

Le plan français d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale

D. Floret

Hôpital Édouard Herriot

Lyon

La rougeole

- Hautement contagieuse
- Habituellement bénigne
- Complications: < 1 an et > 20ans
 - Diarrhée (5-13%)
 - Otite (3- 5%)
 - Pneumopathies (1-7%)
 - Encéphalite aiguë (0,2-0,3%)
 - Pan encéphalite subaiguë sclérosante ($0,5- 4 \times 10^{-5}$)
- Décès: 0,2%
 - Enfant: pneumopathie
 - Adulte: encéphalite



*Rougeole clinique
(Source: Santé
Canada)*

Rubéole

- Habituellement bénigne
- Rubéole congénitale:
1^o trimestre grossesse
 - Lésions oculaires:
cataracte, microphthalmie,
glaucome,
 - Surdité de perception
 - Persistance canal artériel,
RP
 - Microcéphalie, retard
mental
 - Hypoplasies, agénésies
dentaires

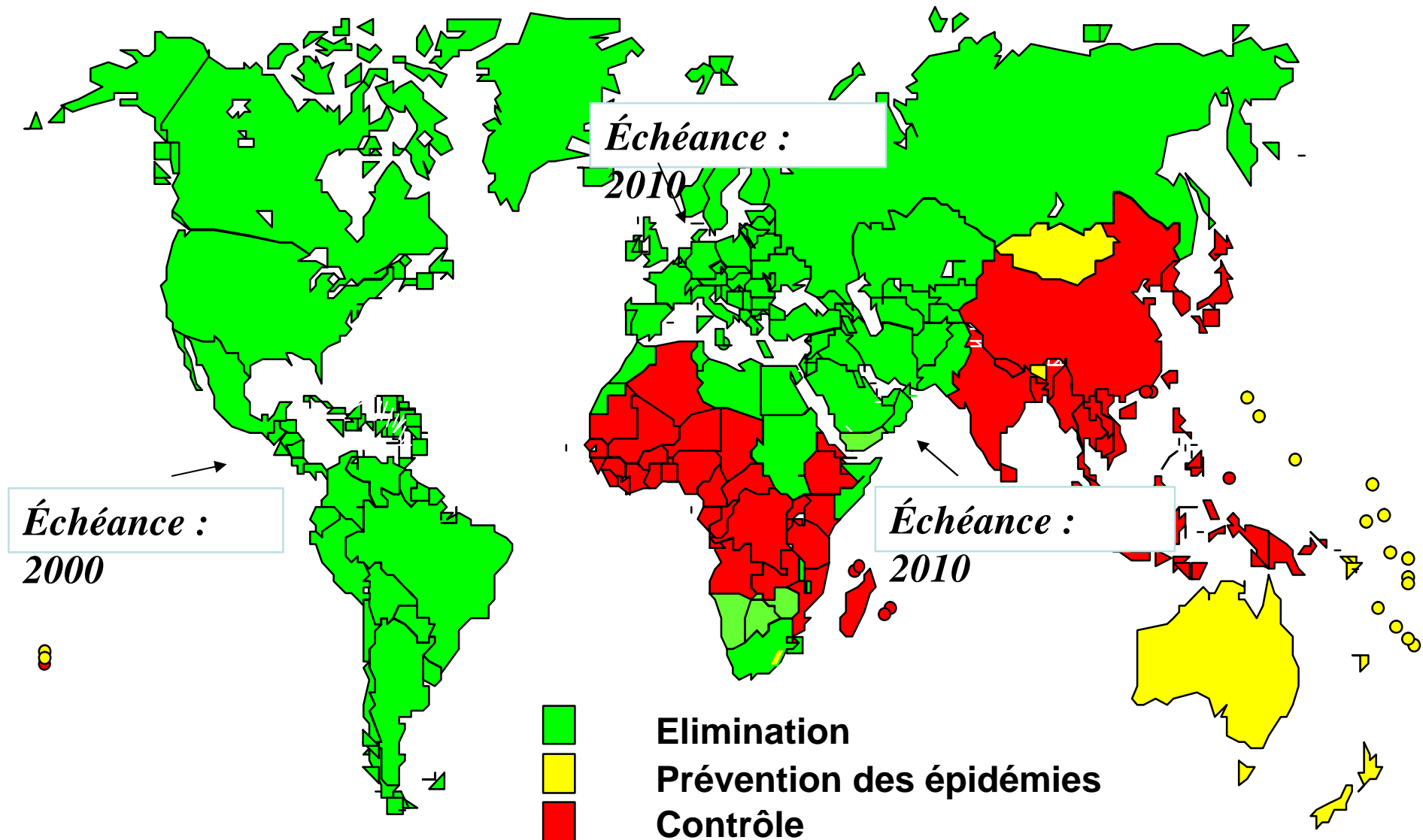


Gregg NM, 1941

Rougeole dans le monde et en Europe

- Touche plus de 30 millions d'enfants/an
- Principale cause de décès par maladie à prévention vaccinale: 875 000 décès/ an
- Estimations Europe 2000 (*Murray CJL WHO 2001*):
 - 959 000 cas
 - 7 000 décès
- Pays où rougeole ± éliminée: Finlande, Suède, Norvège, Pays Bas
- Pays avec épidémies: Italie (2002), Suisse (2003)

Objectifs de contrôle et d'élimination de la rougeole



Recommandations OMS: Rougeole (EUR/ICP/CMD5/01015)

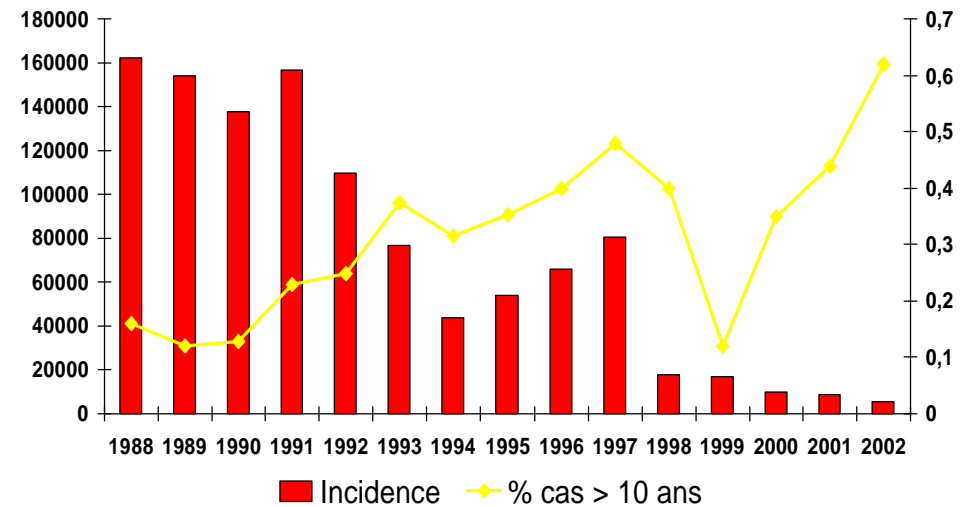
Niveaux de contrôle	Couverture vaccinale	Situation épidémiologique	Activités minimales de surveillance
Niveau faible Phase I : contrôle limité de la rougeole	=90%	Morbidité importante avec fréquentes poussées épidémiques Intervalles entre épidémies < 5 ans	Déclaration mensuelle de données agrégées par groupes d'âge, statut vaccinal, zones géographiques + Investigation des poussées épidémiques de cas suspects de rougeole selon les ressources disponibles
Niveau élevé Phase II : contrôle de la rougeole	> 90% et durable par 1 dose au minimum	Faible morbidité avec poussées épidémiques périodiques Intervalles entre épidémies > 5 ans	Activités niveau I + Notification des cas au niveau national + Mise en place des moyens requis pour la confirmation en laboratoire + Investigation de toute poussée épidémique détectée
Quasi- élimination Phase III	> 95% et durable par 2 doses	Interruption de la transmission endémique Faible niveau de réceptivité à la rougeole dans la population	Notification systématique des cas au niveau national + Investigation de chaque cas suspect avec test diagnostic en laboratoire + Investigation de tout agrégat de cas d'éruption fébrile détectée

Recommandations OMS: Rubéole (EUR/ICP/CMD5/01015)

Niveau faible Phase I	SRC	Étude de l'impact du syndrome de rubéole congénitale (SRC)
	Rubéole	Déclaration du nombre mensuel de cas suspects de rubéole par classe d'âge et par statut vaccinal (facultatif pour les pays sans programme de vaccination antirubéoleuse)
Niveau élevé Phase II et Phase III	SRC	<ul style="list-style-type: none">- Déclaration du nombre annuel total de cas de SRC- Surveillance du SRC au niveau des cas chez les nourrissons de 0 à 11 mois avec confirmation en laboratoire- Surveillance de la sensibilité à la rubéole chez les femmes en âge de procréer
	Rubéole	<ul style="list-style-type: none">- Déclaration du nombre mensuel de cas suspects de rubéole par classe d'âge et par statut vaccinal- Surveillance nationale au niveau des cas, si une stratégie globale de vaccination antirubéoleuse a été mise en place

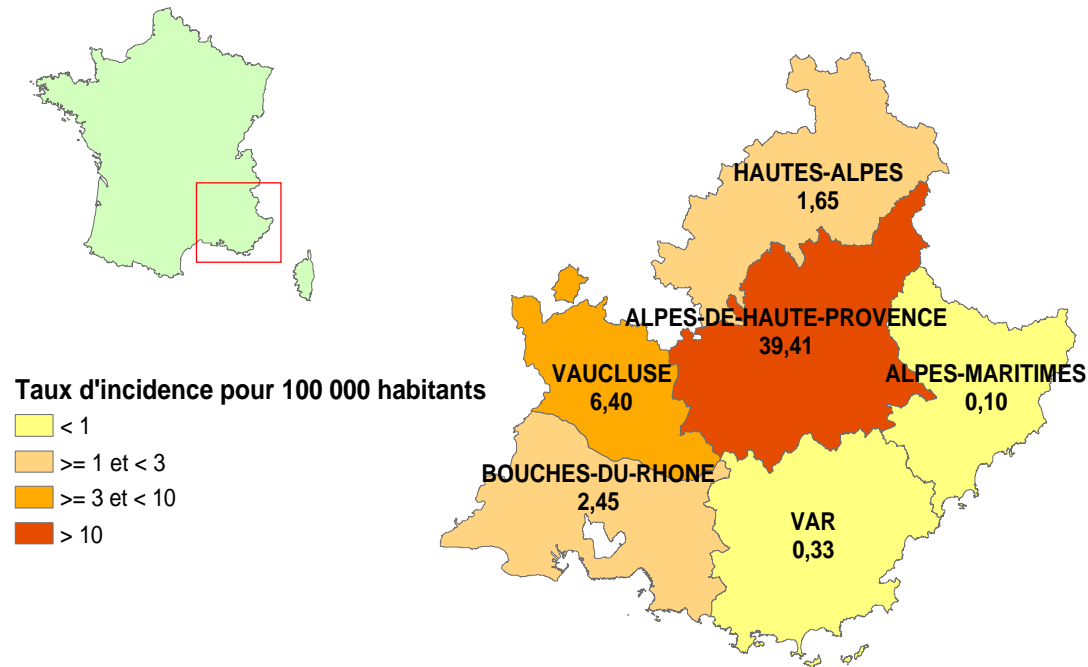
La rougeole en France

- Surveillance par réseau sentinelle
- Pas de confirmation biologique des cas alors que VPP du diagnostic clinique faible (UK: 3% en 2001)
- Estimation: 5 190 cas en 2002, 10 500 in 2003: **extrapolation à partir de 18 cas rapportés** (dont une proportion inconnue de diagnostics erronés)
- 1 à 10 décès/an depuis 1989
- Augmentation de l'âge des cas



Source INSERM réseau sentinelle

Taux de cas de rougeole détectés pour 100 000 habitants
par département, région PACA, 1er semestre 2003



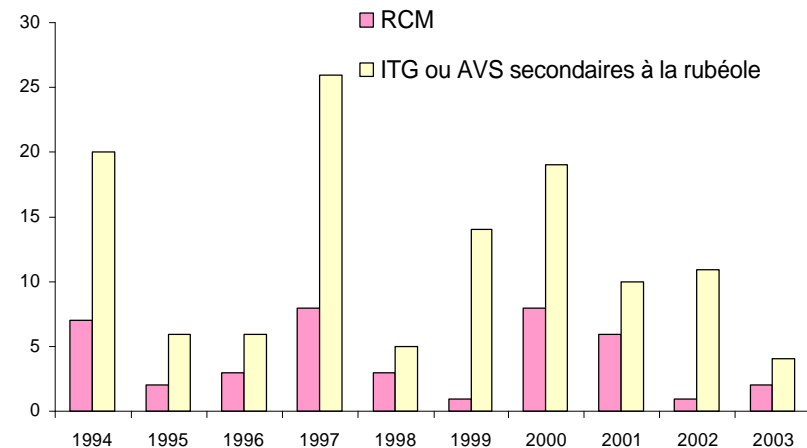
C. Six InVS

Données cartographiques : IGN BDCARTO

259 cas rapportés cases, 138 documentés
Age moyen: 15 ans (11mois- 57 ans)
Statut vaccinal connu dans 69 cas
60 non vaccinés
8 une dose
1 deux doses

État des lieux: la Rubéole

- 2 cas de rubéole congénitale malformative en 2003
- infections rubéoleuses pendant la grossesse chez femmes < 20 ans: 13 en 3 ans
- IMG pour infection rubéoleuse: 18 en 2000



Données réseau RENARUB

La vaccination contre la rougeole- rubéole en France

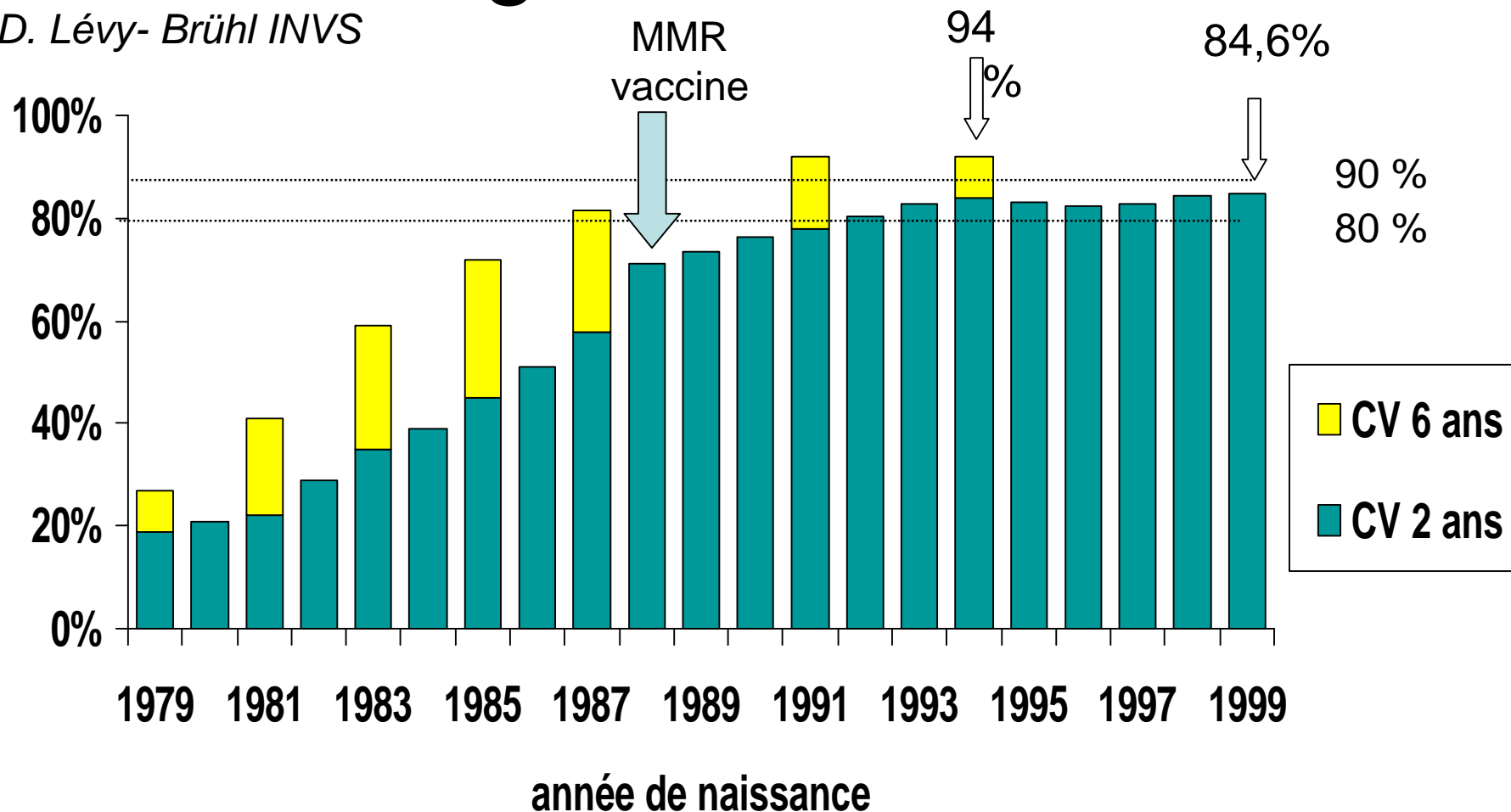
- AMM vaccin rougeole: 1966
- AMM vaccin rubéole 1970
- Recommandations:
 - 1983: vaccins rougeole et rubéole pour tous les nourrissons
 - 1986: vaccins rougeole rubéole oreillons pour tous les nourrissons
 - 1993: **seconde dose** à 11- 13ans
 - 1996: seconde dose à 3- 6 ans
 - 1999: vaccin triple remboursé à 100%

Recommandations actuelles (calendrier vaccinal 2004- BEH juin 2004)

- Vaccin triple **recommandé** pour tous les **nourrissons** entre **12 et 15 mois**
- Seconde dose **entre 3 et 6 ans**
- Rattrapage pour les **6- 13 ans** pour avoir reçu **au moins 1 dose**
- Nourrisson en collectivité: vaccin **rougeole monovalent** à **9 mois**. Vaccin triple à 12-15 mois et 2^o dose à 3- 6 ans

Couverture vaccinale contre rougeole- rubéole

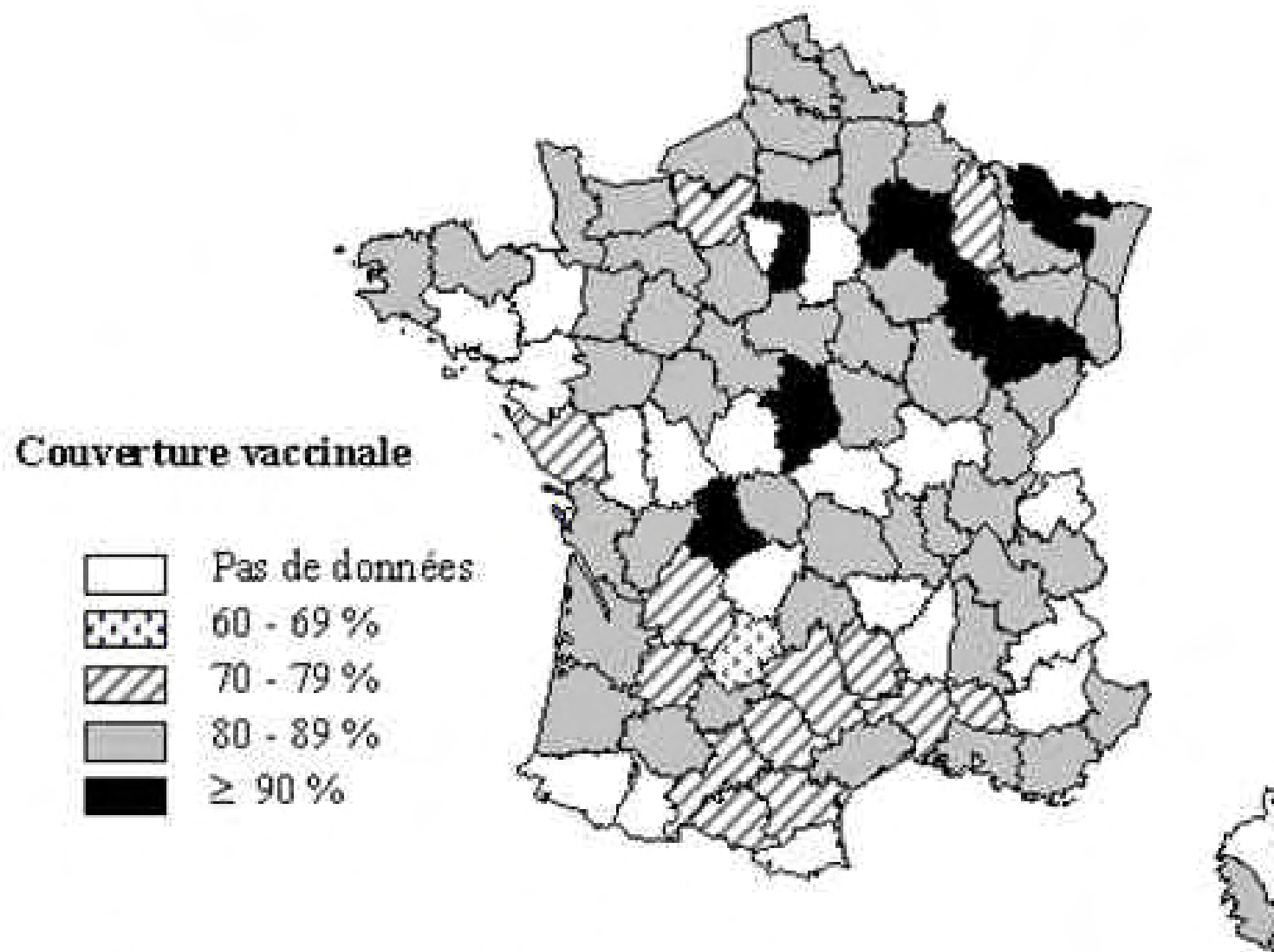
D. Lévy- Brühl INVS



Source : certificats de santé de 2 ans et enquêtes (DREES) dans les écoles

Couverture vaccinale à 11 ans (enquête DRESS 2001-2002): 95%

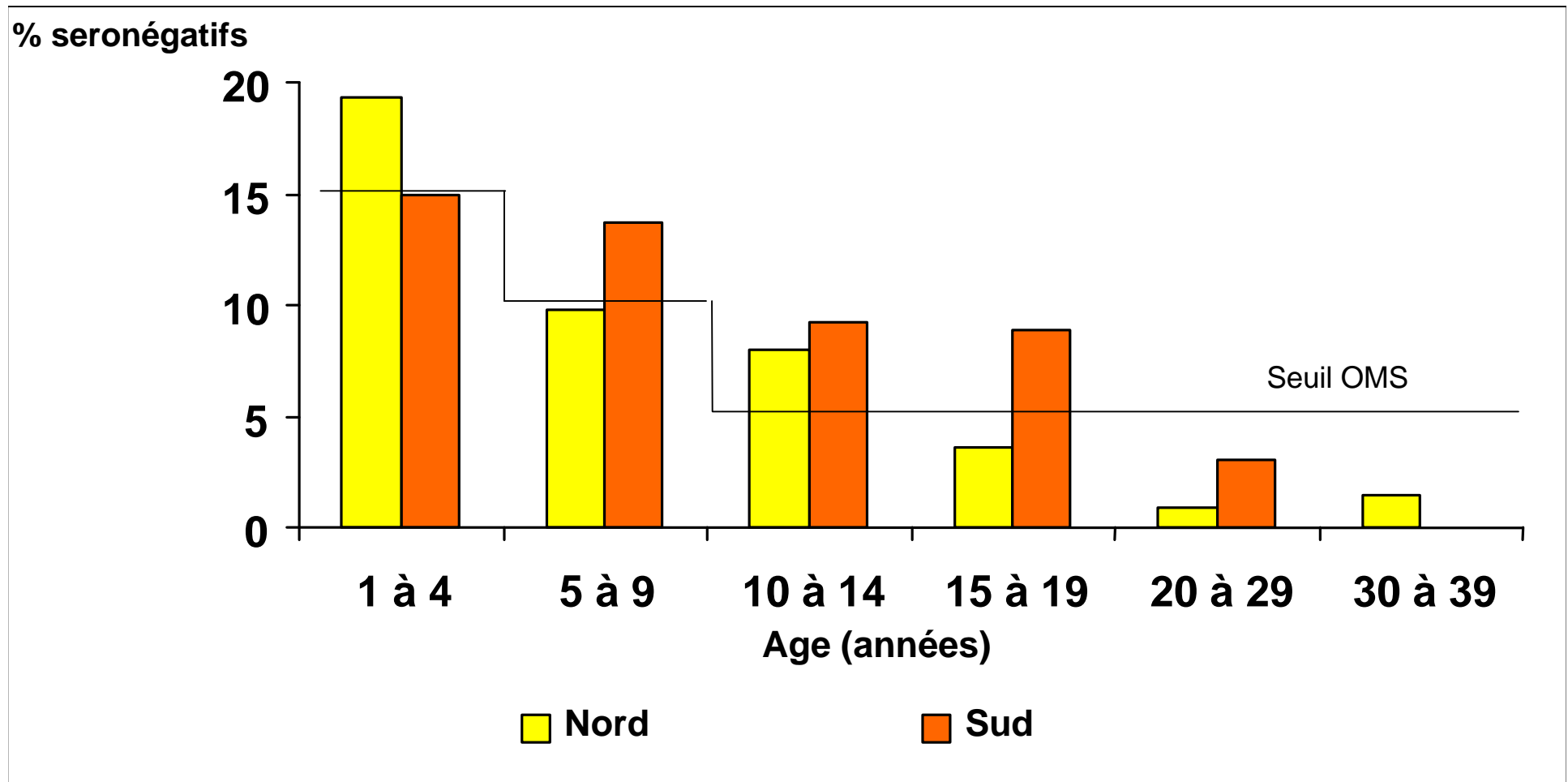
Figure 1 - Couverture vaccinale R-O-R, enfants âgés de 24 mois, France, 2001



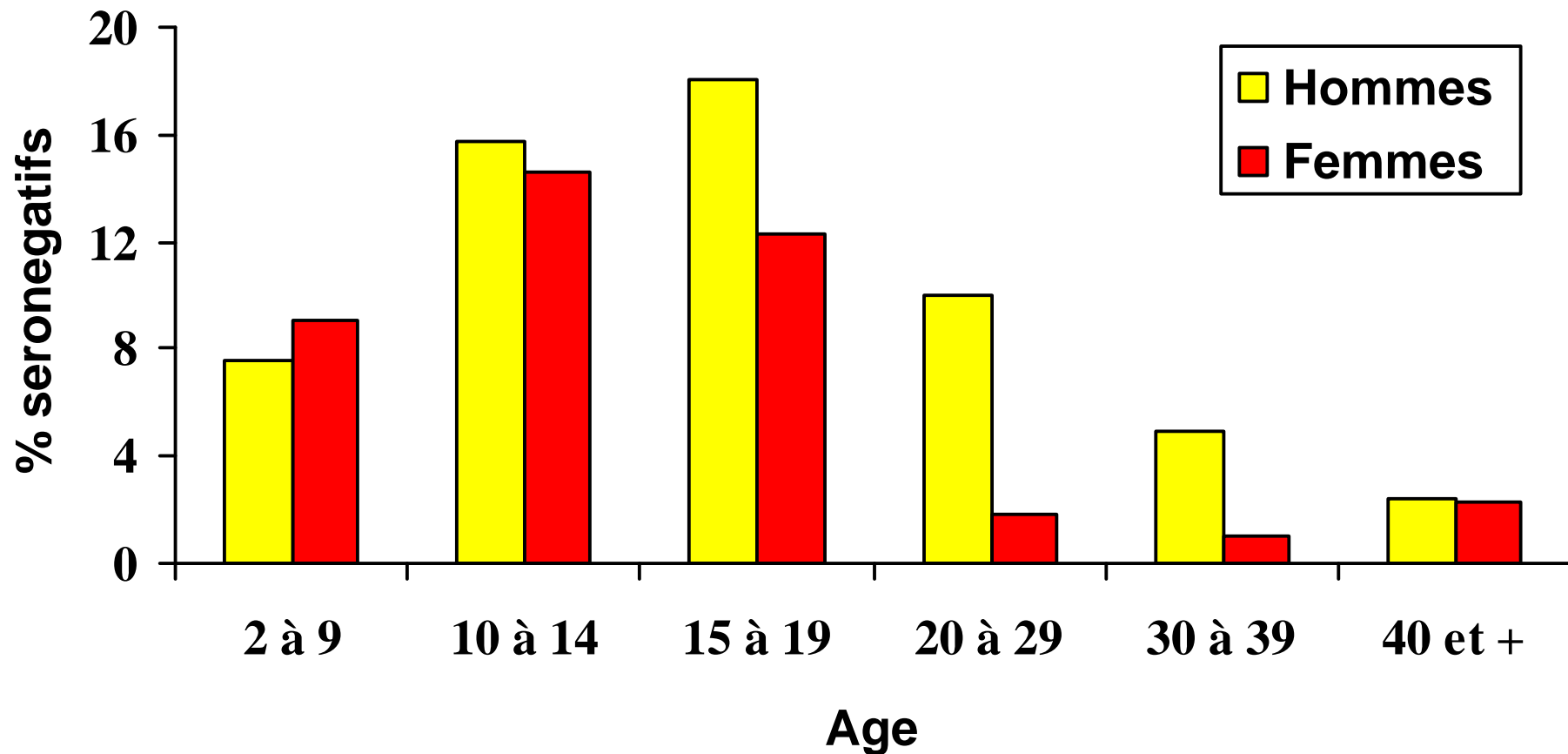
Données DREES au 25/05/2003

Proportion de réceptifs à la rougeole en France en fonction de l'âge et de la région- ESEN 1998

source: InVS/Aventis Pasteur



Proportion de réceptifs à la rubéole en France en fonction de l'âge et du sexe- ESEN 1998 - Source: InVS/Aventis Pasteur



Objectifs du plan

- Interrompre la transmission endémique du virus de la rougeole
- Interrompre la circulation du virus de la rubéole chez les femmes en âge de procréer et éliminer les rubéoles congénitales malformatives
- Atteindre et maintenir un niveau élevé d'immunité vis-à-vis de ces deux maladies dans la population, grâce à la vaccination

Objectifs spécifiques

- Objectif spécifique 1: taux d'incidence rougeole < 1 cas confirmé/ million/an excluant les cas importés
- Objectifs 2 et 3: incidence nulle des SRC et taux d'infections rubéoleuses maternelles < 1 cas/ 100 000 naissances vivantes
- Objectif 4: taux de réceptifs rougeole < 15% chez les 1-4 ans, < 10% chez les 5-9 ans, < 5% entre 10 et 14 ans, < 5% dans chaque cohorte d'âge > 15 ans
- Objectifs 5 et 6: pour les 2 maladies, et dans l'ensemble des départements, niveau de CV 24 mois = 95% pour D1, = 80% pour D2, CV à 6ans = 90% pour D2

Justification des objectifs

- R_0 : nombre de cas secondaires induits par un cas dans une population totalement réceptive (10 à 20 pour rougeole dans les pays industrialisés)
- S: fraction de la population réceptive
- Nombre de cas secondaires induits: $R_0 \times S$
- Si $R_0 \times S < 1$: maladie éliminée à terme
- Pour éliminer la rougeole maintenir $S = 1/R_0$ 90- 95% seuil de l'immunité de groupe
- A moduler selon les tranches d'âge. Le taux très élevé d'immunité chez l'adulte acquis par la maladie autorise des niveaux de réceptivité plus élevés chez les enfants
- Travaux de modélisation: la combinaison taux de réceptivité $< 15\%$ - >4 ans, $< 10\%$ 5-9 ans, $< 5\%$ 10-14 ans, $< 5\%$ dans chaque cohorte d'âge > 15 ans correspond à une valeur moyenne de $R_0 \times S$ d'environ 0,7. Valeurs adoptées par l'OMS pour la région Europe

Principes généraux

- Élaboration par groupe de travail du CSHPF
- 16 mesures réparties en 5 domaines d'action
- Plusieurs acteurs pour sa mise en œuvre
- Évaluation, suivi régulier et coordination par le groupe d'experts du CSHPF
- Budget total estimé pour le plan sur 6 années de fonctionnement : 37.6 millions d'euros (essentiellement lié aux recommandations vaccinales)

Domaine d'action n°1 (1)

Stratégie de vaccination

- Mesure n°1 : Première dose de vaccin trivalent recommandée à l'âge de 12 mois
- Mesure n°2 : Le vaccin recommandé à 9 mois en cas d'entrée en collectivité est le vaccin trivalent
- Mesure n°3 : Deuxième dose de vaccin trivalent au cours de la deuxième année
- Mesure n°4 : Deux doses de vaccin trivalent pour les enfants nés après 1992 (2- 13 ans en 2005)
- Mesure n°5 : Une dose de vaccin trivalent pour personnes nées entre 1980 (25 ans en 2005) et 1991. Courrier sera adressé par les caisses d'assurance maladie aux personnes de 18 ans.

Proportion de réceptifs à la rougeole et la rubéole (ESEN 1998)

<i>Années de naissance</i>	1986-1991		1980-1985		1975-1979		1970-1974	
<i>Age en 2005</i>	14-19		20-25		26-30		31-35	
Sexe	<i>H</i>	<i>F</i>	<i>H</i>	<i>F</i>	<i>H</i>	<i>F</i>	<i>H</i>	<i>F</i>
Réceptifs à la rubéole	11.5%	12%	20%	13%	11%	5%	10.5%	2%
Réceptifs à la rougeole	11%	9%	6%	6%	3%	1%	1%	1%

Pourquoi pas 2 doses chez les 14- 25 ans?

Reviendrait à administrer 9 millions de doses supplémentaires pour éviter 9 cas/an (InVS)

Domaine d'action n°1 (2)

Stratégie de vaccination

- Mesure n°6 : favoriser le **rattrapage vaccinal après l'accouchement** des femmes réceptives à la rubéole (sages femmes)
- Mesure n°7 : Des recommandations vaccinales particulières pour des groupes à risque:
 - **Nourrissons entrant en collectivité avant 12 mois**
Vaccination dès 9 mois recommandée. **En cas de vaccination avant 12 mois, la 2ème dose de trivalent est recommandée entre 12 et 15 mois et suffit**
 - **Voyageurs**
Risque évalué au cas par cas par le médecin vaccinateur en fonction de la durée et des conditions du voyage, du type d'activité
 - **Professionnels à risque après 25 ans**
Personnes non vaccinées et sans antécédents de rougeole (ou histoire douteuse) et dont la sérologie est négative / **Professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rougeole grave**

Domaine d'action n°2

Améliorer la surveillance de la rougeole

- Mesure n°8 : **Déclaration obligatoire** de la rougeole (décret n° 2005-162 du 17 février 2005)
- Mesure n°9 : Incitation à la **confirmation biologique** systématique des cas cliniques (IgM sériques)
- Mesure n°10 : Développement de **techniques de diagnostic alternatives** à la sérologie (tests salivaires, buvard)
- Mesure n°11 : Mise en place d'un **réseau de laboratoires** impliqués dans le diagnostic de la rougeole/ CNR, laboratoires hospitaliers et privés pratiquant la sérologie rougeole IgM (n~30)

Diminution de la valeur prédictive de la définition clinique avec la baisse d'incidence

- **Incidence rougeole élevée** : 100 000 cas de rougeole et 10 000 autres éruptions morbilliformes **% de vraies rougeoles = 90 %** (100 000/110 000)
- **Incidence rougeole faible** : 10 000 cas de rougeole et 10 000 autres éruptions morbilliformes **% de vraies rougeoles = 50 %** (10 000/20 000)
- **Approche de l'élimination** : 100 cas de rougeole et 10 000 autres éruptions morbilliformes **% de vraies rougeoles = 1 %** (100/10 100)
- En Angleterre/Pays de Galles, sur 19 000 cas de rougeole cliniques testés entre 1995-2001, 570 (3%) étaient positifs

Diagnostic biologique de la rougeole

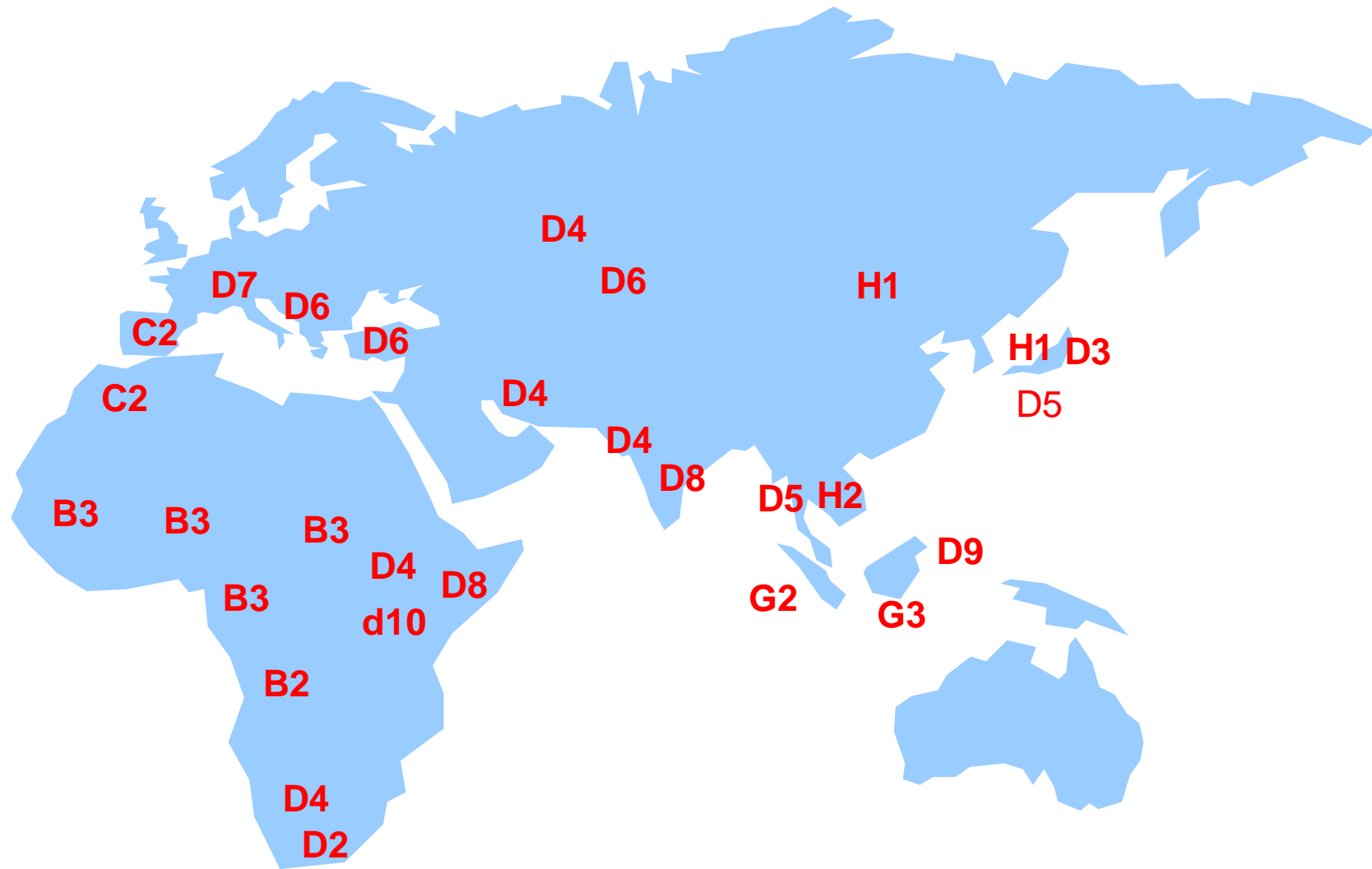
- Sérologie: technique de référence
- Cinétique des anticorps IgM anti virus de la rougeole dosés par Immunocapture ELISA (Helfand RF. 1997)
 - 77% de positivité au 3ème jour de l'éruption
 - 100% de positivité entre le 3ème et le 11ème jour après le début de l'éruption
 - 90% de positivité au 28ème jour
- Séroconversion ou ascension significative des AC IgG entre la phase aiguë et la phase de convalescence

Diagnostic biologique de la rougeole

- Détection des IgM salivaires
- Examen non invasif: prélèvement de salive avec écouvillon en mousse passé le long des gencives
- Technique: immunocapture ELISA
- Les IgM apparaissent approximativement dans la salive en même temps que dans le sang
- **Sensibilité: 91% - Spécificité: 95%** (*Helfand J Infect Dis 1996*)

Diagnostic biologique de la rougeole: détection du virus

Intérêt: isoler des souches pour génotypage et identifier leur provenance



Distribution des génotypes de virus de la rougeole

Diagnostic biologique de la rougeole: détection du virus

- Par culture (difficile, milieu cellulaire lignée lymphoblastoïde de marmouset B95a modifiée par virus EBV: recommandation OMS)
 - Prélèvements de gorge, salive, sang, urine
 - Détectable dans la gorge **3 jours avant** et jusqu'à **2 jours après** début éruption
- Par RT-PCR
 - Prélèvements sang, gorge, salive, urine
 - Technique recommandée (OMS): RT-PCR nichée: sensibilité de 93% (*Van Binnendijk JID 2003*) mais risque de faux positif

Détection du virus de la rougeole par RT-PCR

Jours après l'éruption	sérum			leucocytes			Urines			Gorge		
	n	pos	%	n	pos	%	n	pos	%	n	pos	%
- 3 (3 jours avant l'éruption)	64	22	34	10	7	70	15	10	67	15	11	73
4 - 7	21	2	10	12	5	42	15	8	53	15	10	67
8 - 13	7	0		5	3	60	6	2	33	6	4	67
14 - 20	4	0		6	2	33	7	2	29	5	1	20
> 21	2	0		6	0		7	1	14	7	0	
Absence d'éruption	5	1	20	3	1	33	3	0		3	1	33

74 patients atteints de rougeoles confirmés par des IgM et IgG pos. d'après [Riddell MA. J Clin Microbiol 2002].

Diagnostic de la rougeole à partir du sang sur papier filtre

	Sensibilité¹	Spécificité¹	Valeur prédictive positive¹
IgM	95	96	90
RT-PCR	48	100	100
IgM + RT-PCR	99	96	99

De Swart RL. J.Clin. Microbiol 2001

IgM et IgG positives dans le plasma et RT-PCR positive dans la gorge

Diagnostic biologique de la rougeole

- Les IgM sériques sont recommandés en première intention
- Des kits salivaires seront mis à disposition (DASS) pour investigations cas groupés et éventuellement à la demande du médecin déclarant
- Isolement des souches dans le cadre hospitalier et les investigations de cas groupés
- Circuit d'acheminement des prélèvements CNR de Caen pour les tests salivaires, CNR de Lyon pour la culture
- Tests sur papier buvard à valider

Domaine d'action n°3

Évolution de la mesure de la CV

- Mesure n°12 : mieux connaître l'évolution du niveau de couverture vaccinale et d'immunisation de la population dans les différentes tranches d'âge correspondant aux recommandations vaccinales:
 - Accélération de la transmission des données des certificats du 24^{ème} mois à la DREES
 - recueil d'informations concernant la deuxième dose dans les certificats du 24^{ème} mois
 - Nouvelle enquête séro épidémiologique en 2006

Domaine d'action n°4 (1): éviter la transmission de la rougeole: conduite à tenir autour d'un (de) cas

- Mesure n°13 : Révision de la conduite à tenir devant un cas clinique, confirmé ou non
 - 1/ Mise à jour du calendrier vaccinal des sujets contacts potentiellement réceptifs à la rougeole de 1 à 13 ans (2 doses) de 14 à 25 ans (une dose) ***Dans les 72 h qui suivent le contact avec un cas, la vaccination peut éviter la survenue de la maladie***
 - 2/ Vaccination des **nourrissons de 6 à 11 mois non vaccinés, dans les 72h qui suivent le contage** présumé:
 - ***vaccin monovalent entre 6 et 8 mois (par la suite, 2 doses de vaccin trivalent)***
 - ***vaccin trivalent entre 9 et 11 mois (2ème dose entre 12 et 15 mois)***

Domaine d'action n°4 (2): éviter la transmission de la rougeole: conduite à tenir autour d'un (de) cas

- Rôle des immunoglobulines polyvalentes
 - Si cas confirmé
 - Efficaces si administrées dans les 6 jours suivant le contage
 - Voie IV (hôpital de jour) 100 à 400mg/kg
 - Indications:
 - Femme enceinte non vaccinée et sans antécédent de rougeole
 - Sujet immunodéprimé
 - Enfants < 6 mois dont la mère présente la rougeole
 - Enfants de 6-11 mois non vaccinés en post-exposition

Domaine d'action n°4 (3)

Conduite à tenir autour de cas groupés

- Mesure n°14 : Révision des recommandations en situation de cas groupés confirmée par la Ddass
 - Définition de cas groupés : 3 cas ou plus de rougeole (avec ou sans lien épidémiologique) parmi lesquels un cas au moins a été confirmé biologiquement, dans une même zone géographique (commune, arrondissement, département), sur une période de temps limitée (quelques jours voire quelques semaines)
 - Cible : contacts proches et en collectivité
 - Mesure idem aux précédentes avec en plus :
 - sujets entre 14 et 25 ans éventuelle deuxième dose 1 mois après la première si l'évolution de l'épidémie dans la région le justifie
 - sujets de 26 à 40 ans et sans preuve d'immunité anti-rougeoleuse : une dose de vaccin trivalent

Domaine d'action n°5

Stratégie de promotion de la vaccination

- Mesure n°15 : Mobiliser les acteurs autour du plan
 - Communication organisée par la DGS à la sortie du plan. Visites d'expert sur les régions
 - Intégration du plan de communication de l'Assurance Maladie en collaboration avec l'INPES
- Mesure n°16 : Intégrer la promotion de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole dans un programme de communication sur les maladies infectieuses. Actions de communication (INPES) en direction du grand public et des professionnels de santé

Conclusion

- La rougeole reste une menace dans notre pays où, malgré de nombreuses campagnes il n'a pas été possible d'atteindre le taux de couverture vaccinale nécessaire.
- Le Plan actuel devrait permettre d'atteindre ce but...s'il est appliqué
- Il va falloir convaincre les familles mais surtout les médecins
- La forte implication des autorités de santé est une condition indispensable à la réussite du plan