du développement social de Guyane avec le soutien de la Cellule interrégionale d'épidémiologie (Cire) Antilles-Guyane, le Caribbean Epidemiology Center et l'OPS [60]). Aucune circulation du virus n'a été mise en évidence début 2003. Par contre, des taux de couverture vaccinale très faibles ont été observés dans plusieurs secteurs géographiques du département pointant la nécessité d'adapter les stratégies vaccinales aux objectifs du programme. Un programme élargi de vaccination (PEV) devrait être mis en place. Il sera accompagné d'un renforcement de la surveillance des maladies cibles prenant en compte les systèmes existant en métropole ainsi que les objectifs du PEV régional dans les Amériques, piloté par l'OPS, comportant notamment l'élimination de la rougeole et de la rubéole.

3.4. Définitions de cas et intérêt de la confirmation biologique dans la surveillance

Le rôle du laboratoire est primordial dans la surveillance de la maladie et dans la mise en évidence de la transmission du virus. Les principales activités de laboratoire concernent la confirmation des flambées et des cas sporadiques, ainsi que l'identification des souches et leurs caractéristiques génétiques. Les tests diagnostiques, immunologiques mais aussi génomiques comme la PCR représentent également un intérêt dans la confirmation de formes cliniques atténuées survenant chez les personnes antérieurement vaccinées contre la rougeole.

3.4.1. Expérience du Royaume-Uni

La surveillance de la rougeole au Royaume-Uni s'est renforcée en 1994, année de réalisation d'une campagne de vaccination de masse contre la rougeole et la rubéole, par un programme de confirmation biologique des cas sur prélèvements salivaires.

Lors du signalement d'un cas suspect au responsable des maladies transmissibles d'un district sanitaire, ce dernier envoie au médecin déclarant un kit lui permettant de réaliser un prélèvement salivaire (entre la 1^{ère} et la 6^{ème} semaine après le début de la maladie). Les spécimens sont alors envoyés par voie postale au laboratoire (enteric and respiratory virus laboratory) du PHLS (Public Health Laboratory Service, Health Protection Agency) où la détection des IgM spécifiques antirougeoleuses est réalisée.

Dans le cadre de l'évaluation de la campagne de masse, l'équipe anglaise a montré que, si la surveillance n'avait reposé que sur la clinique, il y aurait eu une sous-estimation de l'impact de cette campagne [61].

Une définition de cas présente dans l'idéal, une bonne sensibilité (capacité à détecter une forte proportion de vrais cas) et une bonne spécificité (capacité à limiter la proportion de cas qui n'en seraient pas). Les estimations des sensibilités et spécificités de différentes définitions cliniques pour la détection de la rougeole ont été estimées à partir des cas confirmés par détection d'IgM salivaires (tableau 3). On voit ainsi que l'utilisation d'une définition de cas basée sur des critères essentiellement cliniques (fièvre, éruption, catarrhe oculo-nasal) est assez sensible mais peu spécifique. La notion d'éruption prolongée (plus de 3 jours) augmente la spécificité (qui reste cependant inférieure à 50 %) et abaisse légèrement la sensibilité.

Tableau 3 - Evaluation de la sensibilité et de la spécificité des définitions de cas pour la détection des cas de rougeole dans le cadre du programme de surveillance renforcée en Angleterre et Pays de Galles [61]

Classification des cas		Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]
Cas suspect	Fièvre + éruption	97 % [92-99]	16 % [15-17]
Cas probable (définition de cas OMS)	Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ + éruption maculo-papuleuse + (toux ou coryza ou conjonctivite)	94 % [89-98]	28 % [26-29]
Cas probable (définition de cas CDC* et Canada)	Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ + éruption maculo-papuleuse généralisée ≥ 3 jours + (toux ou coryza ou conjonctivite)	86 % [78-92]	41 % [39-43]

* Centers for Disease Control and Prevention

Au cours des années 1994-1995, un total de 7 574 cas suspects de rougeole ont été notifiés dont 3 442 (45,4 %) ont bénéficié d'un prélèvement salivaire pour recherche d'IgM spécifiques. Sur les 152 cas présentant des IgM positives, 26 correspondaient à une vaccination récente et seuls 126 (soit 3,7 %) des 3 442 étaient des cas de rougeole biologiquement confirmés. La proportion de cas confirmés biologiquement parmi ceux ayant bénéficié d'un prélèvement, était différente selon l'âge (23,5 % pour les 10-14 ans, 9 % pour les ≥ 15 ans, 3 % pour les 5-9 ans et moins de 2 % pour les moins de 4 ans) [61]. En 2001, le nombre de cas suspects notifiés était tombé à 2 307 [62].

3.4.2. Expérience de l'Australie

Suite à une étude conduite entre 1990 et 1993, les autorités australiennes ont adopté une définition de cas clinique qui se révélait aussi sensible et plus spécifique que la définition des CDC (tableau 3).

Cette nouvelle définition clinique de la rougeole associe une éruption morbilliforme, une toux et une fièvre présente au 1^{er} jour de l'éruption [63]. Un programme de surveillance renforcée de la rougeole a démarré en 1997 et vise à confirmer systématiquement les cas notifiés par la recherche d'IgM spécifiques. L'évaluation en situation interépidémique de la définition de cas clinique adoptée a montré que cette définition a une plus grande utilité dans la classification finale des cas que dans la notification des cas suspects (tableau 4) [64].

Tableau 4 - Utilité de la définition d'un cas suspect de rougeole associant une éruption, une toux et une fièvre en Australie [64]

	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]
Détection de tous les cas	61 % [36-81]	66 % [58-72]
Détection des cas sans lien épidémiologique	40 % [13-72]	66 % [58-72]

3.4.3. Valeurs prédictives d'une définition de cas clinique

Des études ont montré le rôle des virus autres que celui de la rougeole (roséole, HHV-6, rubéole, parvovirus B19, dengue...) dans les éruptions dites « morbilliformes » et notamment lorsqu'elles associent une éruption à de la fièvre et à la présence d'une toux, d'une rhinite ou d'une conjonctivite [65].

On sait que plus l'incidence d'une maladie diminue dans une population, plus la contribution de cette maladie dans les formes cliniques qui peuvent faire évoquer son diagnostic diminue (et plus la contribution des autres diagnostics possibles s'élève). Ceci a pour conséquence de diminuer la valeur prédictive positive (VPP) d'un diagnostic clinique pour identifier cette maladie et, dans le cadre d'un système de déclaration de rougeole qui ne repose que sur des critères cliniques, les médecins voyant et reconnaissant des cas suspects de rougeole, notifient d'autant plus de « faux cas » sans que leur compétence ne puisse être remise en cause. Les observations faites en Angleterre et au Pays de Galles le montrent : en 1994, avant la campagne, 12 287 cas suspects de rougeole étaient notifiés et 38 % des cas testés (n=263) étaient confirmés biologiquement alors qu'en 2001, seulement 3 % des cas testés (n=1 883) correspondaient à des cas de rougeole confirmés.

Afin de mieux illustrer la baisse de la VPP d'un diagnostic clinique associée à la baisse du nombre de cas, nous avons effectué des calculs théoriques pour la rougeole. Ainsi, la VPP de la définition clinique

associant « éruption maculo-papuleuse + fièvre + toux ou coryza ou conjonctivite » (sensibilité = 94 %, spécificité = 28 %) a été calculée en tenant compte de différents niveaux de prévalence de vrais cas parmi les éruptions morbilliformes.

Alors que la VPP du diagnostic clinique n'est que de 57 % quand la prévalence est de 50 %, elle tombe à 4 % lorsque la prévalence est de 3 %, ce qui revient à dire que dans cette situation, 96 % des cas qui seraient notifiés à partir de la définition clinique ne seraient pas des cas de rougeole (tableau 5).

Ainsi, pour augmenter la spécificité de la notification, il est important d'associer à la détection des cas cliniques, une investigation biologique visant à confirmer les cas. La VPP du diagnostic clinique suivi par une recherche d'IgM spécifiques dans le sérum (Se : 92 %, Sp : 98 %) ou dans la salive (Se : 91 %, Sp : 95 %) est donc beaucoup plus élevée que celle de la définition clinique simple, à niveau de prévalence égal. Cette VPP diminuera également avec la baisse du nombre de cas de rougeole pour tendre vers 0 % lorsque le virus de la rougeole aura été éliminé (toutes les éruptions dites morbilliformes seront dues à d'autres étiologies) (tableau 5).

On montre donc qu'en phase de « pré-élimination » de la rougeole, la confirmation biologique des cas par les laboratoires apparaît comme une composante primordiale de la surveillance et représente le seul moyen pour suivre les progrès vers l'élimination et pour être en mesure, une fois l'élimination de la maladie atteinte, de certifier cette élimination.

Tableau 5 - Calculs théoriques des VPP d'une définition de cas clinique et apport de la confirmation biologique pour la détection de la rougeole en fonction de la prévalence des rougeoles vraies parmi les éruptions morbilliformes

	Valeur prédictive positive
Prévalence de la rougeole = 50 %	
Cas clinique : éruption maculo-papuleuse + fièvre + (toux ou coryza ou conjonctivite)	57 %
Cas clinique + IgM positive salive	96 %
Cas clinique + IgM positive sérum	98 %
Prévalence de la rougeole = 10 %	
Cas clinique : éruption maculo-papuleuse + fièvre + (toux ou coryza ou conjonctivite)	13 %
Cas clinique + IgM positive salive	73 %
Cas clinique + IgM positive sérum	87 %
Prévalence de la rougeole = 3 %	
Cas clinique : éruption maculo-papuleuse + fièvre + (toux ou coryza ou conjonctivite)	4 %
Cas clinique + IgM positive salive	42 %
Cas clinique + IgM positive sérum	65 %



4. Modalités du programme de lutte contre la rougeole en France

4.1. Le programme de vaccination

Le vaccin a été mis sur le marché en France en 1966 et introduit dans le calendrier vaccinal en 1983, à l'âge de 12-15 mois en association avec la vaccination rubéole. Trois ans plus tard, la vaccination contre les oreillons y était associée (vaccin triple).

La seconde dose a été introduite dans le calendrier vaccinal en 1996 et recommandée à 11-13 ans. Le choix de 11-13 ans était basé sur l'existence d'une vaccination contre la rubéole et les oreillons à cet âge et la proportion importante de pré-adolescents susceptibles. Des travaux de modélisation des données françaises ont confirmé la nécessité d'une stratégie de vaccination à deux doses avec des niveaux élevés de couverture à atteindre pour la première et la seconde dose ($\geq 95\%$) afin de contrôler la maladie de façon effective. Cependant, l'administration plus précoce de la seconde dose, d'après le modèle, toujours avec des couvertures vaccinales proches du seuil d'immunité de groupe, permettait une interruption de la circulation du virus à long terme [57]. Ainsi, dès 1997, l'âge de la deuxième dose de vaccin antirougeoleux a été avancé et recommandé entre 3 et 6 ans.

L'efficacité du vaccin antirougeoleux a été estimée en France à 95 % lors d'une investigation en milieu scolaire en 1989 [66].

4.1.1. Recommandations actuelles du calendrier vaccinal contre la rougeole

Le Comité technique des vaccinations (CTV) après validation par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPPF) recommande une 1^{ère} dose du vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole à l'âge de 12-15 mois et une 2^{ème} dose du vaccin entre 3-6 ans afin que tous les enfants âgés de 1 à 6 ans reçoivent deux doses de vaccin contre la rougeole.

Les nourrissons vivant en collectivités doivent recevoir la 1^{ère} dose de vaccin contre la rougeole à 9 mois suivie d'une revaccination avec le vaccin triple 6 mois plus tard.

Les enfants âgés de plus de 6 ans doivent avoir été vaccinés au moins une fois contre la rougeole. Dans le cas contraire, un rattrapage avec une dose vaccin triple est recommandé entre l'âge de 11 et 13 ans mais peut être proposé plus tôt.

4.1.2. Evolution du calendrier vaccinal contre la rougeole

L'évolution du calendrier vaccinal est une des mesures envisagées par le groupe de travail chargé du plan national d'élimination de la rougeole afin d'améliorer le niveau de couverture vaccinale en France. Les recommandations prendront en compte les niveaux de réceptivité au virus rougeoleux des populations en fonction de l'âge, les dernières données de couverture vaccinale, les connaissances récentes sur l'immunité induite par le vaccin triple, ainsi que des objectifs liés aux autres valences oreillons et rubéole.

Elles pourraient viser notamment : 1) l'avancement de l'âge de la seconde dose ; 2) l'extension de la recommandation de deux doses de vaccin triple au-delà de l'âge de 6 ans ; 3) la recommandation de vacciner avec une dose au-delà de l'âge de 13 ans ; 4) la vaccination ciblée d'adultes considérés à risque.

4.2. La surveillance des cas de rougeole et des populations susceptibles en France

4.2.1. Surveillance de la morbidité et de la mortalité

La rougeole a été une maladie à déclaration obligatoire de 1945 à 1986. L'Institut national d'hygiène puis l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) assuraient la surveillance des cas. Entre 1945 et 1965, avant l'introduction de la vaccination, le nombre de cas déclarés a régulièrement baissé. En réalité, la maladie était très fréquente et les déclarations non faites. A titre d'exemple, 13 225 cas étaient déclarés en 1960 et 1 244 en 1980 alors qu'une enquête réalisée en 1980 estimait l'incidence autour de 484 000 cas [communication personnelle N. Guérin]. Compte tenu de la grande fréquence de la maladie, la grande majorité des déclarations n'était pas faite et de ce fait, la rougeole a été exclue de la liste des maladies à déclaration obligatoire en 1986.

Surveillance des cas cliniques par le réseau Sentinelles

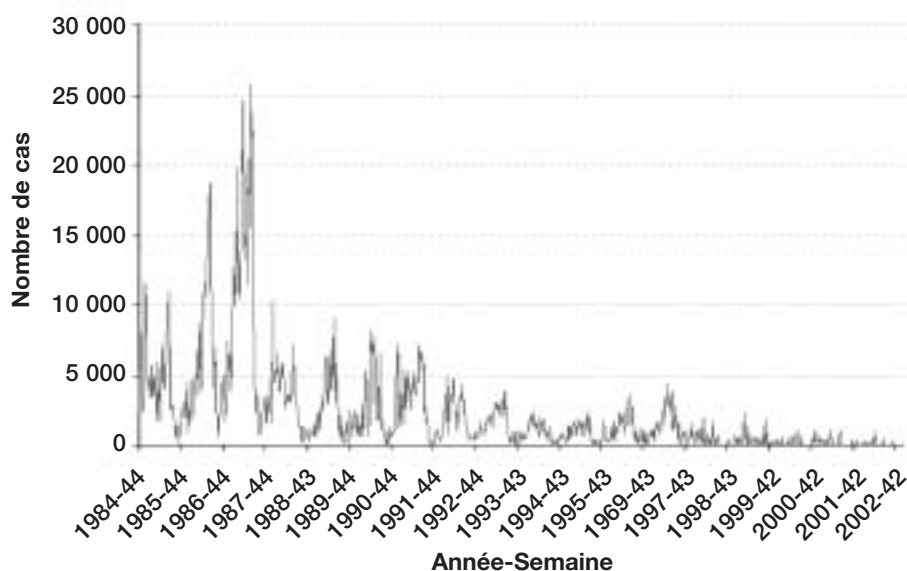
Depuis que la rougeole n'est plus une maladie à déclaration obligatoire, elle est surveillée par le réseau Sentinelles, créé par l'Inserm U444 en 1985. Le réseau Sentinelles est la seule source de données nationales de morbidité.

Chaque semaine, environ 300 médecins généralistes libéraux bénévoles déclarent le nombre de cas de rougeole vus en consultation. Les incidences hebdomadaires de la rougeole, comme les autres maladies infectieuses surveillées par le réseau Sentinelles, sont estimées en tenant compte des fluctuations de participations des médecins généralistes et en effectuant un redressement départemental de l'échantillon en fonction du nombre de médecins généralistes recensés par la Caisse nationale d'assurance maladie (Cnam) dans chaque département.

L'incidence nationale extrapolée à partir des données est passée de plus de 300 000 cas par an en 1986 à 10 500 cas en 2003 correspondant à un taux d'incidence de 16 cas pour 100 000 (figure 1). Les deux dernières grandes épidémies nationales ont sévi en France en 1986 et 1987 avec des taux d'incidence annuelle de 580 et 890 cas pour 100 000 habitants respectivement [67]. L'examen des données de participation des médecins du réseau et les tendances des autres maladies surveillées dans ce cadre, confirment qu'il s'agit d'une réelle diminution de l'incidence de la rougeole en France. La proportion de sujets vaccinés, reflet à efficacité vaccinale constante de la couverture vaccinale, est passée de 26 % en 1995 à 50 % en 2002.

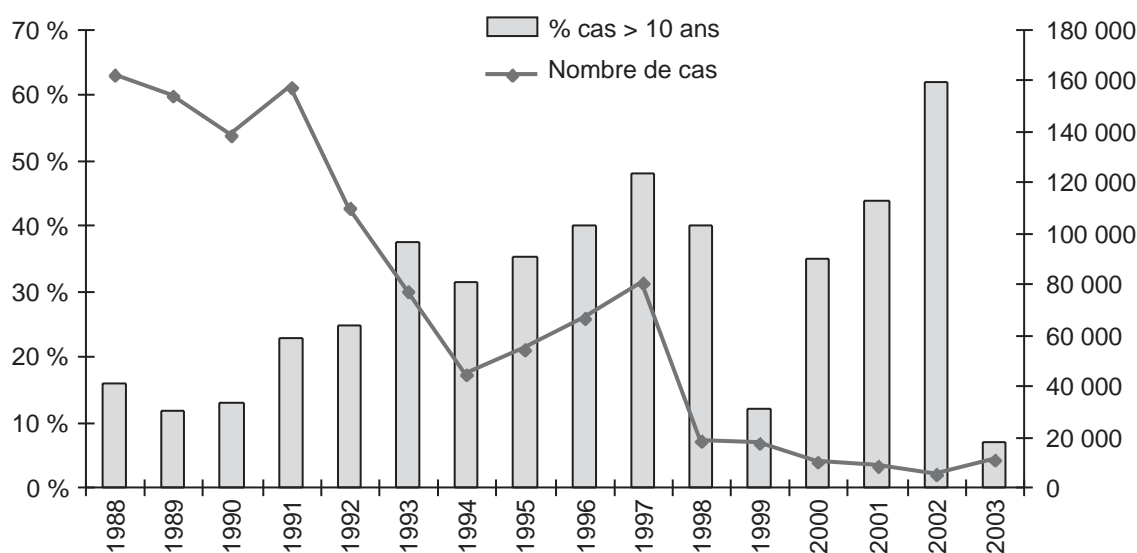
Figure 1 - Incidence mensuelle de la rougeole de janvier 1985 à décembre 2002

Les estimations sont obtenues par un modèle de régression périodique appliqué aux observations passées, représentées selon le modèle du « serpent de Serfling » (source : réseau Sentinelles, Inserm U444).



Parallèlement, le réseau Sentinelles a observé une augmentation de l'âge des cas. La proportion des patients âgés de plus de 10 ans est passée de 13 % en 1985 à 62 % en 2002 (figure 2).

Figure 2 - Evolution de l'incidence de la rougeole et de la proportion de cas âgés de 10 ans et plus (source : réseau Sentinelles - Inserm U444, 1998-2003)



Surveillance des complications

Jusqu'en 1996, la surveillance des complications encéphalitiques était assurée à travers le réseau Rénaroug, coordonné par le Réseau national de santé publique. Ce réseau était constitué d'une trentaine de laboratoires de virologie travaillant avec des services de pédiatrie. En France, le nombre de PESS notifiés par les laboratoires de virologie du réseau Rénaroug est passé de 25 en 1980 à 3 en 1996. Au cours de la même période, le nombre d'encéphalites aiguës recensées a également beaucoup diminué passant de 20 à 30 cas au début des années 80 à moins de 5 cas en 1995-96.

La rougeole étant une maladie surtout vue en ambulatoire, l'utilisation du PMSI (base de données médicales hospitalières) est limitée pour la surveillance des cas. Les données peuvent, par contre, être utilisées pour suivre les complications telles que les encéphalites et les broncho-pneumopathies (tableau 6). Les diagnostics sont codés avec la 10^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10). Les données recueillies sur les complications entre 1997 et 2000 confirment la baisse de l'incidence de la maladie en France.

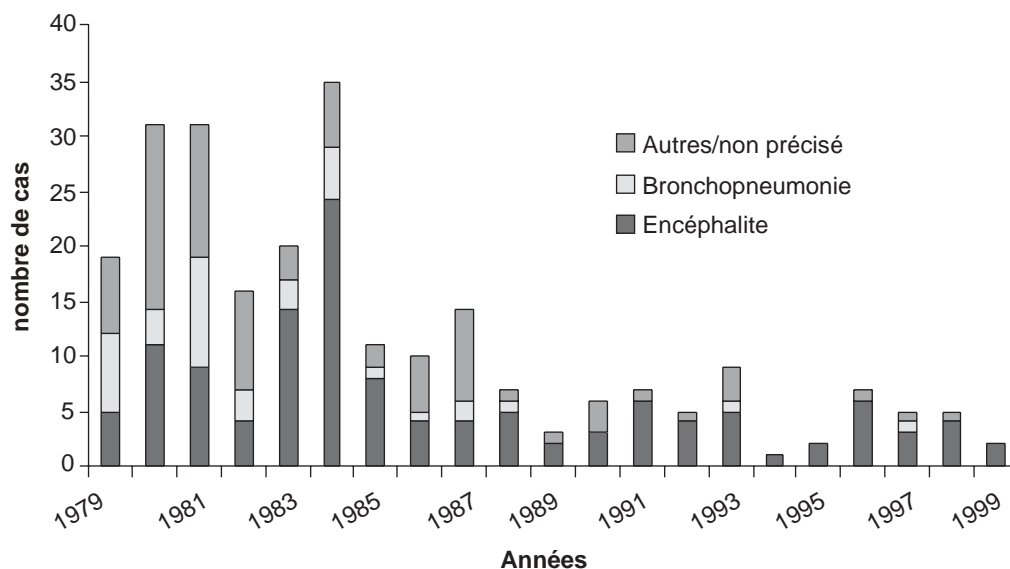
Tableau 6 - Données du PMSI, rougeole en diagnostic principal, 1997-2000

Rougeole en diagnostic principal	1997	1998	1999	2000
Encéphalite rougeoleuse	2	4	2	1
Pneumopathie rougeoleuse	32	15	15	1
Otite postrougeoleuse	11	1	1	2
Complications intestinales	13	3	-	-
Autres complications	21	4	5	3
Rougeole non compliquée	681	201	102	67

Surveillance de la mortalité

Les données de mortalité, recueillies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc), sont disponibles depuis 1979. Jusqu'en 1999, les diagnostics étaient codés avec la 9^{ème} révision de la Classification internationale des maladies (CIM-9).

Jusqu'en 1988, le nombre de décès annuels dus à la rougeole était entre 15 et 30 et depuis 1989, il est à moins de 10 cas. La proportion de décès survenant chez les enfants de moins de 5 ans est passée de près de plus de 50 % en 1979 à moins de 5 % ces dernières années. Les causes principales rapportées de décès sont les encéphalites, ce qui peut refléter l'âge plus avancé des cas ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications notamment pulmonaires (figure 3).

Figure 3 - Données de mortalité rougeole selon la cause en France entre 1979 et 1999 (source : CépiDc)

4.2.2. Suivi de la couverture vaccinale

En France, la couverture nationale des enfants de 24 mois, estimée à partir des certificats de santé du 24^{ème} mois est passée de 32 % en 1985 à 80 % en 1994 et stagne depuis, à moins de 85 %. La couverture vaccinale pour la 1^{ère} dose des enfants âgés de 2 ans en 2001 était à 84,6 % (figure 4) et celle des enfants âgés de 4 ans à 92 %. Lors de la dernière enquête en milieu scolaire en 2000-01, la couverture à l'âge de 6 ans, c'est-à-dire des enfants nés en 1994 était de 94 % [68]. Ces niveaux de couverture vaccinale reflètent cependant une grande disparité entre les départements (figure 5). En 2001, sur les 76 départements pour lesquels des données étaient disponibles, 16 (soit 21 %) avaient des taux de couverture à 24 mois en-dessous de 80 % (données de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees)). Des départements de faibles couvertures vaccinales, plus nombreux dans les régions du sud de la France, sont des poches pouvant favoriser la survenue d'épidémies.

Les données de prescriptions du vaccin triple par le secteur libéral (Source IMS-Health) sont en faveur d'une couverture pour la seconde dose dépassant 50 %. Cependant, en l'absence d'information sur la part des prescriptions au-delà de 2 ans, correspondant à l'administration de la seconde dose ou à un rattrapage d'enfants non vaccinés, il n'est pas possible de fournir une estimation plus précise de la couverture pour la seconde dose.

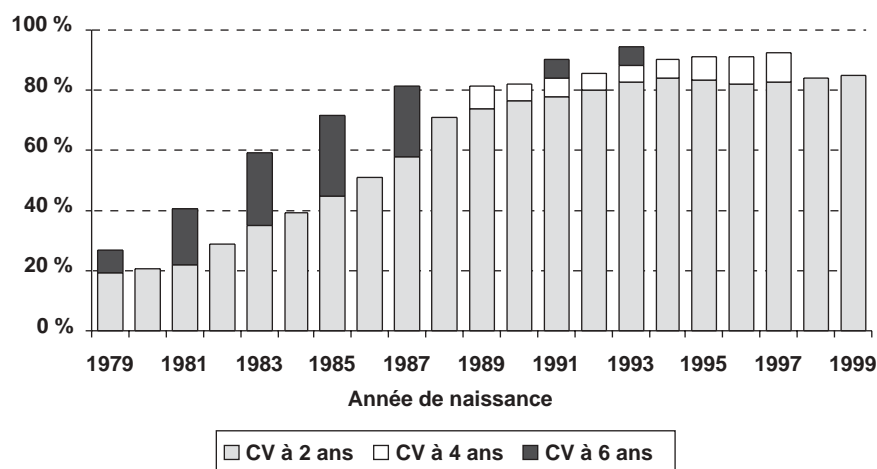
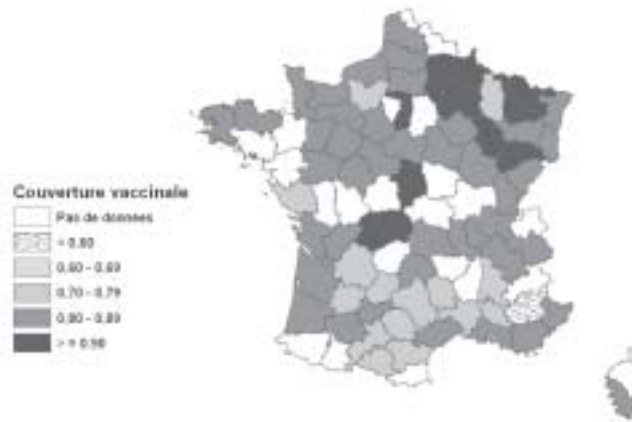
Figure 4 - Evolution de la couverture vaccinale (CV) rougeole à 2 ans, 4 ans et 6 ans en fonction des cohortes de naissance 1979-1999, France (source : certificats de santé du 24^{ème} mois et enquêtes en milieu scolaire, PMI et Drees)

Figure 5 - Couverture vaccinale pour la rougeole, enfants âgés de 24 mois, France, 2001
(source : Drees, 25/05/2003)



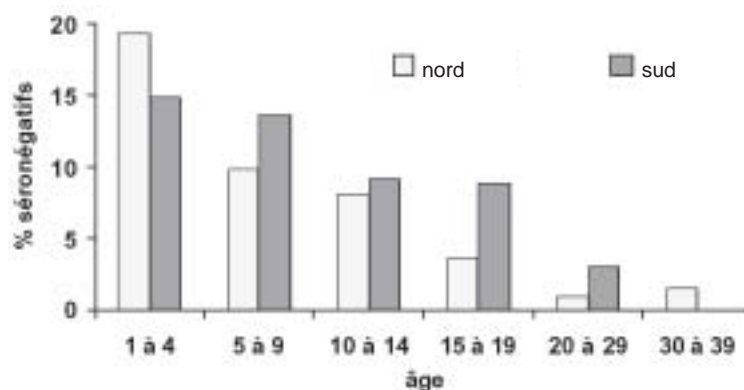
4.2.3. Surveillance du profil de susceptibilité de la population

La surveillance séroépidémiologique est une composante importante de l'évaluation d'un programme de contrôle et d'élimination puisqu'elle permet de déterminer la proportion de personnes, dans une population représentative et par groupes d'âges, qui ne sont pas protégées contre cette maladie. Dans cette optique, une étude sérologique a été conduite dans le cadre du Réseau européen de surveillance séroépidémiologique (ESEN) entre 1994 et 1998 dans sept pays européens dont la France. Elle a permis, non seulement de décrire les profils de susceptibilité dans chaque pays, mais aussi de regrouper les pays en fonction du niveau de contrôle de la rougeole.

Les données de l'étude séroépidémiologique de la population française menée en 1998, montrent, avant standardisation des résultats entre les différents laboratoires européens, que 5 % de la population âgée de 15 à 19 ans à cette période n'est pas protégée contre la rougeole. Cette proportion est égale à 10 % pour la classe d'âge de 5-9 ans et à plus de 15 % pour la classe d'âge 1-4 ans (figure 6). Les données sérologiques ont également confirmé que la moitié sud de la France métropolitaine était moins bien protégée que la moitié nord.

La situation s'est probablement améliorée avec l'introduction d'une seconde dose dans le calendrier vaccinal et l'amélioration du rattrapage.

Figure 6. Proportion de sujets susceptibles à la rougeole en France en fonction de l'âge et de la région-1998 (n=2 469) (source : InVS / Aventis Pasteur)



4.2.4. Caractérisation génétique des virus

Cette activité a été confiée en 2002 au Centre national de référence (CNR) du virus de la rougeole (Cervi-Inserm U404 à Lyon) et à son laboratoire associé (laboratoire de virologie du CHU de Caen). Elle comprend notamment la constitution d'une collection de souches de virus rougeoleux, le développement de techniques de typage génétique et l'échange d'informations avec des laboratoires internationaux sur les caractéristiques phylogéniques des souches isolées.

5. Niveau de contrôle de la rougeole en France et dans d'autres pays européens

5.1. Données de surveillance de la rougeole en Europe

En Europe de l'Ouest, la Communauté européenne finance le réseau Euvac.net qui comprend 19 pays. Seize pays possèdent un système de déclaration systématique de la rougeole. L'Allemagne (déclaration obligatoire depuis 2001), la Suisse (déclaration obligatoire depuis 1999) et l'Italie possèdent en parallèle un système de surveillance sentinelles (médecins généralistes et/ou pédiatres). La France, l'Autriche et la Belgique (communauté flamande) sont les seuls pays où seuls, les systèmes de surveillance sentinelles couvrent la rougeole [69].

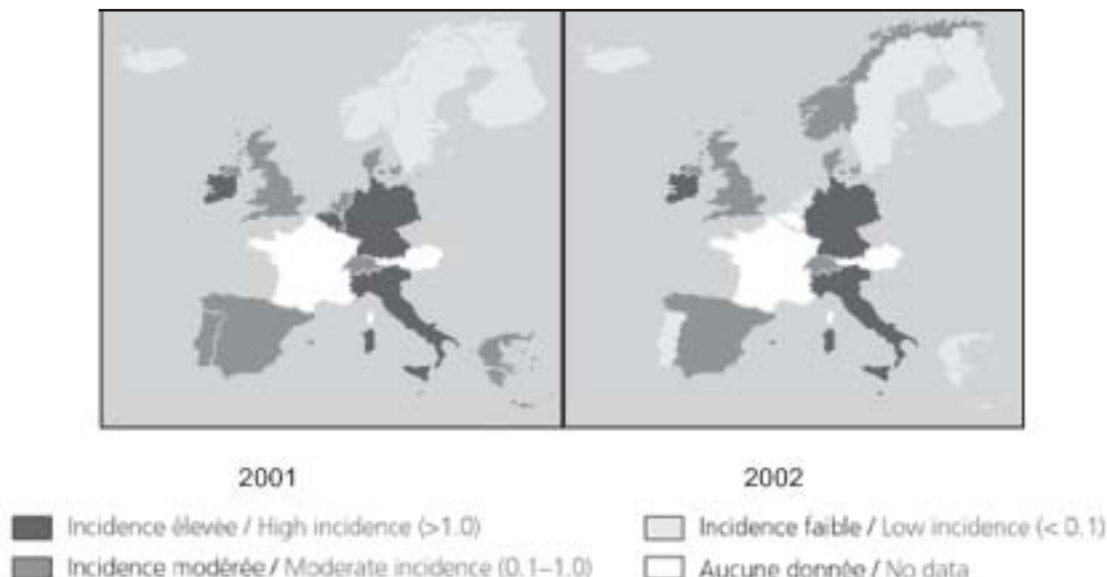
Si on tient compte des données d'incidence du réseau Euvac.net en 2001 et 2002 (données sentinelles France et Autriche non prises en compte), l'Allemagne, l'Irlande et l'Italie sont les seuls pays d'Europe de l'Ouest où les taux d'incidence sont supérieurs à 5 cas pour 100 000 (respectivement de 5,7 ; 6,9 et 8,8). Le Luxembourg, l'Islande et la Finlande n'ont déclaré aucun cas de rougeole en 2002 alors que les taux d'incidence dans les autres pays d'Europe de l'Ouest étaient inférieurs à 1 cas pour 100 000 (figure 7). La communauté française de Belgique enregistrait un taux d'incidence de 2,48 en 2001 et Malte, un taux d'incidence de 1,78 pour 100 000 [69].

Pour la Suisse et l'Allemagne, on note des différences majeures entre les estimations des incidences à travers les systèmes de déclaration obligatoire et les systèmes de surveillance sentinelles. En Allemagne, le réseau sentinelles comprend essentiellement des pédiatres qui sont peut-être davantage en première ligne pour le diagnostic de la rougeole. En Suisse, il semble qu'un grand nombre de cas ne soient pas déclarés aux autorités de santé.

En Italie, un réseau de pédiatres sentinelles a été mis en place en 2000 [70] et l'incidence estimée, cette même année, pour les enfants âgés de 0 à 14 ans était de 58 cas pour 100 000 alors que par le système de déclaration obligatoire, l'incidence dans la même tranche d'âge était de 15 cas pour 100 000 ce qui laisse supposer également une sous-déclaration des cas.

En 2002, on observait que dans huit pays (Danemark, Irlande, Pays-Bas, Norvège, Portugal, Suède, Suisse et Royaume-Uni), plus de 80 % des cas confirmés déclarés avaient bénéficié d'une confirmation biologique et que 14 % de l'ensemble des cas suspects de rougeole notifiés, dans le cadre de ce réseau, avaient été confirmés par le laboratoire.

Figure 7 - Incidence des cas de rougeole dans les pays (cas pour 100 000 habitants, Euvac.net) [69]



Les données disponibles de couverture vaccinale nationale en France, Italie, Irlande, Allemagne et Suisse pointent la difficulté de ces pays à répondre aux objectifs d'élimination. Les niveaux d'incidence des cas déclarés dans les pays reflètent assez bien le taux de couverture vaccinale, l'Allemagne, l'Irlande et l'Italie ayant les plus faibles taux de couverture de la première dose à l'âge de 2 ans. En Angleterre en 2002, les taux de couverture pour une dose à 2 ans et à 6 ans étaient du même ordre de grandeur que ceux observés en France (84 % à 2 ans, 90-91 % à 5-6 ans, pour la première dose). Ces taux de couverture vaccinale sont insuffisants pour atteindre l'objectif d'élimination de la maladie.

Les données de couverture vaccinale et d'incidence en Europe de l'Ouest figurent dans le tableau 7 [23,24,69,71,72].

La comparaison de ces données doit prendre en compte les différences en matières d'organisation du système de santé (secteur public *versus* secteur libéral, obligation *versus* recommandations vaccinales...). En 1998, une étude comparative des programmes vaccinaux et de l'impact épidémiologique de la vaccination contre la rougeole réalisée par le réseau ESEN a permis de classer huit pays européens en fonction de leur niveau de contrôle [73] :

- niveau de contrôle très élevé : Finlande, Suède ;
- niveau de contrôle élevé : Danemark, Angleterre-Pays de Galles, Pays-Bas ;
- niveau de contrôle insuffisant : France, Allemagne, Italie.

Cette étude a montré que des paramètres autres que la couverture vaccinale et l'incidence différencient les groupes de pays, notamment le rôle important du secteur privé pour les vaccinations dans les pays de faible niveau de contrôle, ce qui peut expliquer les difficultés rencontrées par ces pays pour atteindre les objectifs des programmes de vaccinations.

5.2. Situation épidémiologique actuelle en France

Des événements localisés, survenus en 2003, montrent que le virus de la rougeole circule de manière active dans certains départements français exposant ainsi, des poches de populations susceptibles à un risque épidémique.

5.2.1. Investigation de cas de rougeole survenus en région PACA au cours du 1^{er} semestre 2003

Une circulation active du virus a été mise en évidence rétrospectivement au cours du 1^{er} semestre 2003 en région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) après que des cas survenus chez de jeunes adultes ont été signalés à l'InVS par le laboratoire de virologie du CHU de la Timone à Marseille en mai.

L'investigation des cas de rougeole, conduite par la Cire Sud s'est déroulée en plusieurs phases [74] (<www.invs.sante.fr/publications/2004/rougeole/index.htm>) :

- une enquête individuelle des cas signalés par le CHU, complétée par une recherche active de cas supplémentaires à Marseille et dans les villes environnantes auprès de divers acteurs et structures sanitaires ;
- une enquête auprès de médecins généralistes des chefs lieux de trois départements : Marseille (13), Digne (04) et Avignon (84) ;
- une recherche rétrospective de sérologies IgM positives, auprès des laboratoires hospitaliers et d'analyses biomédicales pour le 1^{er} semestre 2003, sur l'ensemble des départements de la région Paca (un foyer épidémique a ainsi pu être identifié et investigué dans une zone située entre Manosque et Digne (04) par une enquête rétrospective conduite auprès de médecins généralistes et pédiatres).

Un total de 259 cas, survenus entre le 1^{er} janvier et le 1^{er} juillet 2003 a ainsi pu être identifié (14 cas signalés par le CHU de la Timone, 67 cas signalés par les laboratoires, 11 cas signalés par des médecins généralistes de Digne, Marseille et Avignon, et 167 cas signalés par des cliniciens de la zone de Manosque). Parmi ces 259 cas, 138 (53 %) ont été documentés : 74 (54 %) ont été confirmés biologiquement (présence d'IgM spécifiques dans le sérum), 62 (45 %) étaient des cas cliniques, 2 (1 %) présentaient un lien épidémiologique avec un autre cas confirmé biologiquement.

Les trois départements les plus touchés ont été les Alpes-de-Haute-Provence (55 cas), le Vaucluse (32 cas) et les Bouches-du-Rhône (45 cas dont 32 sur Marseille) avec des taux d'incidence respectifs de 39,4 ; 6,4 et 2,5 pour 100 000 habitants.

Tableau 7 - Nombre de cas déclarés et incidence de la rougeole dans différents pays d'Europe [23,24,69,71,72]

	Calendrier ROR 1 ^o dose / 2 ^o dose	Couverture vaccinale 1 dose	Système de déclaration obligatoire			Systèmes de surveillance sentinelles		
			Nombre de cas déclarés	Taux d'incidence pour 100 000 hbts	% de cas confirmés (laboratoire ou lien épidémiologique)	Nombre de cas extrapolés (nombre de cas notifiés)	Taux d'incidence extrapolé pour 100 000 hbts	
Danemark	15 mois / 12 ans	94 %	2001 2002 12 32	2001 2002 0,23 0,60	2001 2002 92 100	2001 2002 2001 2002		
Finlande	18 mois / 6 ans rattrapage 11-13 ans et jeunes adultes	96 %	1 0	0,02 0,00	100			
Suède	18 mois / 12 ans	97 %	5 8	0,06 0,09	80 75			
Allemagne	11-14 mois / 15-23 mois	77 % à 19-35 mois 90 % à 6 ans	6 033 4 664	7,36 6,68	50 50	- (878) -	13,8** -	
Irlande	12-15 mois / 4-5 ans	75 % à 24 mois (68-82)*	244 268	6,35 6,91	- 03			
Royaume-Uni	12-18 mois / 3-4 ans Campagne de masse 1994	84 % à 2 ans 91 % à 5 ans	73 327	0,12 0,55	100 100			
Pays-Bas	14 mois / 9 ans	94 %	17 3	0,11 0,02	24 33			
Suisse	12 mois / 15-24 mois rattrapage 12-15 ans	81 % à 2 ans 89 % à 7 ans	61 47	0,85 0,66	89 89	700 (22) 500	9,76 6,98	
Italie	12 mois / 6 ou 12 ans	56 % (25-88)*	799 5 049	1,39 8,79	00 00	- (54) - (2 075)	18** 738**	
Espagne	12-15 mois/ 3-6 ans	95 %	54 79	0,14 0,20	89 80			
Portugal	15 mois / 11-13 ans	96 % à 2 ans	21 6	0,21 0,06	00 17			
France	12 mois / 3-6 ans rattrapage 11-13 ans	84 % à 24 mois 94 % à 6 ans	- -	- -	- -	8 460 (22) 5 190 (12)	14,22 8,70	

* extrêmes régionaux

** pédiatres sentinelles (données pour Italie : www.spes.iss.it)

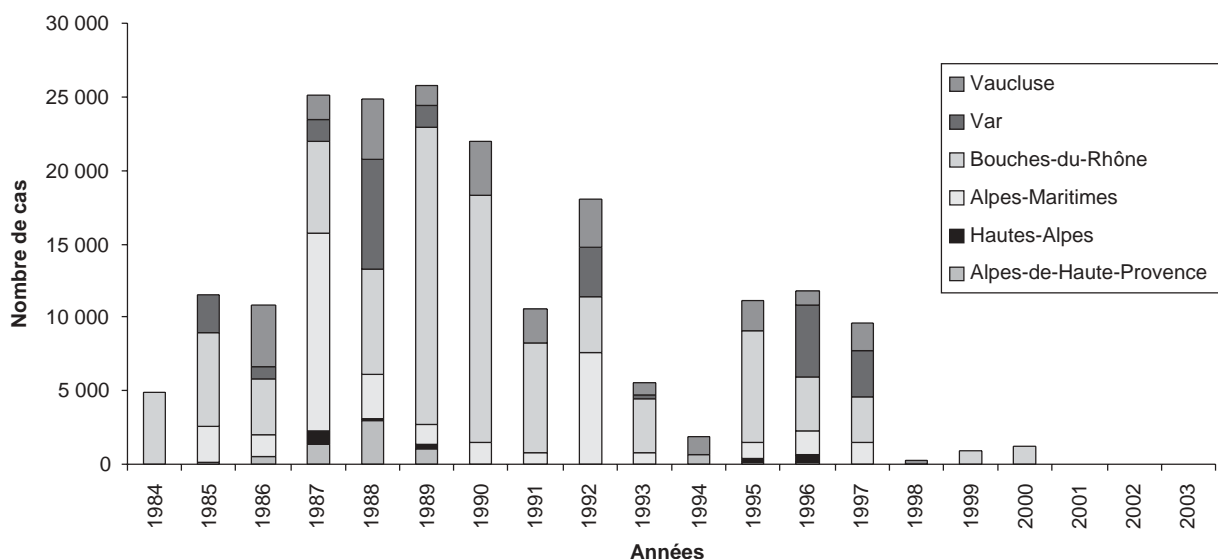
Le département des Hautes-Alpes était apparemment moins touché (taux de 1,7 cas pour 100 000) et les taux d'incidence pour les départements du Var et des Alpes-Maritimes étaient quasiment nuls. Les taux de couverture vaccinale à 2 ans dans les départements les plus touchés sont faibles : Bouches-du-Rhône (82 % en 2001), Vaucluse (76 % en 2001) et Alpes-de-Haute-Provence (59 % en 2001).

L'âge moyen des cas était de 15 ans (médiane 14 ans) et 51 % avaient plus de 13 ans. Cent vingt cas (87 %) sont survenus entre février et mai, le pic étant autour de la semaine 13 (fin mars). Vingt-cinq patients ont été hospitalisés, deux complications graves (pneumopathie) sont survenues chez des enfants de 13 et de 16 mois non vaccinés.

Le génotype du virus a pu être identifié pour 3 cas. Le virus circulant à Marseille au printemps 2003 est de génotype D7. Ce génotype est endémique en Italie et en Allemagne et a été isolé récemment en Suisse.

Les investigations conduites par la Cire Sud se sont heurtées à des difficultés pour décrire les caractéristiques de ces épisodes épidémiques de par l'absence d'un système de notification systématique des cas. Seule une recherche active, auprès de l'ensemble des médecins susceptibles de voir des cas (appartenant aux secteurs public et libéral), très difficile à mettre en œuvre en pratique, aurait permis de déterminer le nombre de cas qui n'ont pas bénéficié d'une confirmation biologique. De plus, il est à noter que le système de surveillance sentinelles n'avait pas, à cette date, enregistré de cas de rougeole, pour la région Paca depuis 2000, ce qui montre les limites des réseaux sentinelles à détecter ce type de flambées circonscrites (figure 8).

Figure 8 - Cas de rougeole recensés par le réseau de médecins sentinelles pour la région PACA (jusqu'à S30 pour 2003) (source : sentiWeb-Inserm)



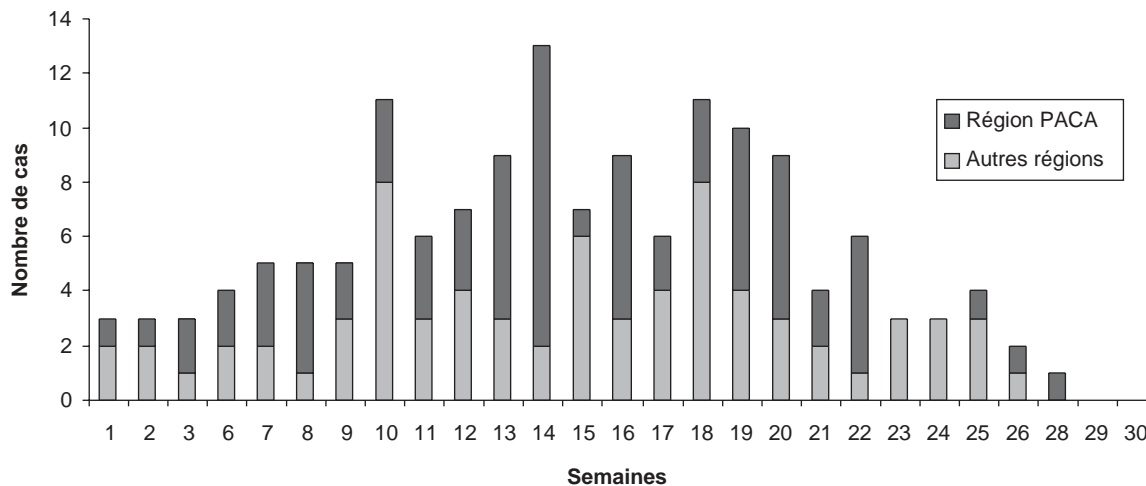
5.2.2. Cas de rougeole confirmés biologiquement en France en 2003

Sachant que la France était engagée dans une politique d'élimination de la rougeole sur le territoire national, qu'une circulation active du virus avait été documentée dans le sud de la France et que des épidémies avaient été signalées récemment dans des pays européens, le Centre national de référence (CNR) de la rougeole, le laboratoire associé au CNR (CHU Caen) et l'Institut de veille sanitaire (InVS) ont démarré fin juin 2003, une enquête sur toute la France, auprès des laboratoires de biologie clinique susceptibles de faire des diagnostics de rougeole authentifiés par une sérologie (séroconversion, IgM) ou plus rarement par une détection virale (PCR, culture). Cette enquête visait à évaluer l'incidence des cas de rougeole confirmés au laboratoire et la faisabilité d'une surveillance prospective de la rougeole par les laboratoires qui réalisent ces confirmations.

Le laboratoire associé au CNR a fourni à l'InVS, une liste recensant 75 laboratoires de virologie susceptibles de faire la recherche des IgG et des IgM antirougeoleuses. Ces laboratoires ont été contactés dans le cadre de l'enquête et 65 (soit 87 %) d'entre eux ont répondu. Parmi ces derniers, 27 (soit 41 %) réalisent des sérologies IgG et IgM pour la rougeole. Quatre de ces laboratoires sont privés et 23 sont hospitaliers dont un hôpital d'instruction des armées.

Un total de 151 cas de rougeole avec sérologie IgM positive a été recensé entre le 1^{er} janvier et le 15 juillet 2003. Soixante-quinze (50 %) sont des cas dont le prélèvement a été réalisé par un laboratoire de la région Paca et la plupart ont été décrits dans l'enquête de la Cire Sud (voir supra). Cent vingt et un tests sérologiques (80 %) ont été réalisés par les trois laboratoires privés. La courbe des cas recensés par semaine montre un pic à la semaine 14 (début avril) principalement constitué des cas de la région PACA (figure 9).

Figure 9 - Cas de rougeole confirmés par sérologie (IgM+) en France par semaine en 2003 (jusqu'à S30)



D'après les sources de cette enquête, l'incidence des cas de rougeole confirmés sérologiquement en France entre le 1^{er} janvier et le 15 juillet 2003, est de 0,25 pour 100 000 habitants. Elle a été plus élevée en PACA (1,64 contre 0,30 en Ile-de-France et 0,23 en Rhône-Alpes). L'enquête a permis également de quantifier les activités des 27 laboratoires en termes de sérologies effectuées et de résultats positifs en IgM spécifiques. Si on compare les 6 premiers mois des années 2002 et 2003, on voit que le nombre de sérologies prescrites sur 2003 a été plus élevé et que la proportion de cas positifs est resté stable (3,25 % et 3,64 % respectivement). Compte tenu du nombre restreint de laboratoires de virologie pratiquant la détection des IgG et IgM spécifiques de la rougeole et de leur participation active à l'enquête, et sachant que 23 sur 27 d'entre eux ont manifesté un intérêt à participer à un réseau de surveillance des cas de rougeole confirmés biologiquement, la mise en place d'une surveillance renforcée intégrant les données de laboratoires de virologie est envisageable.

Le compte-rendu de l'enquête est présenté en annexe.

5.3. Situations dans les autres pays européens

En raison de couvertures vaccinales insuffisantes, des épidémies de rougeole ont sévi ces dernières années dans un certain nombre de pays européens, notamment en Suisse, en Italie et en Irlande (tableau 8).

5.3.1. Suisse

Comme indiqué plus haut, la rougeole est une maladie à déclaration obligatoire en Suisse depuis 1999 et en parallèle, un réseau de 250 médecins sentinelles est chargé depuis 1986 de notifier les cas de rougeole. L'incidence estimée par le réseau sentinelles se situe entre 6 et 12 cas pour 100 000 habitants. Une augmentation en début d'année 2003 du nombre de cas notifiés par le réseau sentinelles reflétait de façon très atténuée, une augmentation de cas identifiée par le système de déclaration obligatoire. Au cours des premiers mois de l'année 2003, un total de 464 cas de rougeole a été notifié, par la déclaration obligatoire, aux autorités de santé [23]. Environ 21 % de ces cas sont survenus chez des sujets âgés de 16 ans et plus. La majorité des cas (90 %) n'était pas vaccinée contre la rougeole et 9 % n'avaient reçu qu'une seule dose de vaccin. Le typage génétique du virus a montré l'origine asiatique de cette flambée (génotypes D8 et D5). Cinquante et un cas (11 %) ont présenté une complication dont 3 encéphalites (2 cas de 10 ans et 1 cas de 16 ans) et 14 pneumonies. Aucun décès n'a été enregistré. Vingt-six cas (5,6 %) ont été hospitalisés. Le risque de complications était de 6,6 % pour les enfants de 1 à 4 ans alors

qu'il était de 24,3 % pour les adultes de plus de 20 ans. En 2003, le système de surveillance sentinelles suisse s'est donc révélé insuffisamment sensible pour détecter les flambées, la rougeole s'étant propagée dans des poches localisées géographiquement d'enfants non vaccinés, et les médecins du réseau sentinelles ne représentant que 3 % des médecins libéraux.

5.3.2. Italie

En 2002, une large épidémie est survenue avec une distribution géographique reflétant l'inégalité des régions en termes de couverture vaccinale, les régions du sud étant les plus concernées [75]. La région de Campania fut la plus touchée et 1 571 cas, dont la plupart survenus entre janvier et juillet, ont été notifiés par le réseau de pédiatres sentinelles, ce qui correspond à un taux d'incidence annuelle estimée à 3 750 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans (nombre de cas notifiés rapporté à la population couverte par les pédiatres du réseau). Un total de 469 enfants de moins de 15 ans a été hospitalisé dont 12 pour encéphalites. Trois décès sont survenus chez des enfants âgés de 6 mois, 4 et 10 ans. En 2003, une nouvelle augmentation de l'incidence a été montrée au sein du réseau sentinelles avec un total de 1 217 cas signalés entre janvier et mai et l'épidémie a continué à s'étendre à d'autres régions.

Un plan national d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale a été élaboré incluant principalement :

- la formation des professionnels de santé impliqués dans les activités de vaccination ;
- une campagne de masse ciblant les enfants d'âge scolaire prévue en 2004 et 2005.

5.3.3. Irlande

En 2000, une épidémie était survenue à Dublin, impliquant plus de 1 063 cas dont 3 décès (1 encéphalite et 2 pneumonies) [76]. Une augmentation significative des cas a été mise en évidence fin 2002 avec 234 cas notifiés entre décembre 2002 et février 2003. Une baisse de la couverture vaccinale, secondaire à des campagnes médiatiques antivaccination, est à l'origine de cette augmentation d'incidence.

Des mesures de contrôle spécifiques ont été mises en place incluant notamment la vaccination des contacts, le rattrapage des vaccinations en collectivités et par les médecins généralistes, la sensibilisation des médecins à la notification et à la confirmation biologique des cas.

5.3.4. Pays-Bas

Les Pays-Bas ont atteint un niveau de contrôle de la rougeole élevé puisque l'incidence annuelle est inférieure à 1 cas pour 100 000 habitants et que la couverture vaccinale pour la 1^{ère} dose était de 94 % en 1995-96 [69].

Cependant, une épidémie de près de 3 000 cas est survenue en 1999 [77]. La majorité des cas provenait de communautés religieuses réfractaires à la vaccination. Soixante-sept (2,2 %) des sujets atteints ont été hospitalisés dont 5 pour encéphalite aiguë et 37 pour pneumonie et 6 % des cas étaient âgés de plus de 14 ans. La plupart des cas (95 %) sont survenus chez des non vaccinés et 4 % avaient reçu une dose de vaccin.

Une enquête sur les raisons de non vaccination a confirmé que 84 % des cas étaient éligibles à la vaccination mais non vaccinés pour des raisons religieuses. Seuls 6 % des personnes éligibles pour la vaccination n'étaient pas vaccinés par négligence ou crainte des effets secondaires.

5.3.5. Angleterre et Pays de Galles

La Grande-Bretagne était proche de l'élimination quand une augmentation des cas a été observée en 2002 avec 327 cas confirmés (0,55 cas pour 100 000). Celle-ci est expliquée par la baisse des niveaux de couverture vaccinale du ROR depuis 1998, qui ont atteint en 2002, les niveaux les plus bas observés depuis 1995, baisse elle-même liée notamment à la crainte non fondée de certains parents d'une association entre le vaccin rougeole-oreillons-rubéole et l'autisme [78]. Des travaux récents ont mis en évidence le risque de survenue d'épidémies à large échelle au Royaume-Uni et le risque de voir réapparaître la rougeole à un niveau endémique [79].

Tableau 8 - Récentes épidémies en Europe de l'Ouest [23,75-77]

Pays	Nombre de Cas	% de cas >14 ans	Confirmation biologique	Cas hospitalisés	Nombre de décès	Statut vaccinal		Mesures prises
						Non vaccinés	Vaccinés	
Italie (Campania) 2002	1 571	Cas notifiés par des pédiatres	?	469 12 encéphalites 63 complications pulmonaires	3	94 %	? doses : 6 %	<ul style="list-style-type: none"> • Rattrapage vaccinations • Abaissement de l'âge de la 1^{ère} dose à 6 mois et revaccination 1 an plus tard si vacciné entre 6 et 12 mois • Vaccination des contacts familiaux ou scolaires
Irlande 2000	1 063	?	?	10 % 1 encéphalite 2 pneumonies	3			<ul style="list-style-type: none"> • Intensification vaccination de routine • Ajustement du calendrier vaccinal pour répondre à situation épidémiologique
Suisse 2003	464	25 %	125 / 136	26 3 encéphalites 14 pneumonies	0	90 %	1 dose : 8,5 % 2 doses : 1,0 % ? dose : 0,5 %	<ul style="list-style-type: none"> • Rattrapage vaccinal des enfants • Abaissement à 9 mois de l'âge de la 1^{ère} dose en collectivités • Vaccination dès 6 mois en cas d'exposition intra-familiale et 2^{ème} dose à 12 mois • Dans les régions épidémiques, vaccination des adultes < 40 ans
Pays-Bas (communautés religieuses) 1999-2000	2 961	6 %	100 / 105 (95 %)	5 encéphalites 37 pneumonies	3	95 %	1 dose : 4 % ? dose : 1 %	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccination des contacts susceptibles • Vaccination de rattrapage

6. Bases d'évolution du système de surveillance en France

6.1. Recommandations de l'OMS

Le plan stratégique de lutte contre la rougeole et la rubéole congénitale dans la région européenne de l'OMS (EUR/ICP/CMDS 01/01/05) présente des recommandations en matière de surveillance de la rougeole qui prennent en compte le niveau de contrôle de la maladie atteint par les pays (tableau 9).

Tableau 9 - Recommandations OMS pour la surveillance de la rougeole

Niveaux de contrôle	Couverture vaccinale	Situation épidémiologique	Activités minimales de surveillance
I. Niveau faible	≤ 90 %	Morbidité importante Fréquentes poussées épidémiques Intervalles entre épidémies < 5 ans	Données agrégées par groupes d'âges, statut vaccinal, zones géographiques Investigation des épidémies
II. Niveau élevé	> 90 % et durable pour 1 dose au minimum	Faible morbidité avec poussées épidémiques périodiques Intervalles entre épidémies > 5 ans	Activités niveau I Notification des cas au niveau national Renforcement des capacités de laboratoire pour la confirmation biologique
III. Quasi-élimination	> 95 % et durable par 2 doses	Interruption de la transmission endémique Faible niveau de susceptibilité dans la population	Notification systématique des cas Investigation de tout cas suspect incluant test biologique

La France dispose d'un programme de vaccination adapté pour atteindre l'objectif d'élimination et les données épidémiologiques présentées plus haut sont en faveur d'une faible circulation virale, pouvant être expliquée par le rattrapage vaccinal des enfants non vaccinés avant l'âge de 2 ans, avec des risques de flambées localisées dans des groupes de populations insuffisamment vaccinées.

La France métropolitaine peut donc être considérée, suivant les critères de l'OMS, comme un pays à niveau de contrôle élevé avec un taux de couverture vaccinal > 90 % mais atteint tardivement (rattrapage entre 2 et 6 ans) et à risque épidémique, nécessitant une surveillance avec notification individuelle des cas et des capacités de confirmation biologique.

6.2. Limites du système de surveillance sentinelles en France

On a vu que depuis 1985, la rougeole n'est plus une maladie à déclaration obligatoire et est surveillée par un réseau d'environ 300 médecins généralistes libéraux sentinelles (Inserm, Unité 444), qui notifient chaque semaine, les cas de rougeole sur des critères essentiellement cliniques. Ainsi, seuls les cas vus en médecine générale sont rapportés (les cas hospitalisés ou vus par les pédiatres ne sont pas notifiés). Ce système a permis de montrer l'impact de la vaccination antirougeoleuse introduite dans le calendrier vaccinal en 1983. Jusqu'en 1998, l'extrapolation des incidences et la répartition par groupes d'âges étaient calculées à partir de plus de 200 cas décrits par les médecins du réseau. Par la suite, et grâce aux efforts de vaccination, ce nombre s'est réduit. En 2003, l'estimation de l'incidence a été extrapolée à partir de 18 cas rapportés et l'intervalle de confiance à 95 % était ainsi estimé à 6 000 – 15 000 (Sentiweb, www.inserm.fr) reflétant un système de surveillance qui n'est plus adapté aux plus faibles incidences. Cette constatation fait craindre que de petites épidémies ne puissent être détectées, d'autant qu'aucun cas de rougeole n'a été rapporté par le système en région Provence-Alpes-Côte d'Azur (Paca) au cours du 1^{er} semestre 2003, alors qu'une circulation active du virus était documentée. Il faut noter également que le taux de participation des médecins du réseau sentinelles diminue chaque année passant de 250 - 300 équivalent médecins sentinelles temps plein hebdomadaires en 1995 à 100 - 150 en 2003 et que la proportion de cas décrits est variable, entre 40 et 92 %.

La définition de cas utilisée par les médecins sentinelles associe une éruption généralisée de plus de 3 jours à une fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ et la présence d'au moins une toux, un coryza ou une conjonctivite. La sensibilité de cette définition pour détecter la rougeole est d'environ 86 % et sa spécificité de 41 % [61]. A l'heure actuelle, la valeur prédictive de la définition clinique s'avère être sans doute beaucoup plus faible qu'à l'époque où le nombre de cas estimé était supérieur à 50 000 chaque année (cf. § 3.4.3).

Ainsi en 2003, parmi les 10 500 cas estimés par le réseau sentinelles, seule une proportion inconnue mais certainement plus faible qu'en 1997, où elle avait été estimée à 50 % [80], correspond à de vrais cas de rougeole.

6.3. Faisabilité d'une surveillance exhaustive en France

6.3.1. Etude pilote de surveillance de la rougeole dans trois départements français à couverture vaccinale élevée – 1996-97

Une étude a été conduite par le Centre international de l'enfance et de la famille (Cidef) et le Réseau national de santé publique (RNSP) entre mai 1996 et mai 1997, dans trois départements français, pour tester la faisabilité de la mise en place d'un système de surveillance exhaustif avec confirmation biologique des cas et ainsi définir les modalités et les composantes d'un système optimal de surveillance applicable à l'ensemble du territoire national [80].

L'étude s'est déroulée de mai 1996 à mai 1997, dans les départements du Cher, du Val d'Oise et Paris.

Les médecins inspecteurs de santé publique (Misp) des Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Ddass) et des Conseils généraux participaient à cette surveillance, ainsi que les médecins généralistes, les pédiatres (praticiens de ville et hospitaliers), les médecins de PMI, de crèches et les médecins scolaires. La coordination était assurée par un médecin de santé publique, et la supervision par un comité de pilotage.

Etait inclus tout patient, quel que soit son âge, suspect de rougeole, y compris les cas survenant dans les 5 à 21 jours après une vaccination contre la rougeole.

Pour chaque cas, le médecin remplissait un questionnaire et faisait éventuellement un écouvillonnage gingival. Le kit de prélèvement était mis gratuitement à disposition. Le prélèvement était ensuite envoyé et analysé au laboratoire de microbiologie de la faculté de pharmacie de Tours. Les questionnaires remplis étaient adressés au médecin coordinateur au Cidef, après validation des Ddass.

Au cours de cette surveillance active, des rappels ont été réalisés au dernier trimestre 1996 (articles dans les bulletins des Conseils de l'ordre et des unions professionnelles, dans les quotidiens médicaux, la presse spécialisée), ainsi qu'une enquête auprès d'un échantillon aléatoire de 262 médecins non-répondants (décembre 1996 à février 1997), et enfin l'envoi d'une lettre de relance personnalisée à tous les médecins en fin d'étude.

- De mai 1996 à mai 1997 : 242 déclarations ont été reçues.

Les résultats ont confirmé une nette augmentation de l'âge des malades (moyenne d'âge à 8 ans, médiane à 7 ans), reconnue dans d'autres études. Sur l'ensemble des cas, 67 % avaient plus de 5 ans, et 16 % plus de 15 ans. La description clinique des patients restait le plus souvent typique. Les formes compliquées représentaient 10 % des cas.

- La proportion des médecins déclarants et de ceux qui ont demandé des tests figure ci-après (tableau 10).

Tableau 10 - Proportion de médecins ayant déclaré des cas de rougeole et ayant fait une demande pour des kits de prélèvement de salive par département – Cidef – RNSP, 1996-97

	Paris	Val d'Oise	Cher
Nombre de médecins	3 156	903	280
Médecins déclarants des cas	0,9 %	2,4 %	6,9 %
Médecins demandant des tests	3,3 %	7,3 %	12,0 %

La qualification des médecins déclarant les cas est variable d'un département à l'autre. Dans le Cher, 88 % des cas déclarés l'ont été par des médecins généralistes et 12 % par des pédiatres. A Paris, 54 % des cas ont été déclarés par des pédiatres, 36 % des cas par des généralistes, 5 % par des médecins

de crèche, et 5 % par des médecins de PMI. Dans le Val d'Oise, 58 % des cas déclarés l'ont été par des médecins généralistes, 40 % par des pédiatres, 2 % (1 cas) par un médecin de crèche.

- Les délais moyens d'acheminement des déclarations ont été calculés en excluant les cas où l'envoi a été fait directement au Cidef (n=120). Ils varient d'un département à l'autre, et sont globalement longs (tableau 11).

Tableau 11 - Délais moyens d'acheminement en jours (médiane) des déclarations entre les différents acteurs par département – Cidef – RNSP 1996-97

Délais d'acheminement	Cher	Paris	Val d'Oise	Total
Consultation -----> Ddass	9 (7)	23 (14)	16 (8)	19 (11)
Ddass -----> Cidef	18 (14)	7 (6)	13 (10)	11 (6)

- Les foyers épidémiques ont été identifiés par les médecins hospitaliers à 6 reprises et par l'enquête auprès des non-répondants dans 1 cas. Deux de ces foyers étaient situés dans des écoles parisiennes, les 5 autres étaient situés hors des départements pilotes.
- Cas confirmés par un diagnostic sur salive : 121 échantillons de salive ont été analysés (surveillance + épidémies). Quarante-vingt dix des cas testés répondaient à la définition clinique de rougeole du CDC avec fièvre supérieure à 38,5°C, éruption morbilliforme d'au moins 3 jours, accompagnées de coryza, toux ou conjonctivite. Seuls 50 % de ces cas cliniques typiques étaient des rougeoles confirmées.
- Enquête auprès des 262 médecins non-répondants et mailings de fin d'enquête :
 - seuls 49 médecins (19 %) se souvenaient de documents concernant l'enquête, et 38 médecins (14,5 %) avaient vu des cas depuis mai 1996. Le total des cas attendus a pu être estimé à 777 (IC à 95 % : 588-965), soit 3 fois le nombre effectivement déclaré ;
 - le mailing de fin d'enquête auprès de tous les médecins a eu un faible taux de réponse (37 %), 13 % d'entre eux avaient vu des cas (de 1 à 6 cas / médecin) et 1/3 de ces derniers ne les avaient pas déclarés ;
 - un mailing complémentaire auprès de 53 services de médecine adulte des trois départements a été réalisé afin de rechercher des cas éventuellement hospitalisés qui n'auraient pas été déclarés par les omnipraticiens : 72 % des services ont répondu, aucun d'eux n'a signalé de cas.

Ainsi, l'évaluation de ce système de surveillance a conduit à plusieurs constats.

L'augmentation de la spécificité de la définition de cas clinique par une confirmation biologique des cas suspects s'avère nécessaire.

L'existence d'une sous-déclaration importante des cas (moins d'un tiers des cas attendus ont été déclarés) a souligné l'importance de la qualité de l'information et de la sensibilisation des cliniciens à la rougeole et la surveillance des cas.

La difficulté à identifier en temps réel des foyers épidémiques qui sont souvent reconnus de manière rétrospective. Ainsi, une composante « signalement des cas » est indispensable pour détecter des situations de cas groupés ou épidémiques, et mettre en œuvre des mesures de contrôle adaptées.

Le faible intérêt des médecins à la confirmation du diagnostic à partir d'un prélèvement de salive, qui n'est expliqué qu'en partie par des difficultés logistiques ayant entraîné un délai important entre le prélèvement et la disponibilité du résultat.

6.3.2. Enquête auprès de médecins généralistes en région PACA

Dans le cadre de l'investigation par la Cire de flambées de rougeole en région Paca au printemps 2003, une enquête a été réalisée auprès d'un échantillon de 147 médecins généralistes (MG) des 3 chefs-lieux de départements (Marseille, Digne, Avignon) [81]. L'objectif était non seulement d'estimer la proportion de MG ayant identifié des cas de rougeole au cours des 6 premiers mois de 2003, mais également d'évaluer la faisabilité de mise en place d'un système de surveillance faisant appel au signalement et à la confirmation biologique sur prélèvements salivaires. Après de nombreuses relances (courrier, fax, téléphone), 88 (60 %) médecins généralistes ont répondu. La majorité de ces médecins interrogés (89 % des 88 répondants) ont émis le souhait de participer à une surveillance prospective avec signalement des cas à l'aide d'une fiche. Soixante-six répondants (soit 75 %) accepteraient d'effectuer un prélèvement salivaire.



7. Perspectives et recommandations pour une surveillance renforcée en France

Sur la base des expériences et des pratiques des autres pays européens ; des caractéristiques épidémiologiques actuelles de la rougeole en France ; de l'engagement de la France à éliminer la transmission autochtone du virus sur le territoire d'ici 2010 ; des limites du système actuel de surveillance et des travaux de réflexion et études conduits sur la rougeole en France ces dernières années [80,82,83], il est possible et nécessaire de proposer un renforcement de la surveillance de la rougeole en France.

La mise en place progressive d'un nouveau système de surveillance vise à moyen terme, en accord avec les recommandations du plan stratégique de lutte contre la rougeole et la rubéole congénitale dans la région européenne de l'OMS, un triple objectif :

- le signalement systématique des cas afin de détecter des situations de cas groupés ou épidémiques et mettre en œuvre des mesures de contrôle adaptées ;
- la notification systématique des cas permettant une classification précise des cas en fonction des informations cliniques, biologiques et épidémiologiques et permettant de suivre les progrès vers l'objectif d'élimination ;
- la confirmation biologique systématique des cas et la caractérisation moléculaire des virus circulants.

Les deux premiers points correspondent aux composantes du dispositif de surveillance des maladies à déclaration obligatoire en vigueur en France, grâce à la double procédure de signalement immédiat et de notification par fiche, inscrite dans le dispositif.

Seul le signalement des cas de rougeole peut permettre d'identifier les foyers résiduels de transmission, de les investiguer en mesurant l'importance de la transmission, d'identifier les raisons de la survenue des cas (poche de couverture vaccinale insuffisante le plus souvent) et de proposer les mesures de contrôle, essentiellement vaccinales, les plus appropriées.

Les principaux critères de faisabilité de la déclaration obligatoire d'une maladie sont :

- l'incidence de la maladie qui ne doit pas être trop élevée afin de garantir un bon niveau de notification et permettre une réponse rapide des services déconcentrés ;
- la disponibilité d'une définition ou d'une classification des cas simple et spécifique pour que la déclaration soit facile ;
- l'acceptation du principe de déclaration par le milieu médical et par la société ;
- le coût de mise en œuvre de la surveillance pour les acteurs qui doit rester proportionné aux enjeux de santé publique que présente la surveillance de la maladie.

La rougeole répond aux deux premiers critères. Considérant que l'incidence de la maladie est faible (< 10 000 cas par an, beaucoup plus faible si on ne tient compte que des rougeoles vraies), l'importance de l'enjeu que représente l'élimination de la circulation du virus en France et la relative simplicité du dispositif, nous pouvons considérer que les deux derniers critères peuvent également être remplis pour la rougeole.

Prenant en compte l'objectif d'élimination, dans lequel est engagée la France et la nécessité de disposer, dans les années à venir, d'un système de surveillance permettant l'investigation systématique de tous les cas suspects, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CHSPF) a émis un avis favorable le 26 septembre 2003, pour l'inscription de la rougeole sur la liste des maladies à déclaration obligatoire et la mise en place d'un dispositif de confirmation biologique des cas.

Dans cette perspective, l'InVS a organisé le 8 décembre 2003 une réunion de partenaires impliqués dans la démarche diagnostique en milieu libéral ou hospitalier et dans la surveillance épidémiologique et biologique de maladies à prévention vaccinale, afin d'adapter au mieux les modalités de mise en œuvre de la déclaration obligatoire et le dispositif permettant la confirmation biologique d'une proportion importante de cas de rougeole.

Les propositions relatives à la surveillance de la rougeole ont été validées au sein du groupe de travail du CHSPF en charge de l'élaboration du plan national d'élimination de la rougeole et un guide de conduite à tenir standardisée en situation de cas groupés accompagnera les nouvelles mesures. L'InVS assurera la mise en œuvre de ce renforcement de la surveillance de la rougeole en France.

7.1. Déclaration obligatoire de la rougeole

7.1.1. Objectifs

La mise en place d'une surveillance de la rougeole reposant sur la déclaration obligatoire (DO) des cas vise spécifiquement à :

- collecter et analyser de façon exhaustive des données cliniques, biologiques et épidémiologiques relatives à la rougeole en France ;
- détecter les situations de cas groupés afin de pouvoir les investiguer et mettre en oeuvre des mesures de contrôle ;
- suivre l'évolution de l'incidence de la rougeole au niveau des départements français ;
- mesurer les progrès vers l'élimination au niveau national.

7.1.2. Critères de déclaration

Compte-tenu de la situation épidémiologique actuelle, et de la très faible spécificité de la définition d'un cas suspect qui associerait une fièvre aiguë à un exanthème, il apparaît raisonnable, dans un premier temps, de ne signaler et notifier aux Ddass que les cas qui répondent aux critères d'un cas clinique, qu'ils soient confirmés, en cours de confirmation ou non confirmés. Les critères de signalement d'un cas de rougeole à la Ddass sont présentés ci-dessous.

Cas clinique :

- fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ et ;
- éruption maculo-papuleuse et ;
- présence d'au moins un des signes suivants : toux, coryza, conjonctivite, signe de Koplik.

Cas confirmés :

Cas confirmé biologiquement

Présence d'au moins un des critères biologiques suivants :

- séroconversion ou élévation (en l'absence de vaccination récente) de quatre fois au moins du titre des IgG sériques entre la phase aiguë et la phase de convalescence ;
- détection (en l'absence de vaccination récente) sérologique ou salivaire d'IgM spécifiques de la rougeole ;
- détection du virus par PCR sur prélèvements sanguin, salivaire ou urinaire ;
- culture positive sur prélèvements sanguin, rhino-pharyngé (ou salivaire) ou urinaire.

Un cas confirmé biologiquement ne remplit pas obligatoirement les critères de la définition clinique.

Cas confirmé épidémiologiquement

Cas qui répond à la définition d'un cas clinique et qui a été en contact dans les 7 à 18 jours avant le début des signes avec un cas de rougeole confirmé biologiquement ou épidémiologiquement.

7.1.3. Données collectées par la fiche

Les informations recueillies par l'intermédiaire de la fiche de DO (annexe) permettront au médecin inspecteur de santé publique (Misp) de la Ddass de savoir si le signalement est celui d'un cas isolé ou si une situation de cas groupés est suspectée. Elles devront également permettre à l'InVS de classer les cas en fonction des critères cliniques, biologiques et épidémiologiques.

Les données seront recueillies par le médecin traitant au moment de la première visite et complétées ultérieurement, si nécessaire, au niveau de la Ddass.

- a) Données sociodémographiques : sexe, âge, département de résidence
- b) Données cliniques :
 - présence de la triade fièvre, éruption et (toux, ou coryza ou conjonctivite ou signe de Koplik) correspondant aux critères de notification d'un cas clinique ;

- caractéristique de l'éruption : existence à l'examen du caractère généralisé et de la durée de plus de 3 jours afin d'évaluer la proportion de cas cliniques qui répondent aux critères de notification du réseau sentinelles de l'Inserm (U444) ;
- existence et types de complications (encéphalite, pneumopathie, autre) ;
- en cas d'hospitalisation, date et lieu ;
- évolution (en cours, guérison, décès).

c) Données biologiques :

- examens biologiques demandés en vue de la confirmation du diagnostic : IgM, IgG, PCR, culture ;
- date et résultats des examens.

d) Origine possible de la contamination :

- notion de séjour à l'étranger dans les 7-18 jours avant le début de l'éruption (l'investigation permettra de définir s'il s'agit d'un cas importé) ;
- notion de contagion dans les 7-18 jours avant le début de l'éruption (l'investigation permettra de rechercher le cas index en situation de cas groupés) ;
- existence d'autres cas dans l'entourage (l'investigation déterminera s'il s'agit de cas groupés).

e) Antécédents de vaccination :

- statut vaccinal : vacciné, non vacciné, statut inconnu ;
- source de l'information : carnet de santé (ou autre document), anamnèse ;
- nombre de doses reçu chez les vaccinés et date de la dernière dose (possibilité de rougeole si la vaccination a été faite en phase d'incubation).

7.1.4. Procédures de déclaration

Sachant que la plupart des cas de rougeole sont vus en médecine libérale (médecins généralistes, pédiatres), les procédures de signalement et de notification doivent être les plus simples possibles afin de ne pas représenter une surcharge de travail trop importante.

Dans cette optique, il a été décidé de mettre en œuvre la double procédure signalement / notification dès la première consultation ou visite.

La procédure de notification sera identique à celle des maladies à DO hors VIH et VHB.

Au niveau des déclarants

Le signalement étant une procédure d'urgence et d'alerte qui s'effectue sans délai, tout cas clinique ou confirmé, devra être signalé auprès de la Ddass. La fiche de DO, remplie dès la première visite, pourra être faxée à la Ddass une fois complétée et ainsi être le support du signalement. Le médecin déclarant pourra également signaler les cas par téléphone.

Les cas cliniques devront faire l'objet d'une investigation biologique. Afin de ne pas retarder la procédure, le médecin déclarant pourra indiquer, sur la fiche de DO, les types d'examen biologiques demandés et ne devra pas attendre leurs résultats pour envoyer la fiche.

Les biologistes des laboratoires privés, hospitaliers, militaires auront également l'obligation de déclarer les cas de rougeole pour lesquels ils ont posé un diagnostic biologique positif. Ils devront ainsi remplir une fiche de DO avec les informations dont ils disposent, notamment le type de test ayant permis de confirmer le diagnostic.

Au niveau des Ddass

Le formulaire complété sera adressé, par le clinicien ou par le biologiste, à la Ddass qui sera chargée de :

- s'assurer du respect des critères de notification ;
- rapprocher les fiches provenant des cliniciens et des biologistes et compléter les différentes rubriques de la fiche reçue en premier ;

- contacter les déclarants en présence d'informations ou de données manquantes et notamment compléter la partie réservée aux résultats biologiques si des examens biologiques étaient en cours au moment du signalement ;
- vérifier la cohérence des données et éliminer les doublons ;
- rendre anonyme la fiche avant transmission à l'InVS.

Au niveau de l'InVS

Les fiches de DO seront réceptionnées et suivront les procédures habituelles : enregistrement, ré-anonymisation, validation, élimination des doublons, saisie, puis les données seront analysées.

Des rapports annuels seront édités afin de suivre l'évolution de l'épidémiologie et les progrès vers l'élimination de la rougeole.

7.1.5. Classification des cas

Classification des cas en cas confirmés ou en cas cliniques

Les définitions de cas correspondent aux critères de déclaration.

Les cas déclarés sur des critères essentiellement cliniques seront classés en fonction de l'existence ou non d'un prélèvement biologique, du délai entre le début de l'éruption et le prélèvement et des résultats biologiques en (figure 10) :

- cas clinique : cas répondant à la définition d'un cas clinique pour lequel il n'y a pas de résultat biologique et pas de lien épidémiologique avec un autre cas ou pour lequel le prélèvement biologique a été réalisé en dehors des délais et revient négatif¹ ;
- cas confirmé : cas répondant à la définition d'un cas clinique et lié épidémiologiquement avec un autre cas confirmé ou cas confirmé biologiquement ;
- cas exclu : cas clinique pour lequel les résultats biologiques sont négatifs pour la rougeole et pour lequel les prélèvements ont été effectués dans les délais recommandés¹.

Si les informations recueillies sur la fiche de DO montrent qu'un cas clinique présente un lien épidémiologique avec un autre cas de rougeole, l'InVS devra rechercher auprès du médecin traitant (par l'intermédiaire de la Ddass) le caractère confirmé ou non de ce dernier avant de classer le cas clinique en cas confirmé.

Classification épidémiologique des cas

En fonction de l'origine de la contamination :

- cas importé : cas avec notion de séjour à l'étranger dans les 7 à 18 jours précédant l'éruption et sans que la maladie puisse être rattachée à une transmission locale dans le territoire ;
- cas lié à une importation : cas qui ne répond pas à la définition d'un cas importé mais qui a été en contact avec un cas importé ou qui appartient à une chaîne de transmission contenant un cas importé pour lequel le virus possède un génotype qui ne circulait pas en France ;
- cas autochtone : cas ne répondant ni à la définition d'un cas importé, ni à celle d'un cas lié à une importation.

En fonction du statut vaccinal et de l'éligibilité pour la vaccination :

- cas correctement vacciné (selon les recommandations du calendrier vaccinal) : échec vaccinal ;
- cas évitable par la vaccination : cas non ou incomplètement vacciné qui était éligible (selon les recommandations du calendrier vaccinal) pour la vaccination au moment de la contamination ;
- cas non évitable par la vaccination : cas non ou incomplètement vacciné qui n'était pas éligible (selon les recommandations du calendrier vaccinal) pour la vaccination au moment de la contamination.

¹ 3 à 28 jours après le début de l'éruption pour la détection des IgM dans le sérum ou la salive ; les premiers 5-7 jours suivant l'apparition de l'éruption pour l'isolement du virus sur prélèvement naso-pharyngé ou urinaire ; les 5 premiers jours suivant l'apparition de l'éruption pour la détection de l'ARN viral dans le sang ou la salive.

7.2. Renforcement de la surveillance par la confirmation biologique des cas cliniques

7.2.1. Objectif

L'objectif principal est d'atteindre une proportion ≥ 80 % de cas déclarés pour lesquels une investigation biologique a été réalisée et pour lesquels les résultats de laboratoires sont connus.

Le choix entre les différentes techniques diagnostiques envisageables décrites au chapitre 2.4 n'est pas définitivement arrêté.

La sérologie étant la technique de référence pour le diagnostic de rougeole, des recommandations devront être formulées auprès des cliniciens pour les inciter à prescrire une sérologie devant toute suspicion de rougeole.

Le renforcement de la surveillance biologique pourrait également, dans certaines circonstances décrites plus loin, s'appuyer sur des techniques alternatives :

- la détection des IgM et/ou la RT-PCR sur une goutte de sang recueillie sur papier buvard (le prélèvement étant « moins invasif » qu'une prise de sang) ;
- la détection des IgM et/ou la RT-PCR sur un échantillon de salive (le prélèvement étant « non invasif »).

Dans ces deux derniers cas, les médecins effectueraient eux-mêmes les prélèvements au cabinet et au moment de l'examen clinique. Ce point présente un triple intérêt : faciliter l'investigation d'une situation de cas groupés pour les cas vus en secteur libéral ; rendre plus acceptable l'investigation biologique dans un contexte de rareté de la maladie ; éviter un déplacement au laboratoire qui, de plus, risque de ne pas être fait si l'état du patient s'est amélioré entre temps.

7.2.2. Partenaires

Le renforcement de la surveillance biologique de la rougeole reposera sur un ensemble de partenaires, notamment des laboratoires d'analyses sérologiques ou virologiques et les cliniciens libéraux et hospitaliers.

Laboratoires

- les laboratoires d'analyses biologiques et médicales (LABM) qui font les prélèvements en ville et les adressent pour sérologie rougeole à des laboratoires spécialisés ;
- un réseau de laboratoires spécialisés qui pratiquent en routine le dosage des IgG et IgM spécifiques de la rougeole ;
- le Centre national de référence (CNR) de la rougeole réalisant la culture et le typage génétique du virus (Centre d'études et de recherches en virologie et immunologie, Inserm 404, Lyon) ;
- le laboratoire de virologie associé au CNR, disposant de l'outil RT-PCR (Laboratoire de virologie humaine et moléculaire, CHU Caen).

Cliniciens

- médecins généralistes, pédiatres et urgentistes libéraux ;
- médecins de PMI ;
- cliniciens hospitaliers : pédiatres, infectiologues, urgentistes...

InVS

L'InVS assurera la coordination nationale du dispositif et le suivi de la proportion de cas confirmés en France.

7.2.3. Dispositif de confirmation biologique

Modalités de confirmation

Deux cas de figure sont envisagés : celui où le cas de rougeole est vu à l'hôpital (cas hospitalisés, vus par les services d'urgences ou vus en consultations de dermatologie...) et celui où il est vu en dehors du secteur hospitalier : médecins libéraux (généralistes, pédiatres...), médecins de PMI (figure 11).

Cas vus en milieu hospitalier

La proximité d'un laboratoire rend la recherche d'IgG et d'IgM spécifiques dans le sérum très appropriée pour les cas hospitalisés ou vus aux urgences ou en consultation.

La culture n'est pas recommandée en tant que méthode de diagnostic de routine mais est utile pour l'épidémiologie moléculaire.

Des prélèvements (urines, gorge, salive) pourront ainsi être acheminés au CNR de Lyon pour isolement du virus et analyse génétique, notamment dans un contexte de cas groupés ou d'épidémie (cf. §7.2.4).

Cas vus en dehors de l'hôpital

Devant un cas suspect de rougeole, les médecins traitants devront demander une confirmation sérologique.

Cependant, le diagnostic reposant sur la détection d'IgM spécifiques dans la salive pourrait être rendu opérationnel dès le lancement du nouveau système de surveillance de la rougeole. Le test d'immunocapture Elisa pourra être mis en place au niveau du CNR ou de son laboratoire associé. De plus, un laboratoire de virologie dispose d'ores et déjà de cette technique dans le cadre du projet européen de renforcement de la surveillance de la rougeole (ELSM, enhanced laboratory surveillance of measles, www.elsm.net) démarré en France en 2003. Ainsi, la possibilité de réaliser un prélèvement de salive, pourra être proposée aux médecins, notamment en situation de cas groupés.

Dans cette hypothèse, des kits de prélèvements salivaires seront stockés au niveau des Ddass. Les médecins pourront demander les kits directement aux Ddass par téléphone ou par l'intermédiaire des fiches de DO (c'est-à-dire après avoir vu un premier cas suspect). Dans le cadre d'une investigation de cas groupés, les Ddass pourront les proposer à tous les médecins libéraux susceptibles de voir des cas dans la zone géographique concernée. L'InVS assurera une gestion de stocks tenant compte de la survenue éventuelle de flambées dans un ou plusieurs départements. Le conditionnement du prélèvement avant expédition répondra aux critères de réglementation pour le transport de produits biologiques par la route (ADR) et par voie aérienne (IATA), le prélèvement d'un cas de rougeole pouvant être classé dans la catégorie de risque infectieux n°2. Aucun milieu de transport n'est nécessaire. Les prélèvements seront acheminés par voie postale au laboratoire associé du CNR à Caen. Dès réception de l'échantillon, la recherche d'IgM spécifiques de la rougeole sera effectuée couplée dans certains cas (par exemple si le prélèvement a été effectué à moins de 3 jours après le début de l'éruption) à une recherche de l'ARN viral par PCR. En cas de PCR positive, les produits d'amplification génomique seront envoyés au CNR Lyon afin de séquencer les gènes amplifiés et identifier l'origine des souches virales. Au cours des premiers mois, la réalisation systématique, sur un nombre suffisant d'échantillons de salive, à la fois d'une PCR et d'une recherche d'IgM spécifiques pourrait permettre, d'évaluer l'intérêt respectif de ces techniques alternatives pour la surveillance de la rougeole.

De plus, une évaluation par le CNR de la procédure de diagnostic de la rougeole à partir de sang prélevé sur papier buvard, pourrait conduire, en cas de résultat favorable à proposer dans le futur cette technique de prélèvement aux médecins.

Circulation de l'information sur les résultats biologiques

Les résultats des tests qui seraient effectués au niveau du CNR associé seraient envoyés directement aux médecins prescripteurs.

Les Ddass devront connaître, avec un délai le plus court possible, les résultats de ces investigations ainsi que les résultats des sérologies faites sur des cas signalés pour lesquels la fiche de DO a été envoyée par le médecin déclarant, sans attendre le résultat. Les Misp devront ainsi prendre contact avec les médecins déclarants ou les laboratoires pour recueillir les résultats.

Les biologistes sont soumis également à la déclaration obligatoire de la rougeole et devront, en cas de diagnostic positif, envoyer une fiche de DO à la Ddass avec le type d'examen réalisé.

Les résultats des cultures et de typage des souches virales seront transmis par le CNR de Lyon à l'InVS qui fera suivre l'information aux Ddass.

Un réseau de surveillance des cas confirmés de rougeole pourra être constitué par l'ensemble des laboratoires spécialisés qui pratiquent la recherche des IgM antirougeoleuses dans le sérum, le CNR et son laboratoire associé et animé par l'InVS.

Les laboratoires seront sollicités pour envoyer à l'InVS, tous les résultats positifs et négatifs, à l'aide d'un formulaire anonymisé (même procédure d'anonymisation que celle utilisée par les Ddass sur les fiches de DO) ou à travers un relevé d'activité informatisé.

Ainsi, au niveau de l'InVS, les données de DO et les données des laboratoires de sérologie seront confrontées pour permettre de compléter les résultats biologiques des fiches de DO, d'identifier des cas confirmés qui n'auraient pas été notifiés dans le cadre de la DO et qui, s'ils sont groupés, devront faire l'objet d'une investigation épidémiologique par la Ddass.

7.2.4. Recommandations pour le nombre de spécimens

Tout cas sporadique répondant à la définition clinique d'une rougeole devra bénéficier d'une investigation biologique.

En situation épidémique, un prélèvement à visée diagnostique sur les premiers cas (5 à 10) peut s'avérer suffisant, sachant que l'investigation épidémiologique établira les liens entre les cas d'une même chaîne de transmission.

La collecte de spécimens destinés au typage génétique est nécessaire en situation de cas groupés ou de flambées épidémiques (environ 10 cas par chaîne de transmission) et pour tout cas sporadique en phase de pré-élimination.

7.3. Déclaration et investigation de cas groupés

Devant le signalement de plusieurs cas apparaissant groupés, la Ddass réalisera une investigation épidémiologique, en collaboration avec la Cire.

Un guide de conduite à tenir autour d'un cas et devant des cas groupés de rougeole devra ainsi être mis à disposition de l'ensemble des partenaires. Ce guide proposé par l'InVS sera validé par le groupe de travail et intégré au plan national d'élimination de la rougeole. Il inclura :

- la conduite à tenir autour d'un cas isolé, décrivant les mesures préventives pour les contacts ;
- des recommandations concernant les cas groupés et précisant la définition d'une situation de cas groupés, les modalités d'investigation, les mesures de contrôle visant à protéger les populations réceptives (mise à jour des vaccinations, la vaccination post-exposition, la place des immunoglobulines...) ;
- les partenaires impliqués et leurs rôles sachant que le dispositif actuel pour l'alerte et l'investigation sera susceptible d'évoluer dans le cadre des plans régionaux de santé publique définis dans la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

7.4. Evaluation du système de surveillance

Des indicateurs de surveillance spécifiques seront déterminés pour mesurer la performance du système et attester des progrès vers l'élimination de la rougeole en France (taux d'incidence < 1 cas pour 1 000 000 selon les recommandations de l'OMS).

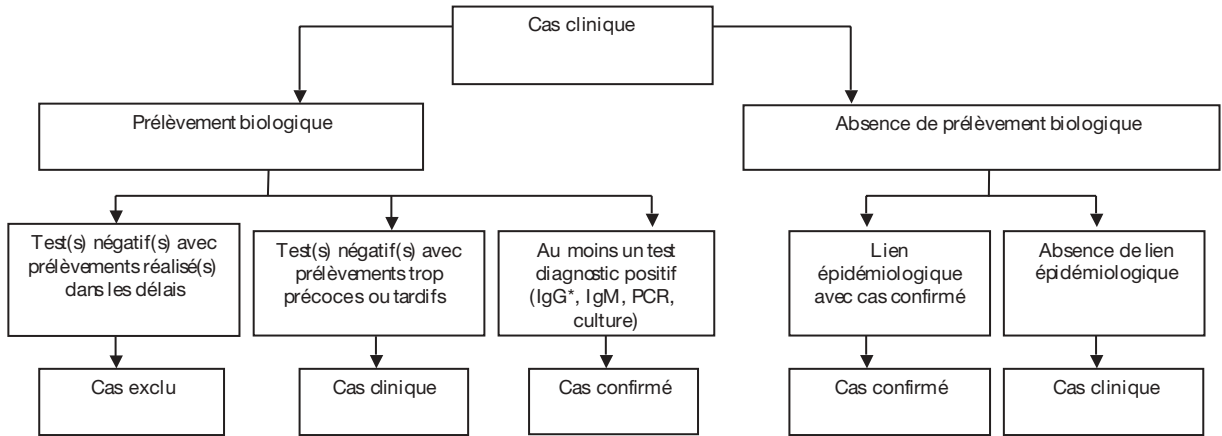
Le système de surveillance devra ainsi être évalué en termes de fonctionnalité, de capacité à détecter les cas groupés et les épidémies, de réactivité, de capacité à obtenir une confirmation biologique et à identifier les souches circulantes. Un suivi de la proportion de cas cliniques testés et confirmés biologiquement et/ou épidémiologiquement permettra de suivre les améliorations du dispositif.

Ces évaluations seront faites en continu et un bilan sera transmis à l'ensemble des acteurs avec une fréquence correspondant aux étapes stratégiques qui seront décrites dans le plan national.

7.5. Evolution du dispositif

Une évolution des modalités de surveillance sera envisagée dès lors que le niveau de contrôle de la rougeole en France sera proche de l'élimination. L'évolution concernera notamment les critères de notification qui pourront s'étendre à toutes les éruptions fébriles. Les sérologies correspondant à des diagnostics différentiels de rougeole (rougeole, rubéole, parvovirus B19...) devront dès lors être réalisées systématiquement.

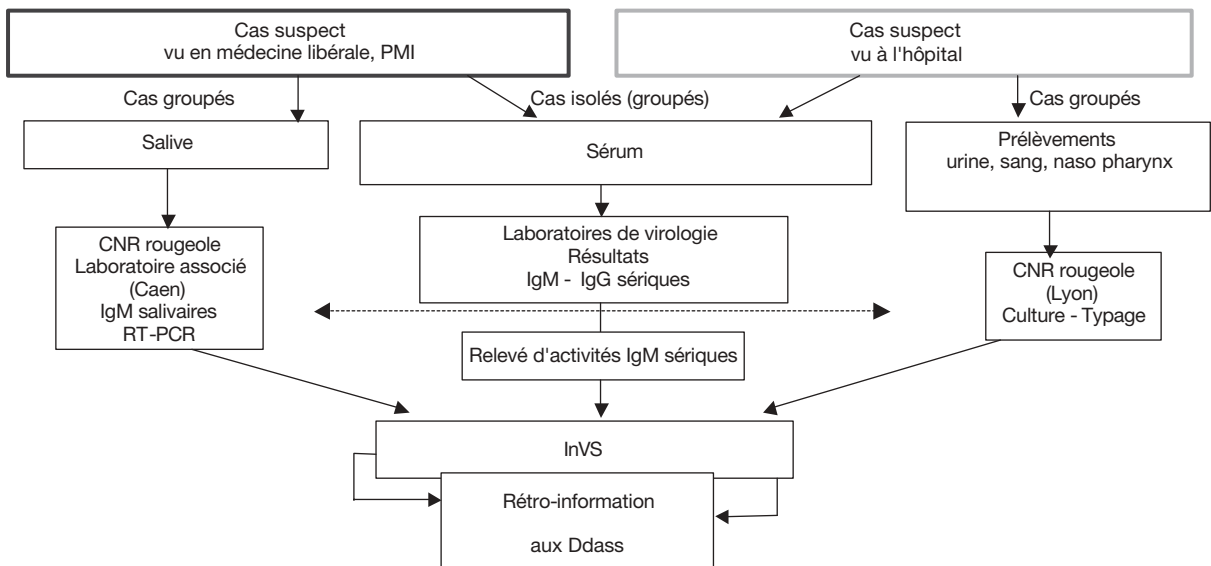
Figure 10 - Classification des cas répondant à la définition d'un cas clinique de rougeole



* Séroconversion ou élévation significative des titres.

Les délais pris en compte pour la classification des cas de rougeole seront : 3 à 28 jours après le début de l'éruption pour la détection des IgM dans le sérum ou la salive ; les premiers 5-7 jours suivant l'apparition de l'éruption pour l'isolement du virus sur prélèvement naso-pharyngé ou urinaire ; les 5 premiers jours suivant l'apparition de l'éruption pour la détection de l'ARN viral dans le sang ou la salive.

Figure 11 - Projet de dispositif pour la confirmation biologique des cas de rougeole





8. Conclusions

La France, comme l'ensemble des pays membres de la région Europe de l'OMS, doit avoir éliminé la rougeole d'ici 2010.

Le niveau de couverture vaccinale à atteindre pour interrompre la transmission du virus a été estimé supérieur à 95 % avec 2 doses. La France dispose d'un programme de vaccination adapté pour atteindre l'objectif d'élimination de la rougeole. Une 1^{ère} dose de vaccin est recommandée à l'âge de 12-15 mois, une 2^{ème} dose du vaccin triple à 3-6 ans depuis 1997. Cependant, malgré des campagnes de promotion de la vaccination, le niveau de couverture nationale à 24 mois stagne entre 80 et 85 % depuis 1994 avec des disparités départementales pouvant favoriser l'éclosion de flambées dans des poches de populations mal vaccinées.

Depuis 1985, la rougeole est surveillée par un réseau de médecins généralistes libéraux sentinelles (Inserm U444), qui notifient chaque semaine les cas sur des critères cliniques. Après l'introduction du vaccin antirougeoleux, dans le calendrier vaccinal en France en 1983, l'incidence nationale de la maladie a progressivement chuté, passant de 331 000 cas par an en 1986 et à un nombre estimé de 10 500 cas en 2003 (taux d'incidence de 16 cas pour 100 000).

Compte tenu de la baisse du nombre de cas rapportés observée ces dernières années et du fait que la valeur prédictive positive d'un diagnostic clinique diminue quand la prévalence d'une maladie diminue, le système de surveillance actuel ne s'avère plus adapté. Ainsi, les zones de transmission active du virus risquent de ne pas être détectées et la proportion de vraies rougeoles parmi les cas notifiés, sans doute plus faible qu'en 1997 où elle avait été estimée à 50 %, est inconnue.

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) a constitué un groupe de travail pour élaborer, d'ici fin 2004, un plan national d'élimination de la rougeole. Ce plan définira des stratégies relatives à la politique vaccinale, la surveillance épidémiologique et la promotion de la vaccination. Une évolution du calendrier vaccinal incluant l'élargissement des groupes d'âges ciblés par la vaccination est envisagée pour éliminer plus rapidement la rougeole.

Dans ce contexte, l'InVS a proposé un renforcement de la surveillance de la rougeole qui vise, pour les années à venir, un triple objectif : 1) la détection des situations de cas groupés ou épidémiques afin de mettre en œuvre des mesures de contrôle adaptées ; 2) la classification de l'ensemble des cas en fonction des informations cliniques, biologiques et épidémiologiques (statut vaccinal, nature autochtone, importée ou liée à une importation) et un suivi des progrès vers l'élimination ; 3) l'investigation biologique des cas suspects.

Les deux premiers points correspondant aux composantes « signalement / notification » du dispositif de déclaration obligatoire (DO), le CSHPF, a émis un avis favorable pour l'inscription de la rougeole sur la liste des maladies à DO et la mise en place d'un dispositif de confirmation biologique des cas reposant notamment sur la sérologie. Des techniques alternatives au prélèvement sérique seront également envisagées telles que le prélèvement de salive ou la goutte de sang séchée sur papier buvard permettant une détection d'IgM spécifiques ou la recherche d'ARN viral par PCR.

La situation épidémiologique actuelle couplée à un renforcement de la politique de vaccination antirougeoleuse rend l'objectif d'élimination accessible. Le renforcement de la surveillance de la rougeole en France par la déclaration obligatoire et l'investigation biologique des cas est dans ce cadre essentiel pour suivre les progrès vers l'élimination du virus et en établir la certification une fois l'objectif atteint. D'autres outils permettront également de suivre ces progrès, notamment la surveillance de la couverture vaccinale et des niveaux de susceptibilité au virus dans la population. Le nouveau système de surveillance de la rougeole devra être évolutif en fonction des étapes stratégiques qui seront définies dans le cadre du plan national d'élimination de la rougeole.

Annexe 1

Recensement des cas de rougeole confirmés biologiquement en France entre le 1^{er} janvier et le 30 juin 2003 – Compte-rendu d'enquête (InVS, CNR de la rougeole et laboratoire associé au CNR)

Contexte

La Région européenne de l'OMS s'est engagée en 1998 dans une politique d'élimination du virus de la rougeole qui doit aboutir en 2010, suivant ainsi l'exemple du continent américain. Le niveau de couverture vaccinale à atteindre pour interrompre la transmission autochtone du virus de la rougeole dans une zone géographique a été estimé à 95 %. Certains pays, comme la Finlande, n'enregistrent plus de cas depuis 1996.

La vaccination contre la rougeole a été introduite en France en 1983 et a fait considérablement baisser l'incidence de la rougeole, passant de 300 000 cas en 1985 à 5 200 cas en 2002. Elle repose depuis 1996 sur un calendrier à deux doses, la première dose à partir de 12 mois, la 2^e entre 3 et 6 ans.

La couverture vaccinale à 2 ans, en France, stagne autour de 84 % depuis 1994, avec des départements dont la couverture vaccinale est inférieure à 80 %. L'âge moyen de survenue des cas est augmenté et actuellement plus de 50 % des cas sont âgés de 10 ans et plus.

La surveillance actuelle de la rougeole est faite par un réseau d'environ 300 médecins généralistes sentinelles et n'est basée que sur la clinique.

Cependant, compte tenu de la diminution de l'incidence de la rougeole et de la part (indéterminée) d'éruptions considérées comme morbilliformes dues à d'autres agents infectieux, on peut supposer que la valeur prédictive de la définition clinique pour identifier les cas de rougeole a diminué ces dernières années.

Le rôle du laboratoire dans le renforcement de surveillance de la rougeole est donc primordial pour confirmer les cas suspects, sporadiques ou groupés et mettre ainsi en évidence la transmission du virus et pour permettre l'identification et l'origine des souches.

En juillet 2003, la Cellule interrégionale d'épidémiologie (Cire) Sud et l'InVS ont documenté une circulation active du virus dans le sud de la France en région Paca. Un total de 259 cas, survenus entre le 1^{er} juillet et le 30 juin 2003 ont pu être recensés (14 cas par le CH de la Timone à Marseille ; 67 par les laboratoires qui ont diagnostiqués des sérologies IgM positives ; 11 cas par une enquête auprès d'un échantillon de 150 médecins généralistes exerçant à Digne, Avignon et Marseille ; 167 cas recherchés autour d'un foyer signalé par un laboratoire d'analyses médicales à Manosque). Cent trente-huit cas, soit 53 %, ont pu être documentés. Soixante-quatorze cas ont été confirmés par le laboratoire, 15 cas présentaient un lien épidémiologique avec 1 cas confirmé biologiquement ou 1 cas clinique. La plupart de ces cas sont survenus en mars et avril. Vingt-cinq cas ont été hospitalisés au cours de la période et 2 complications sévères à type de pneumonies ont été identifiées. L'âge moyen des cas était de 15 ans et 51 % avaient plus de 13 ans. Les trois départements les plus touchés, étaient les Alpes-de-Haute-Provence (55 cas), le Vaucluse (32 cas) et les Bouches-du-Rhône (45 cas dont 30 sur Marseille) avec des taux d'incidence respectifs de 39,4 ; 6,4 et 2,5 pour 100 000 habitants pour les 6 premiers mois de l'année 2003. Ces données sous-estiment très certainement la situation réelle, compte-tenu des difficultés à recenser de façon exhaustive tous les cas et si on fait l'hypothèse, qu'actuellement, peu de cas suspects bénéficient d'un diagnostic sérologique.

Afin de contribuer à documenter la situation en Paca mais aussi à décrire la circulation du virus dans d'autres régions en France, le CNR de la rougeole, le CNR associé et l'InVS ont démarré, fin juin 2003,

une enquête auprès des laboratoires de biologie clinique susceptibles de rencontrer des cas de rougeole, authentifiés par une sérologie (séroconversion, IgM) ou plus rarement par une détection virale (PCR, culture). L'objectif principal était d'évaluer le nombre de sérologie IgM positives diagnostiquées par les laboratoires au cours du 1^{er} semestre 2003. Cette enquête visait également à établir la liste des laboratoires réalisant la recherche d'IgG et d'IgM contre le virus de la rougeole et à apprécier la volonté et les capacités de ces laboratoires à participer au renforcement de la surveillance de la rougeole.

Méthodes

Une liste préliminaire des laboratoires de biologie clinique réalisant les sérologies rougeole a été élaborée par le laboratoire associé au CNR (CHU Caen) et confiée à l'InVS. Il était demandé à chaque laboratoire de confirmer ses capacités en terme de sérologie rougeole (détection des IgM spécifiques) et le cas échéant, d'indiquer le laboratoire de référence qui traitait les prélèvements.

Pour les laboratoires ayant les capacités diagnostiques de rougeole et acceptant de participer à l'enquête, il était demandé :

- d'indiquer le nombre total de tests sérologiques réalisés chaque semestre en 2001, 2002 et 2003 (1^{er} semestre) et le nombre de sérologies IgM positives diagnostiquées sur les mêmes périodes ;
- de lister sur tableau récapitulatif, les diagnostics positifs portés entre le 1^{er} janvier et le 30 juin 2003. Les informations recueillies pour chaque cas concernaient l'âge, le sexe, le département d'origine du prélèvement et/ou le département de résidence du sujet, les dates et résultats des sérologies IgG et IgM réalisées ;
- de renvoyer à l'InVS, un formulaire de signalement pour chaque sérologie positive identifiée à partir du 1^{er} juillet 2003 ; et ce tant que les informations recueillies sont en faveur d'une circulation active du virus. Dans ce cadre, les informations recueillies sont l'âge, le sexe, le département de résidence du médecin prescripteur ou le cas échéant du laboratoire d'origine (où a été réalisé le prélèvement), les dates et résultats des sérologies IgM et des recherches virales réalisées (PCR ou culture).

Cette enquête s'est inscrite dans le cadre d'un accord de la Cnil pour les activités d'investigations épidémiologiques de l'InVS et les données ont été rendues anonymes au moment de la saisie informatique.

Résultats

Participation des laboratoires et nombre de laboratoires réalisant la recherche d'IgM spécifiques de la rougeole

Sur les 75 laboratoires pressentis par le CNR pour contribuer à l'enquête, 65 (87 %) ont répondu. Parmi ces derniers, 27 laboratoires (3 laboratoires privés et 24 laboratoires hospitaliers) réalisent les tests sérologiques rougeole sur des prélèvements effectués par eux ou reçus de laboratoires qui ne pratiquent pas le diagnostic biologique de la rougeole.

La liste des laboratoires réalisant les sérologies rougeole figure à la fin de ce document.

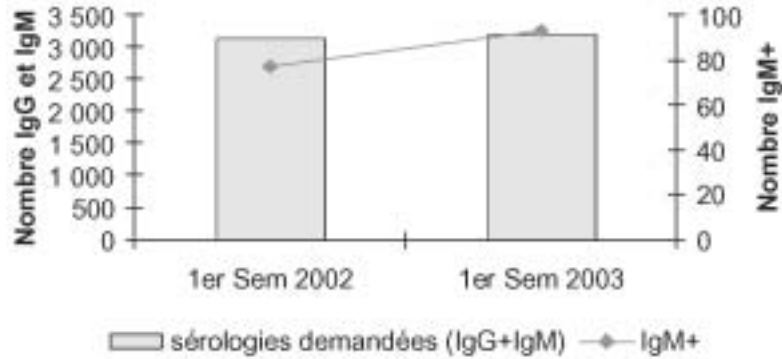
Activités des laboratoires en termes de sérologies rougeole en 2001, 2002 et 2003

Les activités en terme de recherche d'IgM contre la rougeole ont été fournies par 25 des 27 laboratoires réalisant ces sérologies. Compte-tenu de l'incomplétude de ces données pour 2001 et 2002, il est difficile de faire une estimation précise du nombre de sérologies réalisées par les laboratoires en France chaque année. D'après les données recueillies, 5 316 sérologies rougeole (IgG +/- IgM) ont été prescrites en 2001 et 5 425 en 2002.

Vingt et un laboratoires ont donné des informations complètes sur leurs activités en 2002 et en 2003 (6 premiers mois) et la comparaison, pour le premier semestre entre 2002 et 2003 est illustrée dans la figure 1 : 3 124 sérologies ont été réalisées (IgG +/- IgM) entre le 1^{er} janvier et le 30 juin 2002 dont 77 IgM positives et 3 185 sur la même période en 2003 avec 93 IgM positives.

En l'absence de connaissance des contextes dans lesquels ces sérologies ont été prescrites, il est impossible de connaître le nombre total de sérologies réalisées devant des cas suspects de rougeole.

Figure 1 - Sérologies IgG et IgM rougeole dans 21 laboratoires en 2002 et 2003 (1^{er} semestre)



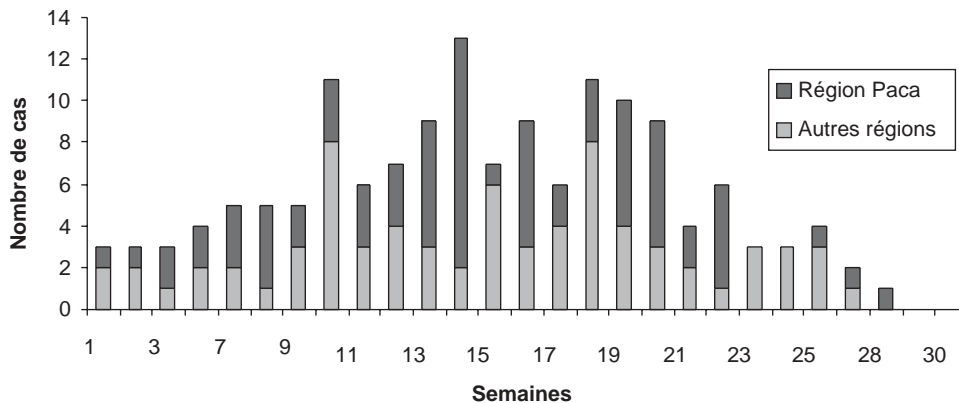
Nombre de cas de rougeole confirmés par sérologie (IgM spécifiques) entre le 1^{er} janvier et le 30 juillet 2003

L'ensemble des laboratoires réalisant la détection d'IgM ont porté à la connaissance de l'InVS, l'ensemble des résultats sérologiques (IgM et IgG) positifs.

Un total de 154 cas avec sérologie IgM positives ont été recensés. Cent vingt et une (78 %) de ces sérologies ont été réalisées par les 3 laboratoires privés contre 33 par des laboratoires hospitaliers. Sachant que, parmi les 121 prélèvements traités par les laboratoires privés, 21 étaient adressés par des laboratoires hospitaliers, on estime à 100 le nombre de sérologies prescrites en libéral (65 %) contre 54 en milieu hospitalier (35 %).

La courbe des cas recensés par semaine montre que près de la moitié des diagnostics positifs ont été posés en mars et avril 2003 c'est-à-dire entre la semaine 10 et la semaine 18 (71 cas soit 46 %) (figure 2).

Figure 2 - Cas de rougeole confirmés par sérologie (IgM+) en France par semaine en 2003 (jusqu'à S30)



La répartition des cas par région (origine du prélèvement) montre que 80 % des cas sont survenus dans trois principales régions : Ile-de-France, 33 cas (21 %) ; Provence-Alpes-Côte d'Azur, 78 cas (51 %) et Rhône-Alpes, 13 cas (8 %).

D'après les sources de cette enquête, l'incidence des cas de rougeole confirmés sérologiquement en France au cours du 1^{er} semestre 2003 est de 0,24 pour 100 000 habitants. Elle a été plus élevée en PACA (1,73 contre 0,30 en Ile-de-France et 0,22 en Rhône-Alpes).

L'analyse des cas confirmés biologiquement en fonction de l'âge montre que la moyenne et la médiane sont égales à 18 ans ; 65% de ces cas ont plus de 13 ans (tableau 1).

Tableau 1 - Répartition des cas confirmés de rougeole par groupe d'âge

Groupes d'âges	Effectifs (n=152)	Pourcentages
<1 an	3	2 %
1-2 ans	25	16 %
3-6 ans	17	11 %
7-13 ans	11	7 %
14-20 ans	35	24 %
>20 ans	61	40 %

Le sexe ratio (H/F) est égal à 1,1 (77 H et 70 F).

Parmi les 154 cas chez lesquels des IgM spécifiques ont été détectées, 136 (88 %) ont eu un diagnostic porté qu'à partir d'un seul prélèvement (tableau 2).

Tableau 2 - Modalités de confirmation biologique des cas signalés par les laboratoires

	Effectifs (n=154)	Pourcentages
Sérologie unique IgM+	136	88 %
Deux sérologies IgM+	4	3 %
Sérologies IgM limites	8	5 %
IgM+ et séroconversion IgG	6	4 %

Discussion / Conclusion

Le nombre de sérologies demandées est assez constant d'une année à l'autre. Compte tenu de la difficulté que représenterait la documentation des motifs de prescription des sérologies rougeole autres que la confirmation devant un cas suspect (bilan infectieux, contrôle immunitaire avant traitement immunosuppresseur, contrôle post-vaccination ROR...), le suivi du nombre de sérologies demandées ne peut pas être envisagé comme un indicateur indirect du nombre de cas suspects de rougeole vus par les personnels de santé.

Le faible effectif de laboratoires réalisant la détection d'IgM dans le sérum et le taux acceptable de participation des laboratoires à cette enquête, laisse penser qu'une surveillance des cas confirmés biologiquement est envisageable, à travers un réseau de laboratoires.

Liste des laboratoires ayant répondu à l'enquête et réalisant des tests de détection d'anticorps IgM contre le virus de la rougeole : CHU La Timone, Marseille ; CHU Caen, CHU - Hôpital Saint-jacques, Besançon ; CHU Purpan, Toulouse ; CHU - Hôpital Pellegrin, Bordeaux ; CHU Montpellier ; CHUR Bretonneau, Tours ; CHRU -Hôpital A. Michallon, Grenoble ; CHU - Hôpital Nord, Saint-Etienne ; CHR La Source, Orléans ; CHU Hôpital Robert Debré, Reims ; CHU - Hôpital de Brabois, Vandoeuvre-Les-Nancy ; CHRU, Lille ; CHRU Hôpital Saint-Jacques, Clermont-Ferrand ; CHU, Strasbourg ; Laboratoire M. Mérieux, Lyon ; Domaine Rockefeller, Lyon ; HIA du Val de Grâce, Paris ; CH Trousseau, Paris ; CH Saint Vincent de Paul, Paris ; CHU Bichat - Claude Bernard, Paris ; CHU, Rouen ; CHU Hôpital de la Miletrie, Poitiers ; CHU Dupuytren, Limoges ; Laboratoire LCL, Ivry-sur-Seine ; CH de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre ; Laboratoire Pasteur Cerba, Saint-Ouen l'Aumone.



Références bibliographiques

- [1] Stein CE, Birmingham M, Kurian M, Duclos P, Strebel P. The global burden of measles in the year 2000--a model that uses country-specific indicators. *J Infect Dis* 2003; 187 Suppl 1:S8-14.
- [2] Organisation mondiale pour la santé. Santé21 : la politique-cadre de la santé pour tous pour la Région européenne de l'OMS. Bureau régional de l'Europe, 1999. Série européenne de la santé pour tous 6.
- [3] De Quadros CA, Olive JM, Hersh BS, Strassburg MA, Henderson DA, Brandling-Bennett D *et al.* Measles elimination in the Americas. Evolving strategies. *JAMA* 1996; 275(3):224-9.
- [4] Vitek CR, Redd SC, Redd SB, Hadler SC. Trends in importation of measles to the United States, 1986-1994. *JAMA* 1997; 277(24):1952-6.
- [5] Anderson RM, May RM. Directly transmitted infectious diseases: control by vaccination. *Science* 1982; 215(4536):1053-60.
- [6] Cutts FT, Henao-Restrepo A, Olive JM. Measles elimination: progress and challenges. [Review] [56 refs]. *Vaccine* 1999; 17:Suppl 3:S47-52.
- [7] Heinonen OP, Paunio M, Peltola H. Total elimination of measles in Finland [editorial]. *Annals of Medicine* 1998; 30(2):131-3.
- [8] Paunio M, Virtanen M, Peltola H, Cantell K, Paunio P, Valle M *et al.* Increase of vaccination coverage by mass media and individual approach: intensified measles, mumps, and rubella prevention program in Finland. *Am J Epidemiol* 1991; 133(11):1152-60.
- [9] Aaby P, Simondon F, Samb B, Cisse B, Jensen H, Lisse IM *et al.* Low mortality after mild measles infection compared to uninfected children in rural West Africa. *Vaccine* 2002; 21(1-2):120-6.
- [10] Helfand RF, Kim DK, Gary HE, Jr., Edwards GL, Bisson GP, Papania MJ *et al.* Nonclassic measles infections in an immune population exposed to measles during a college bus trip. *Journal of Medical Virology* 1998; 1998 Dec; 56(4):337-41.
- [11] Cherry JD. Contemporary infectious exanthems. *Clin Infect Dis* 1993; 16(2):199-205.
- [12] Gendrel D, Chemillier-Truong M, Rodrique D, Raymond J, Bosco O, Saliou P *et al.* Underestimation of the incidence of measles in a population of French children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11(12):1156-7.
- [13] Artimos dO, Jin L, Siqueira MM, Cohen BJ. Atypical measles in a patient twice vaccinated against measles: transmission from an unvaccinated household contact. *Vaccine* 2000; 2000 Dec 8; 19(9-10):1093-6.
- [14] Cherry JD, Feigin RD, Lobes LA, Jr., Shackelford PG. Atypical measles in children previously immunized with attenuated measles virus vaccines. *Pediatrics* 1972; 1972 Nov; 50(5):712-7.
- [15] Godoy P, Dominguez A, Alvarez J, Camps N, Jansa JM, Minguell S *et al.* Measles epidemiology in Catalonia (Spain): implications for a regional vaccination programme. *International Journal of Epidemiology* 1999; 28(3):558-62.
- [16] Loras-Duclaux I, David L, Peyramond D, Floret D, Lachaux A, Hermier M. [Epidemiological study and cost evaluation of measles in Lyons hospitals over a 5-year period]. *Pediatric* 1988; 43(5):451-4.
- [17] Dales LG, Kizer KW, Rutherford GW, Pertowski CA, Waterman SH, Woodford G. Measles epidemic from failure to immunize. *West J Med* 1993; 159(4):455-64.
- [18] Miller CL. Severity of notified measles. *Br Med J* 1978; 1(6122):1253.
- [19] Miller C, Farrington CP, Harbert K. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1970-1989. *Int J Epidemiol* 1992; 21(5):998-1006.

- [20] Pelletier L, Chung P, Duclos P, Manga P, Scott J. A benefit-cost analysis of two-dose measles immunization in Canada. *Vaccine* 1998; 16(9-10):989-96.
- [21] Chavez GF, Ellis AA. Pediatric hospital admissions for measles. Lessons from the 1990 epidemic. *West J Med* 1996; 165(1-2):20-5.
- [22] Gindler JS, Atkinson WL, Markowitz LE, Hutchins SS. Epidemiology of measles in the United States in 1989 and 1990. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(10):841-6.
- [23] Richard JL, Boubaker K, Doutaz M, Schubiger G. Déclaration obligatoire de la rougeole en Suisse : forte augmentation du nombre de cas au printemps 2003. *Bulletin des médecins suisses* 2003; 84, 1445-50.
- [24] Hellenbrand W, Siedler A, Tischer A, Meyer C, Reiter S, Rasch G *et al.* Progress toward measles elimination in Germany. *J Infect Dis* 2003; 187 Suppl 1:S208-16.
- [25] Unknown. Measles epidemic attributed to inadequate vaccination coverage - Campania, Italy, 2002. *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report* 2003; 52(43), 1044-7.
- [26] Chiba ME, Saito M, Suzuki N, Honda Y, Yaegashi N. Measles infection in pregnancy. *J Infect* 2003; 47(1):40-4.
- [27] Ramsay M, Gay N, Miller E, Rush M, White J, Morgan-Capner P *et al.* The epidemiology of measles in England and Wales: rationale for the 1994 national vaccination campaign. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1994; 4(12):141-6.
- [28] Aaby P. Malnutrition and overcrowding/intensive exposure in severe measles infection: review of community studies. *Rev Infect Dis* 1988; 10(2):478-91.
- [29] Gay NJ, Hesketh LM, Morgan-Capner P, Miller E. Interpretation of serological surveillance data for measles using mathematical models: implications for vaccine strategy. *Epidemiol Infect* 1995; 115(1):139-56.
- [30] Markowitz LE, Albrecht P, Rhodes P, Demonteverde R, Swint E, Maes EF *et al.* Changing levels of measles antibody titers in women and children in the United States: impact on response to vaccination. Kaiser Permanente Measles Vaccine Trial Team. *Pediatrics* 1996; 97(1):53-8.
- [31] Isik N, Uzel N, Gokcay G, Kilic A, Yilmaz G, Sadikoglu B *et al.* Seroconversion after measles vaccination at nine and fifteen months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(8):691-5.
- [32] Kohler KA, Suleiman AJ, Robertson SE, Malankar P, Al Khusaiby S, Helfand RF *et al.* Immunogenicity of measles and rubella vaccines in Oman: a prospective clinical trial. *J Infect Dis* 2003; 187 Suppl 1:S177-85.
- [33] Tsai HY, Huang LM, Shih YT, Chen JM, Jiang TM, Tsai CH *et al.* Immunogenicity and safety of standard-titer AIK-C measles vaccine in nine-month-old infants. *Viral Immunology* 1999; 12(4):343-8.
- [34] Carson MM, Spady DW, Albrecht P, Beeler JA, Thipphawong J, Barreto L *et al.* Measles vaccination of infants in a well-vaccinated population. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(1):17-22.
- [35] Dai B, Chen ZH, Liu QC, Wu T, Guo CY, Wang XZ *et al.* Duration of immunity following immunization with live measles vaccine: 15 years of observation in Zhejiang Province, China. *Bull World Health Organ* 1991; 69(4):415-23.
- [36] Poland GA, Jacobson RM, Thampy AM, Colbourne SA, Wollan PC, Lipsky JJ *et al.* Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization. *JAMA* 1997; 277(14):1156-8.
- [37] Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, Maes EF, Guris D, Bellini WJ. Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: the optimal timing of specimen collection after rash onset. *J Infect Dis* 1997; 175(1):195-9.
- [38] Brown DW, Ramsay ME, Richards AF, Miller E. Salivary diagnosis of measles: a study of notified cases in the United Kingdom, 1991-3. *BMJ* 1994; 308(6935):1015-7.
- [39] Arista S, Ferraro D, Cascio A, Vizzi E, di Stefano R. Detection of IgM antibodies specific for measles virus by capture and indirect enzyme immunoassays. *Res Virol* 1995; 146(3):225-2.
- [40] De Swart RL, Nur Y, Abdallah A, Kruijning H, El Mubarak HS, Ibrahim SA *et al.* Combination of reverse transcriptase PCR analysis and immunoglobulin M detection on filter paper blood samples allows diagnostic and epidemiological studies of measles. *Journal of Clinical Microbiology* 2001; 39(1):270-3.

- [41] Riddell MA, Leydon JA, Catton MG, Kelly HA. Detection of measles virus-specific immunoglobulin M in dried venous blood samples by using a commercial enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 2002; 40(1):5-9.
- [42] Anonymous. Nomenclature relative à la description des caractéristiques génétiques des virus sauvages (mise à jour). *Weekly Epidemiological Record* 2001; 76 (32), 241-7.
- [43] Anonymous. Nomenclature relative à la description des caractéristiques génétiques des virus rougeoleux sauvages (mise à jour). *Weekly Epidemiological Record* 2001; 76(32), 249-51.
- [44] Van Binnendijk RS, van den HS, van den KH, Kohl RH, Woonink F, Berbers GA *et al.* Evaluation of serological and virological tests in the diagnosis of clinical and subclinical measles virus infections during an outbreak of measles in The Netherlands. *J Infect Dis* 2003; 188(6):898-903.
- [45] Van den HS, Conyn-van Spaendonck MA, van Steenberghe JE. Measles epidemic in the Netherlands, 1999-2000. *J Infect Dis* 2002; 186(10):1483-6.
- [46] Jin L, Vyse A, Brown DW. The role of RT-PCR assay of oral fluid for diagnosis and surveillance of measles, mumps and rubella. *Bull World Health Organ* 2002; 80(1):76-7.
- [47] Perry KR, Brown DW, Parry JV, Panday S, Pipkin C, Richards A. Detection of measles, mumps, and rubella antibodies in saliva using antibody capture radioimmunoassay. *J Med Virol* 1993; 40(3):235-40.
- [48] Helfand RF, Kebede S, Alexander JP Jr., Alemu W, Heath JL, Gary HE, Jr. *et al.* Comparative detection of measles-specific IgM in oral fluid and serum from children by an antibody-capture IgM EIA. *Journal of Infectious Diseases* 1996; 196 Jun; 173(6):1470-4.
- [49] Samuel D, Sasnauskas K, Jin L, Gedvilaite A, Slibinskas R, Beard S *et al.* Development of a measles specific IgM ELISA for use with serum and oral fluid samples using recombinant measles nucleoprotein produced in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Clin Virol* 2003; 28(2):121-9.
- [50] Nigatu W, Jin L, Cohen BJ, Nokes DJ, Etana M, Cutts FT *et al.* Measles virus strains circulating in Ethiopia in 1998-1999: molecular characterisation using oral fluid samples and identification of a new genotype. *J Med Virol* 2001; 65(2):373-80.
- [51] Carabin H, Edmunds WJ, Gyldmark M, Beutels P, Levy-Bruhl D, Salo H *et al.* The cost of measles in industrialised countries. *Vaccine* 2003; 21(27-30):4167-77.
- [52] Carabin H, Edmunds WJ. Future savings from measles eradication in industrialized countries. *J Infect Dis* 2003; 187 Suppl 1:S29-S35.
- [53] Edmunds WJ, Gay NJ, Kretzschmar M, Pebody RG, Wachmann H, ESEN Project. European Sero-epidemiology Network. The pre-vaccination epidemiology of measles, mumps and rubella in Europe: implications for modelling studies. *Epidemiology & Infection* 2000; 2000 Dec; 125(3):635-50.
- [54] Wallinga J, Teunis P, Kretzschmar M. Reconstruction of measles dynamics in a vaccinated population. *Vaccine* 2003; 21(19-20):2643-50.
- [55] Davis RM, Whitman ED, Orenstein WA, Preblud SR, Markowitz LE, Hinman AR. A persistent outbreak of measles despite appropriate prevention and control measures. *Am J Epidemiol* 1987; 126(3):438-49.
- [56] Anonymous. Transmission of measles among a highly vaccinated school population-Anchorage, Alaska, 1998. *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report* 1999; 47(51-52):1109-11.
- [57] Lévy-Bruhl D, Maccario D, Richardson S, Guérin N. Modélisation de la rougeole en France et conséquences pour l'âge d'administration de la seconde vaccination rougeole-oreillons-rubéole. *Bull Epidemiol Hebd* 1997 Jul 15; 133-5.
- [58] Imported measles case associated with nonmedical vaccine exemption-Iowa, March 2004. *MMWR Morbidity & Mortality Weekly Report* 2004; 53(11):244-6.
- [59] Irons B, Carrasco P, Morris-Glasgow V, Castillo-Solorzano C, de Quadros CA. Integrating measles and rubella surveillance: the experience in the Caribbean. *J Infect Dis* 2003; 187 Suppl 1:S153-7.
- [60] Chaud P, Huguet P, Quénel P, Souares Y, Izzurieta H. Vers une intégration de la Guyane Française au programme d'élimination de la rougeole dans les Amériques. Evaluation des activités de vaccination antirougeoleuse et antioquélucheuse. Rapport d'enquêtes 2003.
- [61] Ramsay M, Brughra R, Brown D. Surveillance of measles in England and Wales: implications of a national saliva testing programme. *Bull World Health Organ* 1997; 75(6):515-21.

- [62] Ramsay ME, Jin L, White J, Litton P, Cohen B, Brown D. The elimination of indigenous measles transmission in England and Wales. *J Infect Dis* 2003; 187 Suppl 1:S198-207.
- [63] Ferson MJ, Young LC, Robertson PW, Whybin LR. Difficulties in clinical diagnosis of measles: proposal for modified clinical case definition. *Med J Aust* 1995; 163(7):364-6.
- [64] Lambert SB, Kelly HA, Andrews RM, Catton MC, Lynch PA, Leydon JA *et al.* Enhanced measles surveillance during an interepidemic period in Victoria. *Med J Aust* 2000; 172(3):114-8.
- [65] Blackburn N, Schoub B, O'Connell K. Reliability of the clinical surveillance criteria for measles diagnosis [letter]. *Bulletin of the World Health Organization* 2000; 78(6):861; 78(6):861.
- [66] Rebière I, Lévy-Bruhl D, Goulet V, Guérin N. Estimation de l'efficacité de la vaccination antirougeoleuse à partir de l'enquête nationale d'évaluation de la couverture vaccinale menée en 1989, en milieu scolaire. *Bull Epidemiol Hebd* 1990; 38:165.
- [67] Branchet R, Chauvin P, Flahault A. Measles: sub optimal situation in France. *Euro Surveill* 2000; 5(2):21-2.
- [68] Antona D, Bussière E, Guignon N, Badeyan G, Lévy-Bruhl D. La couverture vaccinale en France en 2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2003; 36:169-72.
- [69] Muscat M, Glismann S, Bang H. Measles in Europe in 2001-2002. *Euro Surveill* 2003; 8(6):123 9.
- [70] Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S, Bella A, Arigliani R, Gangemi M, Chiamenti G *et al.* Pediatric sentinel surveillance of vaccine-preventable diseases in Italy. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(8):763-8.
- [71] Burton A. Spain says good-bye to measles. *Lancet Infect Dis* 2001; 1(3):142.
- [72] Dias JA, Cordeiro M, Afzal MA, Freitas MG, Morgado MR, Silva JL *et al.* Mumps epidemic in Portugal despite high vaccine coverage - preliminary report. *Euro Surveill* 1996; 1(4):25-8.
- [73] Levy-Bruhl D, Pebody R, Veldhuijzen I, Valenciano M, Osborne K. ESEN: a comparison of vaccination programmes - Part three : measles mumps and rubella. *Euro Surveill* 1998; 3(12):115-9.
- [74] Six C, Franke F, Pieyre A, Zandotti C, Freymuth F, Wild F *et al.* Investigation de cas de rougeole en région Provence-Alpes-Côte d'Azur au cours du 1er semestre 2003. *Bull Epidemiol Hebd* 2004; (16):63-4.
- [75] Anonymous. Measles epidemic attributed to inadequate vaccination coverage - Campania, Italy, 2002. *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report* 2003; 52(43), 1044-7.
- [76] McBrien J, Murphy J, Gill D, Cronin M, O'Donovan C, Cafferkey MT. Measles outbreak in Dublin, 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(7):580-4.
- [77] Anonymous. Measles outbreak--Netherlands, April 1999-January 2000. *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report* 2000; 49(14):299-303; 49(14):299-303.
- [78] IOM (Institute of Medicine) 2004. *Immunization Safety Review: Vaccines and Autism*. Washington DC: National Academy Press.
- [79] Jansen VA, Stollenwerk N, Jensen HJ, Ramsay ME, Edmunds WJ, Rhodes CJ. Measles outbreaks in a population with declining vaccine uptake. *Science* 2003; 301(5634):804.
- [80] Centre international de l'enfance et de la famille. Etude pilote de surveillance des cas de rougeole dans trois départements à couverture vaccinale élevée. 15-12-1997.
- [81] Institut de veille sanitaire. Investigation de cas de rougeole en région Provence-Alpes-Côtes d'Azur. Janvier-juin 2003. Rapport.
- [82] Institut de veille sanitaire. Surveillance de la rougeole en France - Journée de réflexion du 28 février 2001. Rapport 2001.
- [83] Réseau national de santé publique. Surveillance de la rougeole en France - Etat actuel et perspectives- Journées de réflexion du 20 juin 1997. Rapport 1998.