



FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2020

THESES 2020 TOU3 2062

THESE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par
SANANDEDJI Émeline

LA ROUGEOLE AU CHU DE TOULOUSE ENTRE 2018 ET 2019

Date de soutenance
29 octobre 2020

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur MIÉDOUGÉ Marcel

JURY

Président : Monsieur le Professeur IZOPET Jacques
1er assesseur : Monsieur le Professeur PASQUIER Christophe
2ème assesseur : Monsieur le Maître de Conférence HÉRIN Fabrice
3ème assesseur : Madame le Docteur ALVAREZ, Muriel
4ème assesseur : Monsieur le Docteur RICCO Lucas

RÉSUMÉ en français

La rougeole est une maladie hautement contagieuse, c'est l'une des plus grandes causes de morbi-mortalité dans le monde. Il existe un vaccin pour cette pathologie, pouvant permettre l'élimination de la maladie. Après l'apparition du vaccin, il y a eu en France une diminution significative des cas de rougeole. Mais, du 1er janvier 2008 au 30 septembre 2019, près de 30 000 cas de rougeole ont été déclarés. Du fait de la raréfaction de la maladie par rapport à la période pré-vaccinale, le diagnostic biologique est recommandé, par détection des IgM dirigés contre la rougeole, ou par détection du virus. Dans notre étude, nous avons montré que les IgM sont des bons marqueurs diagnostic d'une infection aiguë par le virus de la rougeole avec 94,1% des patients séropositifs dès les premiers jours de l'éruption. De plus nous avons pu distinguer les bilans biologiques d'entrée présentés par les adultes et les enfants, les adultes étant plus susceptibles à une hausse des constantes hépatiques, à une hausse de la CRP et à une lymphopénie que les enfants. Nous n'avons pas connaissance d'une physiopathologie différente entre ces différentes catégories de patients pouvant expliquer cela. Nous avons voulu ensuite voir quelle était la séroprévalence pour la rougeole chez le personnel hospitalier ainsi que la couverture vaccinale, sur la base du suivi médical réalisé par la médecine du travail. La couverture vaccinale est mauvaise, avec seulement 35% du personnel vacciné pour une séroprévalence de 93%. Ceci peut s'expliquer avec l'âge moyen du personnel concerné, la plupart des individus interrogés étant nés après l'introduction de la recommandation de première dose vaccinale.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

-

DISCIPLINE administrative : Virologie

MOTS-CLES : Rougeole, sérologie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

**Institut Fédératif de Biologie
Laboratoire de Virologie
330 avenue de Grande Bretagne
31300 Toulouse**

Directeur de thèse (Monsieur le Docteur MIEDOUGE Marcel) :

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAÈVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

Remerciements :

Au président du jury, Monsieur IZOPET Jacques.

Pour l'honneur que vous me faites en présidant mon jury de thèse.

A mon directeur de thèse, Monsieur MIÉDOUGÉ Marcel

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse et merci pour ta disponibilité. Tu as été d'une grande aide pour la rédaction de ma thèse.

A Madame ALVAREZ Muriel.

Merci pour l'accueil chaleureux que j'ai eu lors de mon stage à l'EMI, c'est un grand plaisir et honneur de t'avoir dans mon jury de thèse.

A Monsieur PASQUIER Christophe.

Pour les blagues qui ont rythmé nos cours de virologie, et pour l'honneur que vous me faites en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.

A Monsieur HERIN Fabrice

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse, et pour l'aide que vous m'avez conjointement fourni avec Monsieur DESCAUZAUX pour le recueil de donnée en médecine du travail.

A Monsieur RICCO Lucas

Merci d'avoir accepté spontanément de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

A ma famille et mes amis,

Bonne lecture

Table des matières

I.	Introduction.....	1
II.	Rappels historiques et bibliographiques	3
A.	Rappels historiques	3
B.	Le virus de la rougeole.....	6
1.	Structure du virus	6
2.	Cycle réplicatif du virus de la rougeole	8
3.	Physiopathologie de la rougeole	10
4.	Réponses immunitaires vis-à-vis du virus	13
5.	Epidémiologie.....	16
6.	Clinique	19
7.	Diagnostique biologique	25
C.	La vaccination.....	30
1.	Rappels historiques.....	30
2.	Vaccins actuellement sur le marché.....	31
3.	Recommandations actuelles	32
4.	Couverture vaccinale de la population générale en France.....	33
5.	Couverture vaccinale des professionnels de santé en France	34
III.	Matériel et méthode	35
A.	Diagnostic d'une infection aiguë par le virus de la rougeole	35
1.	Patients	35
2.	Données analysées.....	35
B.	Bilan des sérologies rougeole prescrites par la médecine du travail.....	36
1.	Population étudiée.....	36
2.	Données analysées.....	36
C.	Statistiques	36
IV.	Résultats.....	37

A.	Diagnostic d'une infection aiguë par le virus de la rougeole	37
1.	Démographie.....	37
2.	Données cliniques	38
3.	Apport des IgM dans le diagnostic	41
4.	Autres paramètres biologiques.....	47
B.	Bilan des sérologies rougeole réalisées par la médecine du travail.....	51
1.	Séroprévalence dans la population testée	51
2.	Données vaccinales de la population testée	51
3.	Lien entre vaccination et statut sérologique	52
V.	Discussion	53
A.	Diagnostic d'une infection aiguë par le virus de la rougeole	53
1.	Démographie.....	53
2.	Clinique présentée par les patients	54
3.	Apport de la sérologie dans le diagnostic.....	54
4.	Autres données biologiques	58
B.	Statut sérologique du personnel travaillant au CHU de Toulouse.....	59
VI.	Conclusions et perspectives.	60
VII.	Bibliographie	62
VIII.	Annexe	66

I. Introduction

La rougeole est une maladie hautement contagieuse. C'est l'une des plus importantes causes de morbi-mortalité dans le monde [1]. Elle a fait en 2018 près de 140 000 morts dans le monde, principalement dans des régions pauvres où la couverture vaccinale est faible, mais on observe une recrudescence dans les pays riches.

Après exposition au virus, l'incubation est de 7 à 14 jours. Les premiers symptômes de la rougeole sont : une forte fièvre (souvent $> 40^{\circ} \text{C}$), l'apparition de taches de Koplik (taches au niveau de la muqueuse buccale qui apparaissent généralement 2 à 3 jours avant l'éruption cutanée et qui subsistent pendant 3 à 5 jours. Elles sont pathognomoniques de la maladie), malaise, anorexie, conjonctivite, catarrhe oculaire et nasal et toux. Le point culminant de l'infection est l'apparition d'une éruption érythémateuse maculo-papuleuse typique débutant par l'arrière des oreilles et qui progresse ensuite sur une grande partie du corps. S'ensuit alors la guérison ou des complications qui peuvent être d'ordre neurologique, pulmonaire et autres [2].

Le diagnostic biologique d'une infection aiguë par le virus de la rougeole s'appuie essentiellement sur la détection des IgM dirigés contre ce dernier, ces anticorps apparaissent dans 77% des cas dans les 3 jours suivant l'éruption [3]. Il est aussi possible de faire un diagnostic direct en recherchant le virus par technique de biologie moléculaire.

Il existe contre cette pathologie un vaccin obtenu à partir de souches de virus vivant atténué qui permet une protection immunitaire de plus de 90% après l'injection des deux doses de vaccins [5]. Ce vaccin peut permettre une éradication du virus de la rougeole, si plus de 95% de la population est couverte. Malheureusement elle se situe, en France, autour des 90% pour la première dose, et autour des 80% pour la seconde dose [6]. Ce défaut de vaccination n'épargne pas les professionnels de santé [6].

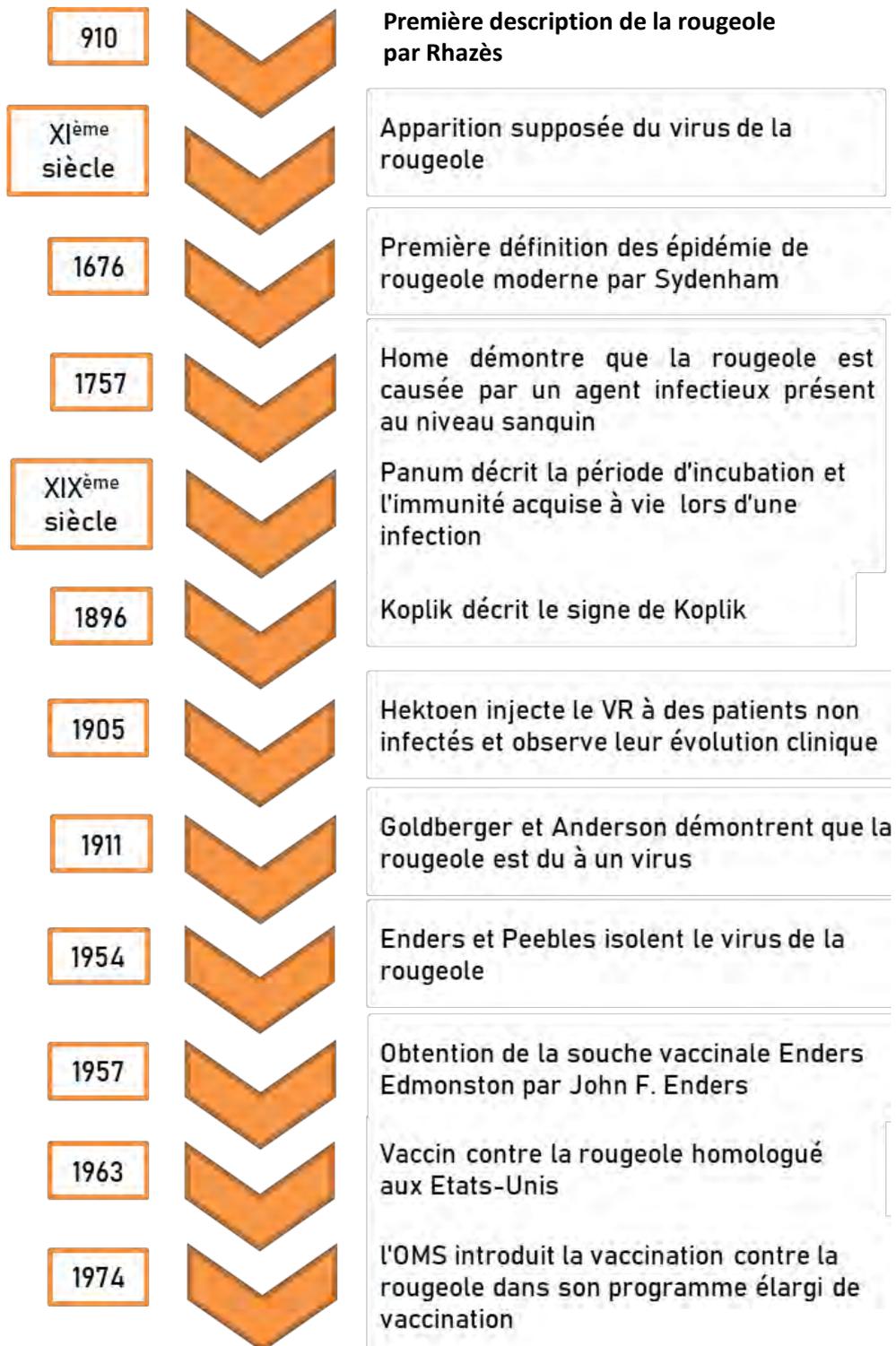
De ce fait, en France, du 1er janvier 2008 au 30 septembre 2019, près de 30 000 cas de rougeole ont été déclarés en France, avec un grand épisode épidémique entre octobre 2008 et septembre 2011 où plus de 22 000 cas ont été déclarés [7].

Cette thèse aura pour objet l'étude de la sensibilité diagnostique des IgM dirigés contre le virus de la rougeole chez les patients s'étant présentés au CHU de Toulouse pour suspicion d'infection aiguë par le virus de la rougeole. Nous ferons également une synthèse des signes cliniques et du bilan biologique présentés par ces patients, en soulignant les différences pouvant être rencontrées entre les adultes et les enfants (< 15 ans). Enfin, en dernier lieu, nous nous intéresserons à la couverture vaccinale et la séroprévalence vis-à-vis de la rougeole sur la base du suivi médical du personnel hospitalier réalisé par la médecine du travail.

II. Rappels historiques et bibliographiques

A. Rappels historiques

Figure 1 : Historique de la rougeole



La première description de la rougeole a été faite en 910 par Abu-Bakr-Mohammed-ibn-zakaria al-Razi (860-932) un physicien et médecin persan, connu en Occident sous le nom de Rhazès. Il est l'auteur d'un ouvrage intitulé « Le livre de la variole et de la rougeole » où il distingue la rougeole de la variole.

Le virus actuellement responsable de la rougeole serait cependant daté du 11^{ème} siècle. Il serait apparu après une mutation du virus de la peste bovine suite à un contact prolongé entre les hommes et le bétail domestiqué (datation extrapolée à partir d'une horloge phylogénétique bayésienne). Ce qui n'exclut pas que d'autres virus rougeoleux ancestraux, communs au bétail et à l'homme, soient apparus antérieurement avant de disparaître [8].

En 1676, Thomas Sydenham (1624-1689) un médecin anglais, fournit la première description des épidémies de rougeole moderne. Il officialise le terme « *measles* » venant de l'anglais médiéval « *mesles* » du latin « *misella* », diminutif de « *miser* » qui signifie pauvre.

En 1757, Francis Home (1719-1813), un physicien écossais, inocule la rougeole à des individus en bonne santé, en leur injectant le sang de patients infectés. Il démontre ainsi que la maladie est causée par un agent infectieux présent au niveau sanguin. Il tente aussi d'obtenir une prévention de cette maladie en appliquant un principe analogue à la variolisation, mais en utilisant du sang de rougeoleux.

Au XIX^e siècle, lors de l'occupation de régions insulaires, de grandes épidémies de rougeole chez les autochtones sont décrites, la première épidémie notable a lieu aux Iles Féroé en 1846. A cette date, Peter Panum (1820-1885), un physiologiste et pathologiste danois est choisi par le gouvernement pour entreprendre des recherches sur cette épidémie. Il constate que les personnes de plus de 65 ans ont été épargnées par la maladie, il en tire la conclusion que cela est dû à une précédente exposition au virus lors de l'épidémie de 1781. À la suite de ses recherches, il publie un traité intitulé « Observations faites pendant l'épidémie de rougeole sur les îles Féroé en 1846 » et y décrit la période d'incubation de la maladie et l'immunité à vie acquise lors d'une infection.

En 1896, Henry Koplik (1858-1927), un médecin américain, décrit la présence de petites taches blanchâtres et bleuâtres au niveau de la muqueuse buccale dues à la rougeole. Ces tâches sont maintenant appelées signe de Koplik.

En 1905, Ludwig Hektoen (1863-1951), un médecin américain, étudie les différentes étapes cliniques d'une infection par le virus de la rougeole après inoculation sanguine à des personnes non infectées [9].

En 1911, Joseph Goldberger (1874-1929), un physicien et épidémiologiste américain, et John Anderson (1873-1958), un médecin américain, démontrent à partir des sécrétions respiratoires d'un malade que l'agent pathogène à l'origine de la rougeole est un agent ultra-filtrable (qui passe à travers des filtres qui retiennent normalement les bactéries) et de part ce fait, démontrent la nature virale de ce dernier.

En 1954, John F. Enders (1897-1985), un biologiste américain, et Thomas Peebles (1921-2010), un physicien américain, isolent pour la première fois le virus de la rougeole dans des cultures de cellules humaine ou simienne (rénales, amniotiques...) à partir du sang d'un grand enfant rougeoleux, David Edmonston [10]. La souche vaccinale Enders Edmonston est obtenue en 1957, et est à l'origine de toutes les souches utilisées pour la vaccination.

En 1963, le premier vaccin vivant atténué contre la rougeole est homologué aux États-Unis. En France la première mise sur le marché du vaccin date de 1966.

En 1974, l'OMS introduit la vaccination contre la rougeole dans son programme élargi de vaccination.

En France, en 1983, la combinaison triple rougeole-oreillon-rubéole est recommandée dans le calendrier vaccinal du nourrisson, et en 1995 c'est la deuxième dose qui est recommandée. Depuis 2018, la vaccination contre le virus de la rougeole est obligatoire en France.

B. Le virus de la rougeole

1. Structure du virus

Le virus de la rougeole (MeV) est un virus de la famille *Paramyxoviridae*, de la sous famille *Paramyxovirinae* et du genre *Morbilivirus*. Il est exclusivement pathogène chez l'homme et chez les primates du nouveau et de l'ancien monde [1]. Il est monotypique, c'est-à-dire qu'il n'existe qu'un sérotype viral mais 24 génotypes viraux ont été identifiés et sont reconnus par l'OMS qui les classe en 8 clades (A-H). Il faut savoir que parmi ces 24 génotypes, beaucoup ne circulent plus, seuls 13 génotypes ont été détectés entre 2005 et 2014 [11].

C'est un virus enveloppé à symétrie hélicoïdale de diamètre compris entre 150 et 350nm.

L'enveloppe du virus est constituée d'une bicouche lipidique.

Le génome viral est constitué d'un ARN simple brin (monocaténaire) linéaire de polarité négative. Cet ARN est constitué de 15 894 nucléotides, 6 gènes (N, P, M, F, H, L) codants pour 8 protéines [13].

Parmi ces 8 protéines, il est dénombré 5 protéines de structures :

- Une nucléoprotéine N codée par le gène N,
- Une phosphoprotéine P codée par le gène P,
- Une matrice M codée par le gène M,
- Une protéine de fusion F codée par le gène F
- Une hémagglutinine H codée par le gène H

Et 3 protéines non structurales :

- Une polymérase virale L codée par le gène L
- 2 protéines non structurales V et C codées par le gène P.

Le gène P code donc pour trois protéines : P, V et C, ceci est possible du fait de codons d'initiations différents et de cadres de lecture chevauchants.

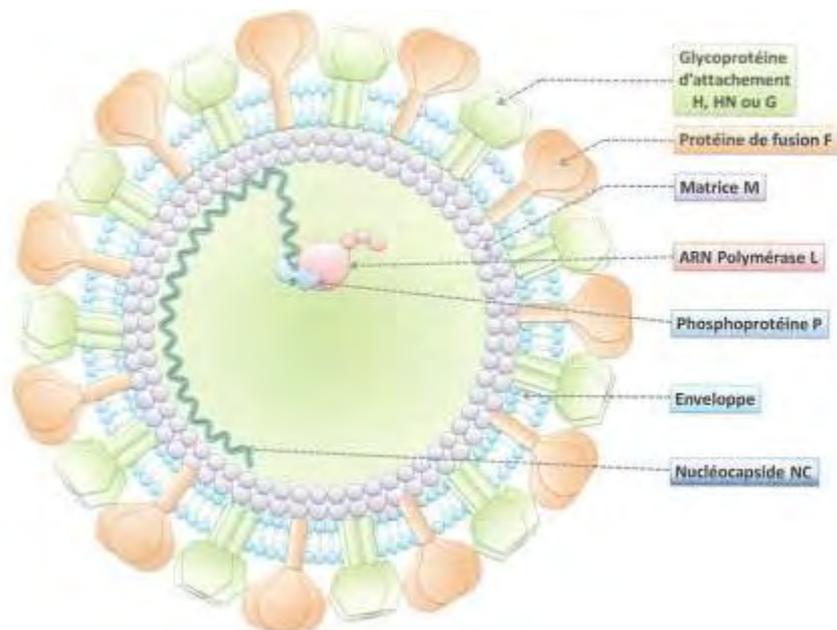


Figure 2 issue de Traité de Virologie Médicale. Représentation schématique de particule virale de Paramyxoviridae (La glycoprotéine virale est la glycoprotéine H dans le cas du virus de la rougeole)



Figure 3 issue de Traité de Virologie Médicale. Organisation schématique du génome du virus de la rougeole

Ces protéines ont différents rôles :

- L'hémagglutinine H est une protéine tétramérique transmembranaire, elle est responsable de l'ancrage du virus à ses récepteurs cellulaires.
- La protéine de fusion F est trimérique et hydrophobe, elle permet la fusion de la membrane virale avec la membrane cellulaire.
- Les protéines N, P et L sont les protéines de la capsid nucléaire. Elles forment le complexe transcriptionnel : la protéine N est liée à l'ARN et protège le génome, qui est associé à une ARN polymérase ARN dépendante (L) et son cofacteur, la phosphoprotéine P qui assure la liaison de la protéine L à la nucléocapside.
- La protéine de matrice M recouvre la surface interne de l'enveloppe du virus. Elle lie le complexe transcriptionnel aux glycoprotéines d'enveloppe : elle régule la synthèse et l'assemblage de l'ARN viral.
- Les protéines V et C jouent un rôle dans l'immunosuppression induite par le virus lors de l'infection [14] – [16].

2. Cycle réplcatif du virus de la rougeole

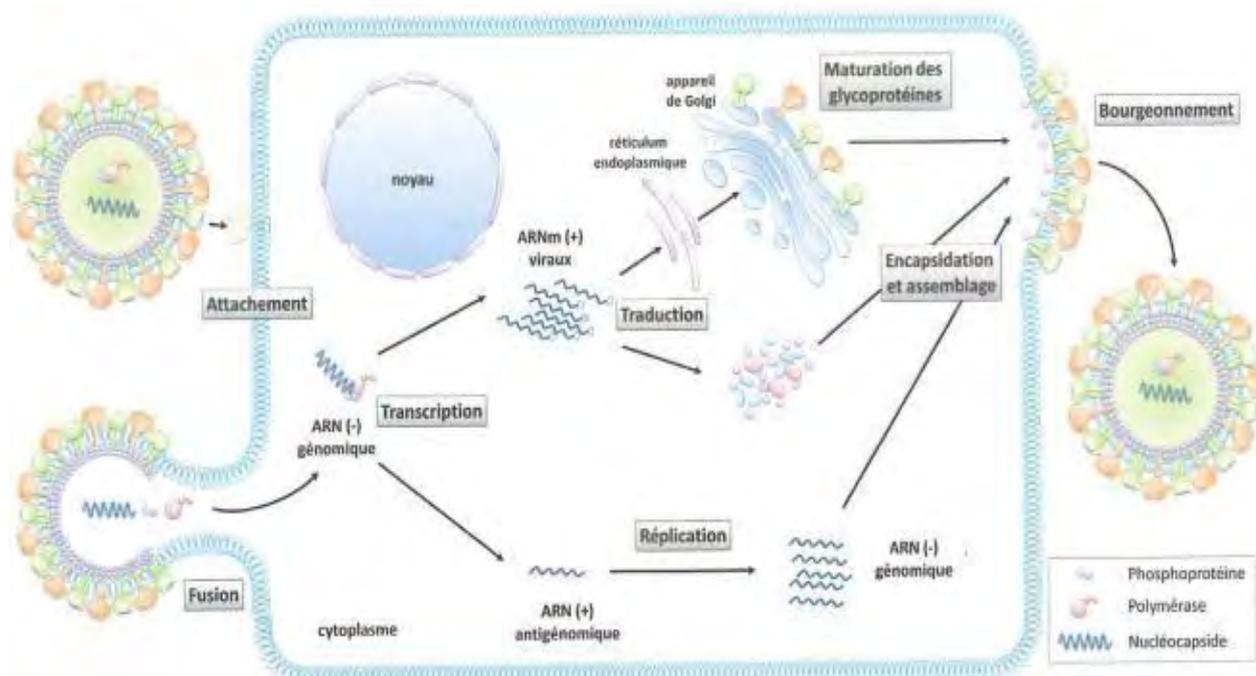


Figure 4 issue de *Traité de Virologie Médicale*. Cycle réplcatif du virus de la rougeole

La protéine H est responsable de l'ancrage du virus à la cellule par liaison aux deux récepteurs utilisés par ce dernier : CD150 ou Nectine-4.

- Le récepteur CD150 (ou SLAMF1) est une glycoprotéine de la superfamille des immunoglobulines. Il fait partie de la famille des molécules d'activation lymphocytaire et est exprimé par les thymocytes, les cellules dendritiques, les cellules souches hématopoïétiques, les lymphocytes B et les macrophages. Dans le cas de la rougeole, les cellules majoritairement ciblées par le virus sont les lymphocytes alvéolaires, les cellules dendritiques situées au niveau des sous-muqueuses et les macrophages alvéolaires [15], [16], [17], [18].
- Le récepteur Nectine-4 est une protéine de la superfamille des immunoglobulines. Il fait partie de la famille des molécules d'adhésion cellulaire impliquées dans l'adhésion cellulaire indépendante du calcium. Il est majoritairement exprimé au niveau des jonctions adhérentes au niveau trachéal. Il est exprimé par les cellules épithéliales situées au niveau basolatéral de l'épithélium, mais aussi par les kératinocytes et les cellules endothéliales [19], [20].

- Le récepteur CD46 est à citer car il a été le premier récepteur découvert par les scientifiques. Il a été prouvé ultérieurement que ce récepteur n'est pas utilisé par les isolats sauvages mais uniquement par la souche vaccinale du virus de la rougeole [15].

Cette fixation induit un changement de conformation de la protéine H qui entraîne sa dissociation de la protéine F, exposant ainsi cette dernière. Grâce à ses propriétés hydrophobes, la protéine F permet la fusion de la membrane virale avec la membrane cellulaire [13] et permet l'entrée du virus dans la cellule selon deux mécanismes :

- Soit une fusion de la membrane virale avec la membrane cytoplasmique (mécanisme le plus fréquent),
- Soit une endocytose des particules virales dépendante de la clathrine permettant une fusion de la membrane virale avec la membrane de l'endosome.

Cette fusion entre la membrane virale et la membrane cellulaire permet la libération de la nucléocapside dans le cytosol [21], [22].

Le génome viral (brin -) est alors transcrit par l'ARN polymérase ARN dépendante en 6 ARNm de polarité positive qui sont ensuite traduits par les ribosomes cellulaires aboutissant à la synthèse des protéines virales.

Puis débute la synthèse d'un ARN anti génomique (brin +) par l'ARN polymérase qui sert de matrice pour la synthèse de nouveaux génomes viraux (brin -). Ces génomes vont être encapsidés par les protéines de capsid N, P et L et vont s'associer ensuite aux protéines M, H et F sur la face interne de la membrane cellulaire pour permettre le bourgeonnement des particules virales néo synthétisées

3. Physiopathologie de la rougeole

La transmission se fait soit de manière directe par voie aérienne par les gouttelettes de Pflügge ou des aérosols [26], soit de manière indirecte en raison de la persistance du virus dans l'air ou sur une surface contaminée par les sécrétions nasopharyngées (cas documentés d'infections survenues dans des endroits clos jusqu'à 2 heures après le départ du patient source) [27].

Entrée dans l'organisme

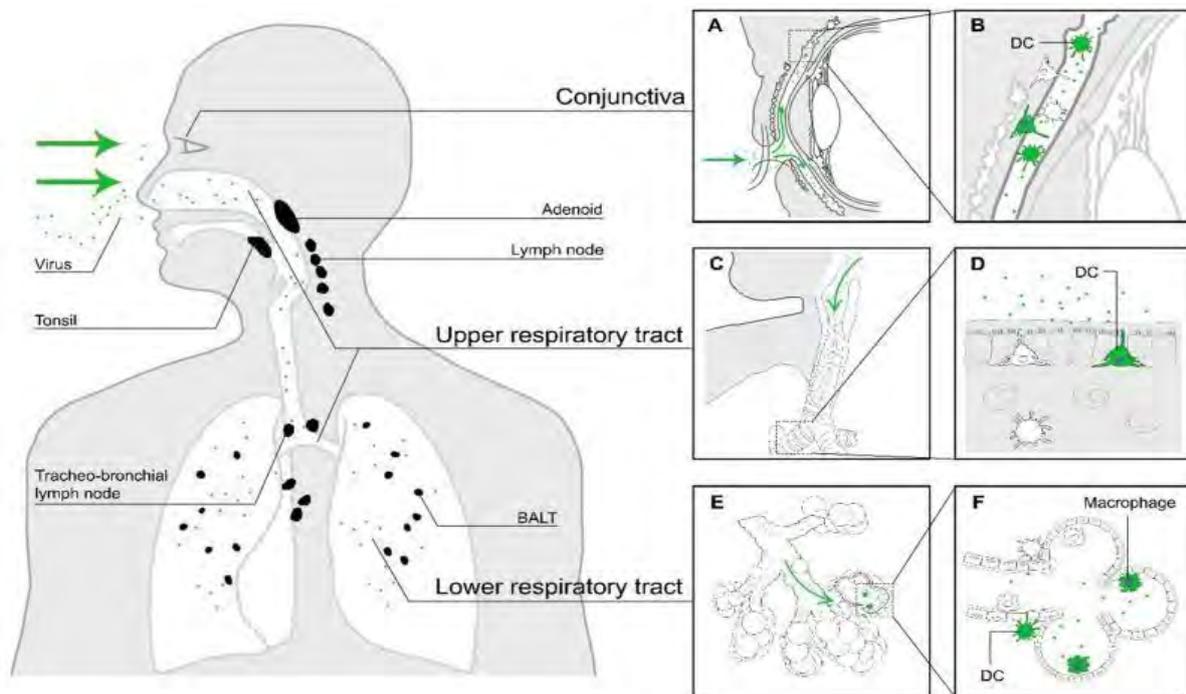


Figure 5 tirée de Measles Host Invasion and Pathogenesis, Viruses. 2016 Aug; 8(8): 210. Entrée du virus dans l'organisme

Le virus pénètre au niveau des voies respiratoires via la protéine H qui va se fixer aux récepteurs CD150+ exprimés sur de nombreuses cellules au niveau des voies respiratoires (les lymphocytes alvéolaires, les cellules dendritiques situées au niveau des sous-muqueuses et les macrophages alvéolaires) [1][24].

Le virus peut aussi pénétrer dans l'organisme via la conjonctive. La lamina propria est, à cet endroit, riche en cellules dendritiques, en cellules endothéliales, en macrophages, en lymphocytes B et T [1].

Les cellules du système réticulo-endothélial vont ensuite traverser l'épithélium respiratoire et migrer vers les ganglions lymphatiques drainants ou le tissu lymphoïde

associé aux bronches (BALT). Le virus va y infecter les lymphocytes et se multiplier [1], [25].

Dissémination

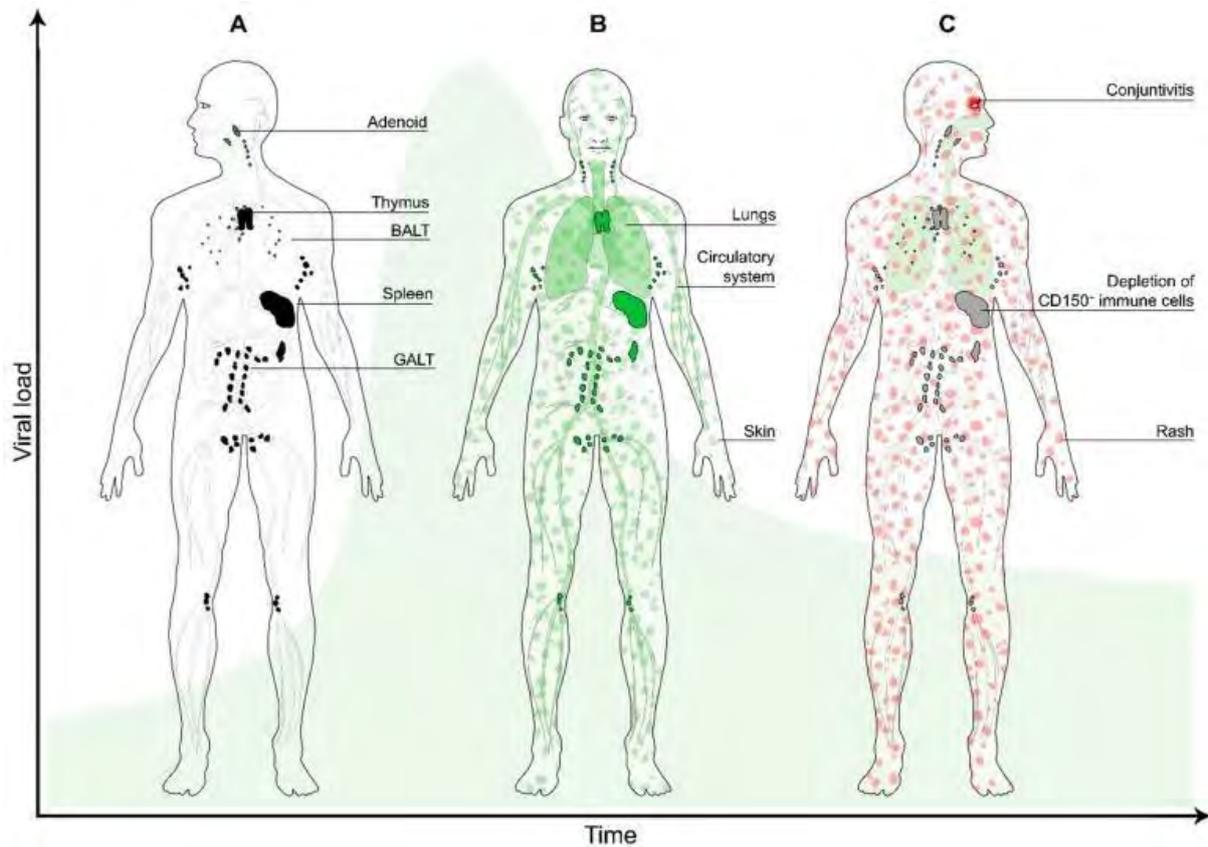


Figure 6 tirée de *Measles Host Invasion and Pathogenesis*, *Viruses*. 2016 Aug; 8(8): 210. Dissémination du virus dans l'organisme

S'ensuit une première phase de virémie où les lymphocytes infectés vont passer au niveau de la circulation sanguine et vont disséminer au niveau des autres tissus lymphoïdes : les tissus lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus), secondaires (ganglions lymphatiques, rate et amygdales) et tertiaires riches en lymphocytes CD150⁺ qui sont par ce fait des sites majeurs de la réplication [25].

L'infection des tissus lymphoïdes est accompagnée d'une deuxième virémie où les lymphocytes nouvellement infectés vont passer au niveau de la circulation sanguine.

L'infection par le virus de la rougeole stimule l'expression et l'activation des intégrines Lymphocyte Function-associated Antigen 1 (LFA-1) et Very Late Antigen 4 (VLA-4) qui sont des molécules d'adhérences permettant la diapédèse [30], [31]. En utilisant LFA-1 et VLA-4, les lymphocytes circulants infectés vont pouvoir s'infiltrer au niveau des

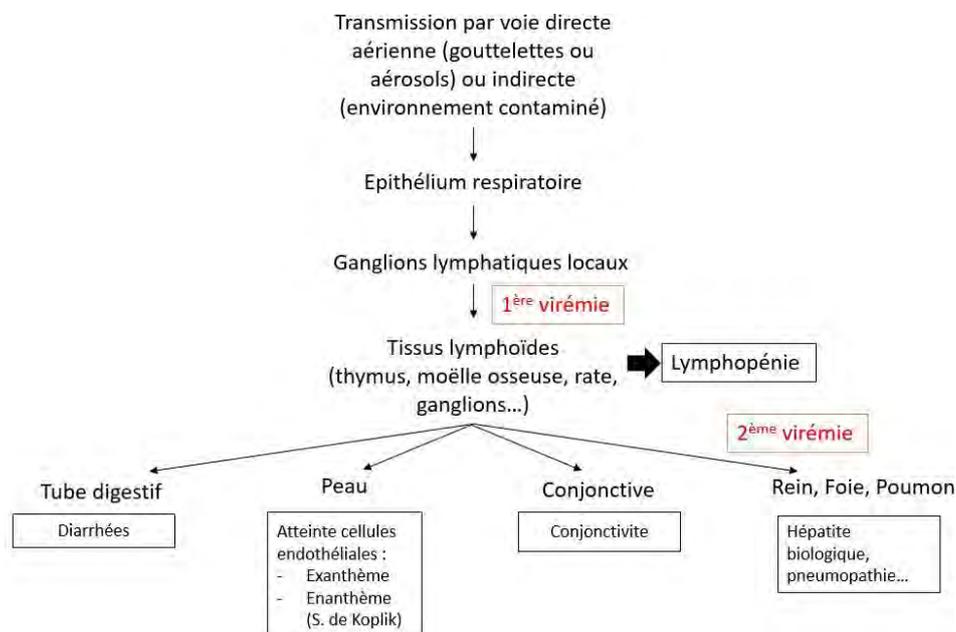
organes. Ils vont, au niveau de la peau et des muqueuses, contaminer des lymphocytes et des cellules dendritiques. Ces dernières vont transmettre le virus aux cellules voisines (kératinocytes) exprimant le récepteur Nectine-4. La dissémination du virus de la rougeole se fait principalement par une transmission de cellules en cellules car les cellules des tissus périphériques sont interconnectées par des cellules dendritiques [1].

L'infection est maîtrisée quelques jours plus tard par l'infiltration de lymphocytes T spécifiques du virus. L'infiltration de ces lymphocytes est accompagnée de l'apparition d'œdèmes et d'hyperémie d'où va résulter l'éruption érythémateuse morbilliforme [26]. Le signe de Koplik résulte du même mécanisme immunitaire [1].

La diarrhée résulterait d'une surinfection digestive bactérienne ou virale due à une immunodépression transitoire liée au virus [27]. Le mécanisme de l'hépatite n'est pas éludé.

On va retrouver une lymphopénie transitoire du fait de la redistribution des lymphocytes du sang aux tissus périphériques [2].

Figure 7 : Physiopathologie du virus de la rougeole



Excrétion dans le milieu extérieur

Les lymphocytes infectés vont rentrer en contact avec les cellules épithéliales exprimant le récepteur Nectine-4 situées au niveau de la trachée et des bronches, et

leur transmettre le virus. Le virus va se répliquer au niveau de ces cellules et ensuite être relargé au niveau du mucus dans la lumière des voies respiratoire sous forme de particules virales libres. Les particules virales vont ensuite être déchargées dans l'environnement par la toux et les éternuements [19].

4. Réponses immunitaires vis-à-vis du virus

Rôle de l'immunité innée :

Comme détaillé précédemment, lors d'une infection, le virus de la rougeole, après avoir passé les muqueuses, va se retrouver au niveau des voies respiratoires. Il va être reconnu à ce niveau par les macrophages alvéolaires grâce à des hélicases à ARN ou à un Toll-Like Recepteur (TLR), le TLR [31] qui est un récepteur transmembranaire de reconnaissance de motifs moléculaires, et qui va reconnaître un motif moléculaire commun à tous les virus.

Cette reconnaissance par les cellules de l'immunité innée de la présence d'un pathogène viral va conduire à trois phénomènes :

- L'augmentation de l'expression des récepteurs CD150+ des macrophages, c'est-à-dire dans notre cas, l'augmentation des récepteurs pour le virus de la rougeole [16].
- L'activation de facteurs de transcriptions qui sont l'Interféron (IFN) regulatory factor (IRF)-3 et le nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NFκB) qui vont aller au niveau du noyau de la cellule et induire la transcription de gènes codant pour les interleukines (IL) IL-1, IL-6, IL-12 et induction de la production d'interféron (IFN) de type I et III [30].

Ces mécanismes de défense vont être inhibés à plusieurs niveaux par les protéines V et C. Ces protéines vont inhiber la production d'IFN ; et par ce fait la transcription des gènes activés par les IFNs [15] ; et la production d'IL-12 [15] qui est une protéine reliant le système de défense inné et adaptatif. L'inhibition de la production d'IL12 pourrait expliquer le risque accru d'infection secondaire, la perte de la réponse d'hypersensibilité de type retardé, la suppression de la réponse des lymphocytes NK.

Il n'y aura donc peu ou pas d'induction des IFN pendant la première phase de l'infection et donc le virus pourra se propager silencieusement.

Il y a, cependant, un autre système de défense inné qui va être mis en jeu. C'est un système composé des protéines de réponse au stress et de l'inflammasome (qui est un complexe protéique oligomérique exprimé par les cellules de la lignée granulocytaire, et qui va favoriser la maturation des cytokines inflammatoire IL-1 β et IL-18). Ce système va permettre l'induction d'un sous ensemble de facteurs de transcription NF- κ B, de l'inflammasome, et de chimiokines importantes pour déclencher la réponse immunitaire adaptative [30].

- Les macrophages et cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Le virus de la rougeole va infecter en premier lieu ces cellules et va donc altérer leurs capacités de CPA [34]. De plus, il va aussi perturber la maturation de CD40 au niveau des cellules dendritiques, dont la conséquence est un défaut d'activation des lymphocytes T [14].

Ces mécanismes vont entraîner une immunodépression immédiate.

Rôle de l'immunité adaptative :

Elle va être déclenchée lorsque l'infection dépasse les mécanismes de défense innée et le seuil de stimulation antigénique. Elle contient deux composantes :

- A médiation cellulaire :

La réponse cellulaire immunitaire est la réponse la plus importante pour la clairance virale. Nous allons retrouver deux types de cellules :

- Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+). Ils vont entraîner la mort de la cellule infectée.
- Les lymphocytes T auxiliaires (CD4+). Ils vont proliférer pour activer en quantité d'autres types de cellules qui agiront de manière plus directe. Les cellules de type Th1 vont sécréter les IFN induisant la stimulation des macrophages, et l'IL2 qui va faciliter la présentation de l'Ag aux lymphocytes T et qui va augmenter la prolifération de ces derniers. Les cellules de type Th2 vont produire des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13) et permettre la maturation des lymphocytes B, et la production d'anticorps (Ac). Le virus de la rougeole pourrait intervenir dans la voie d'activation des lymphocytes T sains, ses derniers sont arrêtés en phase

G0/G1 du cycle de réplication cellulaire. [34]. De plus lors de la réponse immunitaire contre le virus de la rougeole, un passage du type de réponse des lymphocytes T de Th1 à Th2 peut jouer un rôle dans le ralentissement de la clairance de l'ARN viral

- A médiation humorale :

Au cours de l'infection par le virus de la rougeole, des anticorps IgM, IgG et IgA sont produits. En général, les Ac spécifiques du virus de la rougeole sont détectables au moment de l'éruption, et augmentent rapidement ensuite. Les concentrations sériques d'anticorps IgM atteignent leur maximum 7 à 10 jours après le début de l'éruption cutanée et peuvent persister plus d'un mois après l'infection. Une production transitoire d'IgA sécrétoires a également lieu. Les concentrations sériques d'anticorps IgG atteignent leur maximum en 4 semaines, puis diminuent, mais persistent à vie [32].

Les Ac produits vont être dirigés contre la plupart des protéines du virus de la rougeole. En premier, on voit apparaître l'Ac dirigé contre la protéine de nucléocapside (N), c'est aussi celui qui sera produit en plus grande quantité. Apparaissent ensuite les Ac dirigés contre l'hémagglutinine (H) et la protéine de fusion (F). On retrouve très peu d'Ac dirigés contre la protéine de la matrice (M) [32].

La rougeole est considérée comme n'ayant qu'un seul sérotype, ainsi, la réponse immunitaire contre une infection par le virus de la rougeole protège de la maladie sur le long terme [29].

5. Epidémiologie

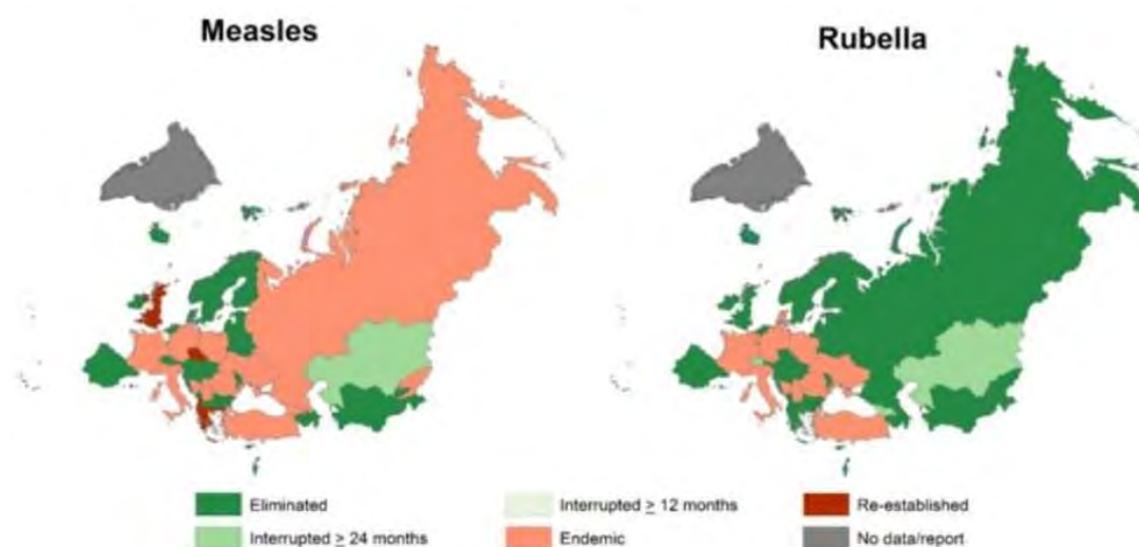
La rougeole est une maladie hautement contagieuse : le taux de reproduction de base (R_0) est de 12 à 18, cela signifie qu'une personne infectée peut contaminer 12 à 18 personnes non immunisées. C'est un des R_0 les plus élevés (pour comparaison la grippe a un R_0 compris entre 2 et 3) [2][12].

La surveillance de la maladie était précédemment réalisée par le réseau Sentinelles de l'INSERM depuis 1985. Elle est, depuis 2005, une maladie à déclaration obligatoire.

Il existe pour cette maladie un vaccin, obligatoire en France depuis le 1^{er} janvier 2018. Avant l'introduction de ce vaccin, les épidémies étaient nombreuses (tous les 2 ou 3 ans), ce qui fait qu'avant l'âge de 15 ans, plus de 95% des individus avaient été en contact avec le virus.

La rougeole est une maladie qui peut être éradiquée, l'OMS avait fixé au niveau de la région européenne l'interruption de la transmission du virus de la rougeole et une certification de l'élimination par la « Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination » pour l'année 2015. (Global immunization vision and strategy, WHO)

Figure 8 tirée de WHO : Situation en matière d'élimination dans la région Européenne en 2018



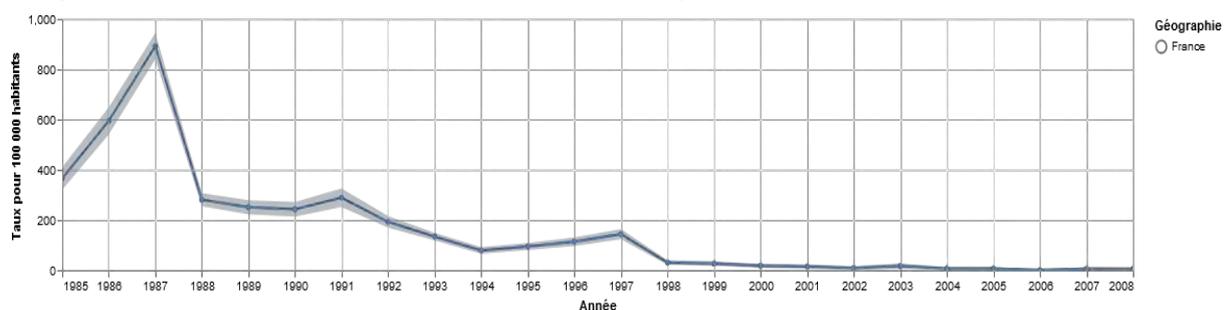
Disclaimer: The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2019. All rights reserved.

Malheureusement, l'objectif de l'OMS n'a pas été atteint et la rougeole reste endémique dans de nombreux pays européens. La France est le pays qui en 2019 a notifié le plus de cas de rougeole à l'ECDC [33].

L'épidémiologie de la rougeole en France

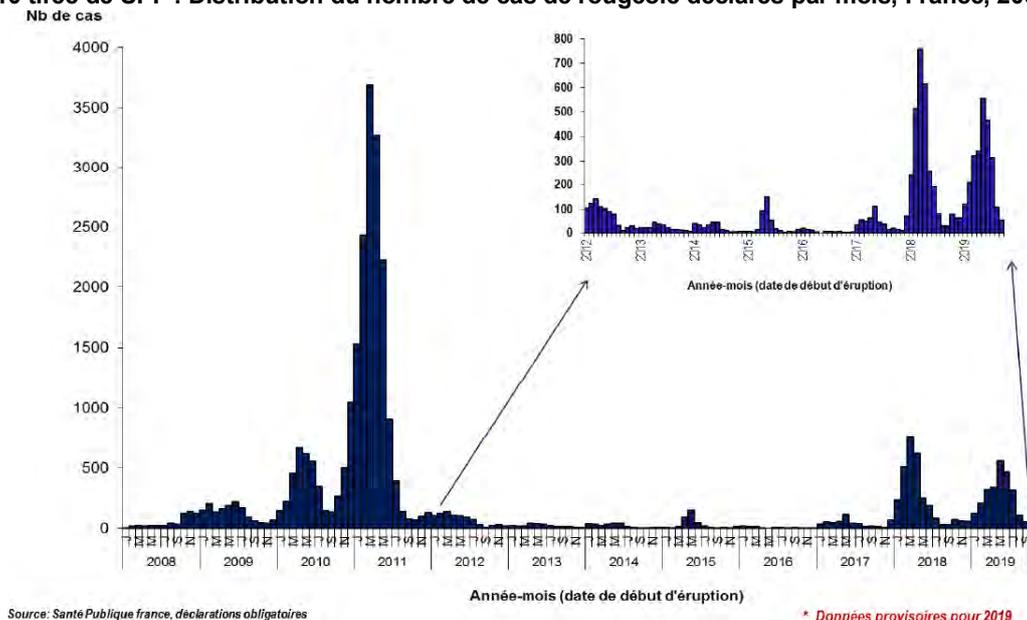
De 1997 à 2007, l'incidence de la rougeole a fortement chuté, devenant inférieure à 0.1 pour 100 000 habitants [34].

Figure 9 tirée de Réseau Sentinelle : incidence de la rougeole en France de 1985 à 2008



A partir de 2008, on note une résurgence des cas de rougeole dans des communautés d'enfants et d'adolescents mal vaccinés. Une étude de séroprévalence réalisée sur la population générale entre 2009 et 2010 a montré un niveau d'immunité insuffisant [35]. La conclusion de cette étude a conduit à un changement des recommandations vaccinales avec l'ajout dans le calendrier d'une seconde dose de ROR pour toutes les personnes nées après 1980.

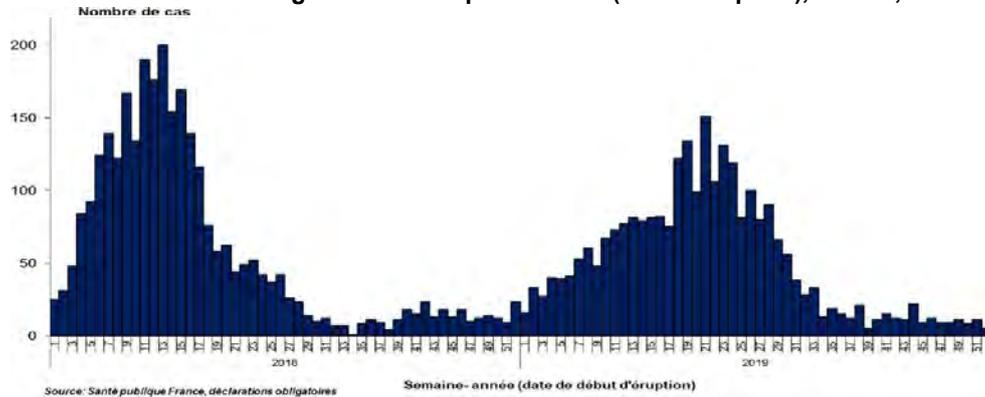
Figure 10 tirée de SPF : Distribution du nombre de cas de rougeole déclarés par mois, France, 2008-2019



Au total, de 2008 à 2012, la France a déclaré plus de 23 000 cas de rougeole.

En 2018, il est observé une reprise intense de la circulation du virus avec 5 410 cas déclarés, déclenchant la mise en place de la vaccination obligatoire pour les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018.

Figure 11 tirée de SPF : Cas de rougeole déclarés par semaine (date d'éruption), France, 2018-2019.

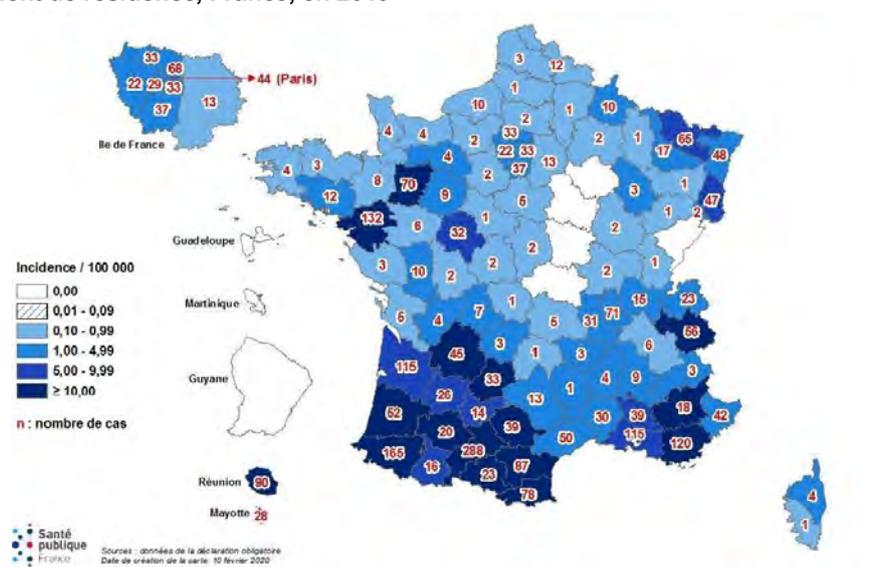


En 2019, il a été observé 2 636 cas de rougeole, nous avons donc une incidence de 3,9 cas/ 100 000. Les enfants de moins de 2 ans sont la population la plus touchée par l'épidémie, avec une incidence de 42,7 cas/ 100 000.

Sur ces 2636 cas, 86 à 88% des cas sont survenus chez des sujets non ou mal vaccinés.

Le virus a circulé sur quasiment tout le territoire avec une forte incidence au niveau des régions du sud-ouest (Occitanie, Languedoc-Roussillon, Aquitaine) et sud-est (Provence-Alpes-Côte d'Azur) [33].

Figure 12 tirée de SPF : Incidence cumulé et nombre de cas de rougeole déclarés par département de résidence, France, en 2019



6. Clinique

- **Chronologie classique**

Après contagé, la période d'incubation dure de 10 à 14 jours, pendant cette phase, l'individu ne présente aucun symptôme [12].

Après la période d'incubation suit la période d'invasion, elle dure de 3 à 4 jours, c'est la période de contagiosité maximale.

Le patient présente des signes cliniques non-spécifiques : une fièvre progressive (39°C-40.5°C), de la toux, un catarrhe oculo- conjonctivo-nasal, une conjonctivite (ces signes sont appelés 3C's en anglais : **C**ough, **C**oryza et **C**onjunctivitis) [2] [36].

Chez certaines personnes, d'autres signes sont également retrouvés tels que des signes digestifs dans 50% des cas à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées [12], [37]. Il peut être aussi retrouvé une irritabilité et des malaises [38].

Ces signes sont aspécifiques et ne permettent pas de poser le diagnostic de la maladie. Il existe cependant un signe pathognomique le permettant, c'est le signe de Koplik. Il a été décrit chez 60-70% des personnes atteintes, mais serait présent chez toutes les personnes malades. Ce sont des lésions blanches- bleutées granulaires sur fond rouge érythémateux mesurant 2-3mm. Elles sont situées autour de l'orifice du canal de Sténon, vers la 1^{ère} molaire, mais peuvent être retrouvées plus rarement au niveau du palais mou, la conjonctive, la muqueuse vaginale et digestive [39]. Elles apparaissent un jour avant l'éruption et persistent plusieurs jours.

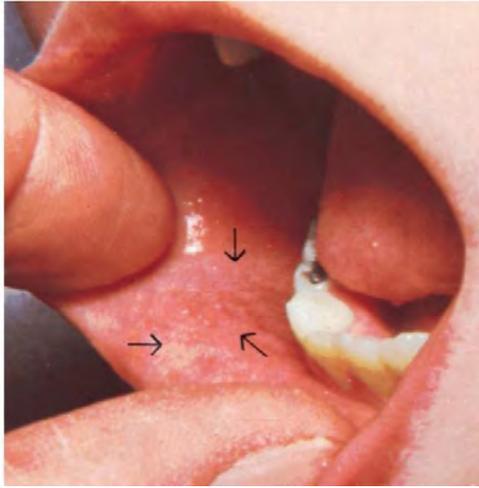


Image 1 tirée de Spots Koplik : Signe de Koplik

Les signes cliniques s'intensifient 2 à 4 jours avant l'apparition de l'éruption et sont à leur maximum le jour de l'apparition de l'éruption [12].

La phase d'état ou d'éruption débute au 15ème jour post-contage. L'éruption commence derrière les oreilles et va progressivement s'étendre en trois jours à l'ensemble du corps sous forme de maculo-papules irrégulières, non prurigineuses, de couleur rosée avec intervalles de peau saine. La fièvre à 40° persiste tant que l'éruption s'étend, puis chute rapidement dès que l'extension est terminée. L'atteinte respiratoire et le catarrhe persistent et vont progressivement disparaître en une semaine environ. Toute reprise de la fièvre signe une complication [36], [40].

L'individu atteint est contagieux à la fin de la période d'incubation, durant les 2, 4 jours précédant et jusqu'aux 4 jours suivant l'apparition de l'éruption.



Image 2 tirée de dermatologie pratique : Eruption maculo-papuleuse

La convalescence est quelquefois étalée sur 10 à 15 jours, avec asthénie persistante.

- **Complications :**

- Complications de l'arbre respiratoire :

La complication la plus fréquente chez l'adulte et l'enfant est la pneumonie (34% des patients) [37]. Elle peut entraîner une morbidité importante et c'est la cause la plus fréquente de décès dû à la rougeole. Elle peut être due au virus de la rougeole lui-même (pneumonie à cellules géantes de Hecht) [3], à une surinfection virale (Adénovirus, HSV...) ou bactérienne (On va retrouver plus fréquemment les bactéries en cause dans les infections pulmonaires communautaires tel que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*). Chez les immunodéprimés, la pneumopathie diffuse progressive est la plus grande cause de mortalité [36].

Il a été aussi décrit des laryngites et trachéites dues elles aussi à des surinfections bactériennes [36], [40].

- Complications neurologiques :

Au niveau neurologique les complications sont rares, il y a néanmoins trois complications à retenir :

- L'encéphalite rougeoleuse primaire : c'est une complication peu fréquente qui concerne 1 à 3/1000 patients atteints de rougeole. Elle survient généralement pendant la phase exanthématique. Cette complication est due à l'envahissement et à la réplication du virus au niveau du système nerveux central. Les symptômes comprennent de la fièvre, des maux de tête, des changements d'humeur, des déficits moteurs et des convulsions. Le virus peut être isolé au niveau du liquide céphalo-rachidien (LCR). Le LCR est généralement anormal, avec une pléocytose lymphocytaire et une hyperprotéinorachie. Un œdème cérébral et une augmentation de la pression intracrânienne peuvent induire des lésions cérébrales secondaires importantes. Cette complication entraîne le décès chez 15% des patients et des séquelles neurologiques chez 25% des patients. [42]
- L'encéphalite aiguë disséminée post infectieuse : c'est une maladie auto-immune démyélinisante. Elle concerne 1/1000 patient et majoritairement les adolescents et adultes, mais aussi les plus jeunes enfants à un moindre degré.

Elle survient généralement quelques semaines à quelques mois après l'infection primaire, mais peut apparaître plus précocement et il peut être difficile pour le clinicien de la distinguer de l'encéphalite rougeoleuse primaire. Il y a réapparition de la fièvre, et apparition d'un tableau d'encéphalite associant confusion, crise comitiale ou troubles de la conscience. Le virus n'est pas retrouvé au niveau du LCR mais peut être retrouvé dans les cellules endothéliales sur biopsies post-mortem [12]. 25% des patients atteints décèdent, et 33% ont des séquelles neurologiques [2], [36], [41].

- L'encéphalite subaiguë à inclusions : c'est une infection opportuniste chez les personnes immunodéprimées, due à un défaut d'élimination du virus touchant les adultes et les enfants. Elle apparaît généralement dans l'année suivant l'infection. Les patients présentent un état mental altéré, avec des crises focales, ou une épilepsie partielle et occasionnellement une cécité ou une perte auditive. Elle entraîne le décès chez 85% des patients [2], [31].

- La pancéphalite sclérosante subaiguë : c'est une complication très rare (1/10 000 à 1/100 000 cas) survenant de longues années après l'infection (5-10 ans). La pathogénèse de cette complication reste mal comprise, mais la réponse immunitaire humorale jouerait un rôle important dans le développement de cette complication. Elle apparaît surtout chez les enfants ayant été infectés avant l'âge de 2 ans n'ayant pas encore un système immunitaire mature, et touche plus les hommes que les femmes (sex-ratio de 3/1). Elle cause chez ces derniers des retards scolaires, et problèmes comportementaux, une régression motrice apparaît ensuite avec des convulsions. L'évolution se fait vers la démence puis le décès précoce (1 à 4 ans après le début des signes). Ces symptômes aspécifiques font que cette pathologie est souvent sous-diagnostiquée. Le diagnostic est généralement posé par la présence de plusieurs arguments : des niveaux élevés d'anticorps anti-virus de la rougeole dans le sérum et le LCR avec l'apparition de bandes d'immunoglobulines oligoclonales sur une analyse électrophorétique du LCR et la détection d'ondes lentes périodiques caractéristiques complexes sur un électroencéphalogramme [2], [12], [35], [40].

- Autres complications :

- L'otite moyenne purulente est une complication retrouvée principalement chez les patients jeunes. Elle est probablement due à une inflammation de la surface épithéliale des trompes d'Eustache bouchant ces dernières et favorisant une surinfection bactérienne.

- Des complications dermatologiques (desquamation sévère, cellulite), cardiovasculaires (myocardite, péricardite), hématologiques (purpura thrombopénique, coagulation intravasculaire disséminée), ophtalmiques (kératite, ulcération de cornée...) ont aussi été retrouvées chez les patients atteints de rougeole [36].

	Encéphalite rougeoleuse primaire	Encéphalomyélite aiguë post-infectieuse de rougeole	Encéphalite subaiguë à inclusions	Panencéphalite sclérosante subaiguë
Milieu clinique	Infection récente par le virus de la rougeole	Infection récente par le virus de la rougeole	Personnes immunodéprimées	Infection par le virus de la rougeole au cours des 2 premières années de vie
Cours du temps	Apparition pendant l'exanthème	Apparition de quelques semaines à quelques mois après l'infection contre la rougeole ou la vaccination	Apparition dans l'année suivant l'infection ou la vaccination contre la rougeole	Apparition 3 à 20 ans après l'infection rougeoleuse
Signes cliniques	Fièvre, maux de tête, altération de l'état mental, convulsions, ataxie faiblesse,	Faiblesse, perte sensorielle	État mental altéré, crises convulsives médicalement réfractaires, déficits moteurs, pas d'éruption cutanée ou légère éruption cutanée	Problèmes de comportement, démence progressive, myoclonie
Présence ou absence de virus de la rougeole dans le LCR	Présence du virus de la rougeole	Aucun virus de la rougeole présent	Persistance du virus de la rougeole	Virus de la rougeole défectueux
Anticorps spécifique de la rougeole dans le sérum	Absent	Absent	Augmente avec l'évolution de la maladie	Très élevé
Anticorps spécifique de la rougeole dans le LCR	Absent	Absent	Augmente avec l'évolution de la maladie	Très élevé
Composants du LCR	Pléocytose lymphocytaire marquée, légère élévation des protéines, glucose normal	Pléocytose lymphocytaire légère à modérée, légère élévation des protéines, glucose normal	Normal	Normal
EEG	Ralentissement diffus, décharges épileptiformes focales ou généralisées, épilepsie continue	Changements normaux ou non spécifiques.	Ralentissement diffus, décharges épileptiformes focales ou généralisées, épilepsie continue	Complexes périodiques, suppression des rafales, ondes lentes
IRM	Hyperintensités focales T2, œdème cérébral	Hyperintensités multifocales T2 dans le cerveau et la moelle épinière, en particulier dans la substance blanche	Normal à la présentation, œdème, atrophie, ventriculomégalie plus tardivement	Leucodystrophie focale, atrophie corticale diffuse
Neuropathologie	Œdème cérébral, inflammation périvasculaire, corps d'inclusion cellulaire, augmentation de la pression intracrânienne	Démyélinisation	Absence d'inflammation, corps d'inclusion dans les neurones et la glie, perte neuronale, prolifération gliale, nécrose focale	Corps d'inclusion cellulaire, perte neuronale, démyélinisation

Tableau I tirée de Measles Virus and Associated Central Nervous System Sequelae [42] :

Caractéristiques des complications neurologiques de la rougeole

7. Diagnostic biologique

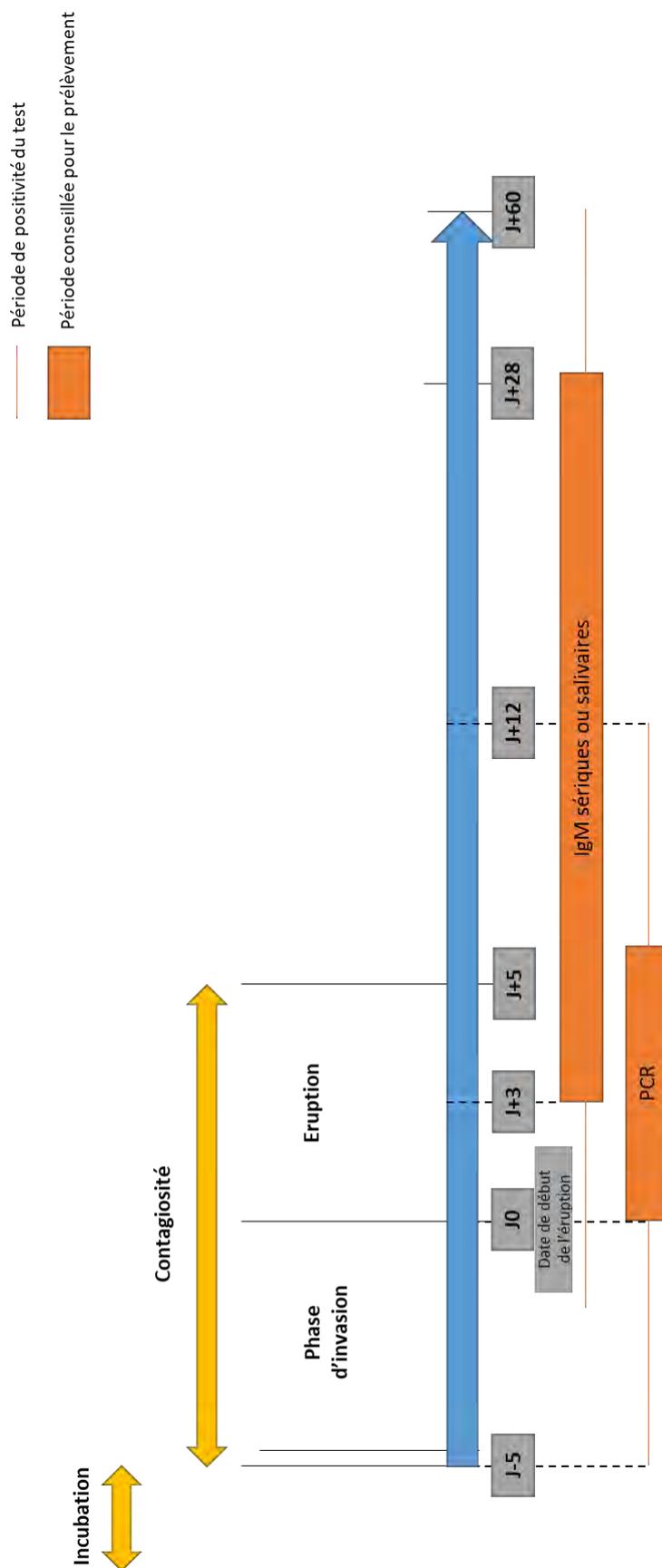


Figure 13 : Evolution clinique et marqueurs biologiques après une infection par le virus de la rougeole

Le diagnostic biologique est important du fait de la rareté de la maladie. Il peut se faire directement : c'est-à-dire détecter le virus au niveau de l'organisme de la personne atteinte, ou indirectement : détecter chez le patient les anticorps IgM témoignant d'une infection récente par le virus de la rougeole.

Diagnostic direct :

Le diagnostic direct, c'est-à-dire la détection du virus de la rougeole, se fait par une technique de biologie moléculaire qui est la RT-PCR (Real Time Polymerase Chain Reaction). Cette technique est possible sur les prélèvements sanguins, oropharyngés, et au niveau d'autres liquides biologiques comme le liquide céphalo-rachidien (LCR), le liquide d'aspiration bronchique (LBA) et les urines. Au CHU elle est principalement réalisée sur sang et prélèvement oropharyngé.

La PCR est positive au niveau de l'oropharynx dès la phase d'invasion du virus (c'est-à-dire 5 jours avant l'apparition de l'éruption) et va persister au niveau de la salive et du sang jusqu'à 12 jours après l'apparition de l'éruption cutanée [13]. La période de détection conseillée s'étend de l'apparition de l'éruption au 5^{ème} jour après l'apparition de l'éruption [41].

Il sera ensuite effectué au niveau du centre national de référence (CNR) de la rougeole un génotypage du virus pour le suivi épidémiologique de l'infection au niveau national. Seul le séquençage avec identification du génotype permet un diagnostic différentiel entre virus sauvage et virus vaccinal, sachant que la souche vaccinale est de génotype A.

Au niveau du CNR, il est aussi possible de faire de la culture cellulaire du virus sur des cellules Vero Slam.

Diagnostic indirect :

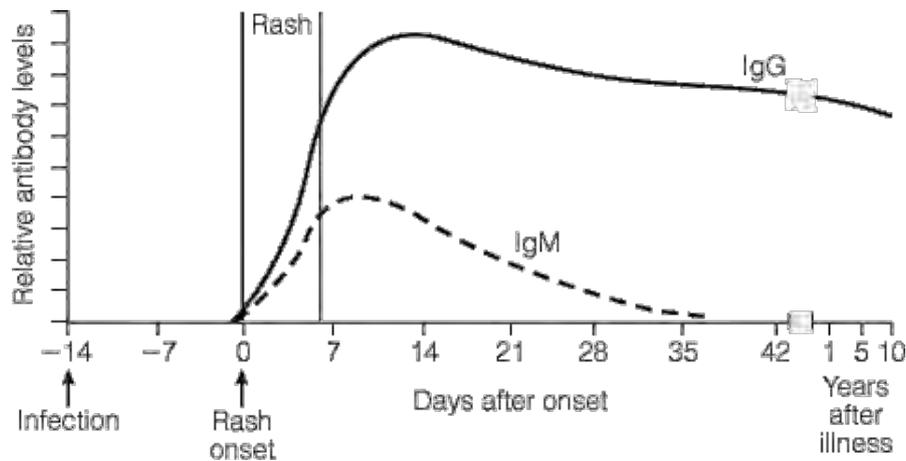


Figure 14 tirée de World Health Organization. Guidelines for measles surveillance. Harare: WHO Regional Office for Africa, 2004.

Détection des IgM dirigés contre le virus de la rougeole :

La détection des IgM dirigés contre le virus de la rougeole au niveau sanguin ou salivaire est la technique privilégiée pour le diagnostic d'une infection aiguë. Les IgM sont détectables au moment de l'éruption cutanée, et augmentent rapidement ensuite.

Des études ont montré que 77 % des patients développent des IgM spécifiques de la rougeole dans les 72 heures suivant l'apparition de l'éruption cutanée. À 11 jours, 100% des patients ont des IgM détectables, et 90% les gardent pendant 28 jours [3].

L'OMS recommande de collecter les sérums 4 à 28 jours après l'apparition de l'éruption cutanée. Un seul prélèvement sanguin pour la détection d'IgM est généralement suffisant pour poser le diagnostic. Si le sérum a été prélevé au cours des 72 premières heures après l'apparition de l'éruption cutanée et que ce dernier revient négatif en IgM, il est recommandé de répéter le dosage. (WHO, Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination, 15 octobre 2018)

La détection est réalisée, au laboratoire, sur l'automate Liaison XL, par une technique en immunocapture et détection par immuno-chimiluminescence.

Les résultats sont rendus sous forme d'un index déterminé à partir des Unités Relatives de Luminescence de l'échantillon reportées sur la courbe de calibration :

Si l'index est inférieur à 0,9, le résultat est interprété comme négatif

- Si l'index est compris entre 0,9 et 1,1, il est interprété comme douteux
- Si l'index est supérieur ou égal à 1,1, il est interprété comme positif.

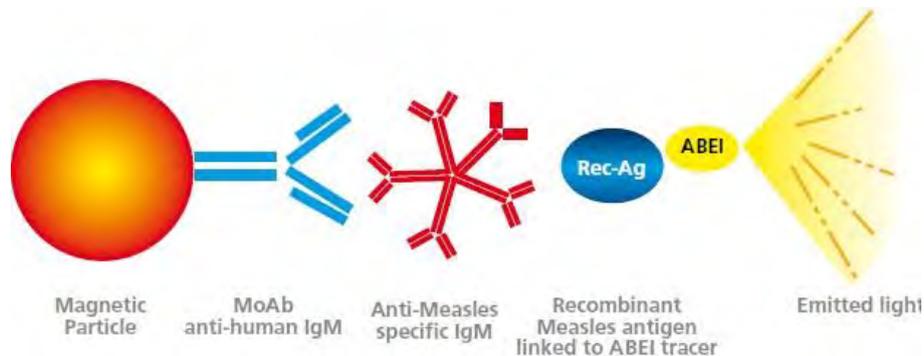


Figure 15 tirée de LIAISON® Measles IgG et IgM : Détection par immunocapture des IgM dirigés contre le virus de la rougeole : Le sérum du patient va être mis en contact avec des anticorps anti-IgMs humains fixés à une à une particule magnétique sur lesquels vont se complexer aspécifiquement tous ses IgMs. Dans un second temps, le mélange va être mis en contact avec des antigènes recombinants de la rougeole sur lesquels sont fixés une molécule luminescence : le N-(4-aminobutyl) - N-ethyl-isoluminol (ABEI). Ces antigènes vont être se complexer avec les IgMs du patient spécifiquement dirigés contre le virus de la rougeole si elles sont présentes. Les complexes sont ensuite capturés à l'aide d'un portoir aimanté, rincés avec un tampon, et la luminescence du mélange est quantifiée.

La spécificité de ce test, déterminée au laboratoire à partir d'échantillons est de 100%, nous n'avons pas retrouvé de réaction croisée avec d'autres virus. La sensibilité de ce test, déterminée au laboratoire sur une population probablement positive, est de 96,7 (intervalle de confiance à 95% : 92,5 - 98,9%). Ce qui est acceptable pour ce type de marqueur.

Détection des IgG dirigés contre le virus de la rougeole :

Les réponses IgG sont générées peu de temps après les réponses IgM, atteignant un pic à 3–4 semaines, et elles persistent probablement à vie.

Le diagnostic de la rougeole peut s'appuyer sur la séroconversion ou l'élévation d'au moins quatre fois du titre des IgG entre la phase aiguë (dans les 7 jours qui suivent le début de l'éruption) et la phase de convalescence (10 à 20 jours après le premier prélèvement) [41].

LIAISON® Measles IgG

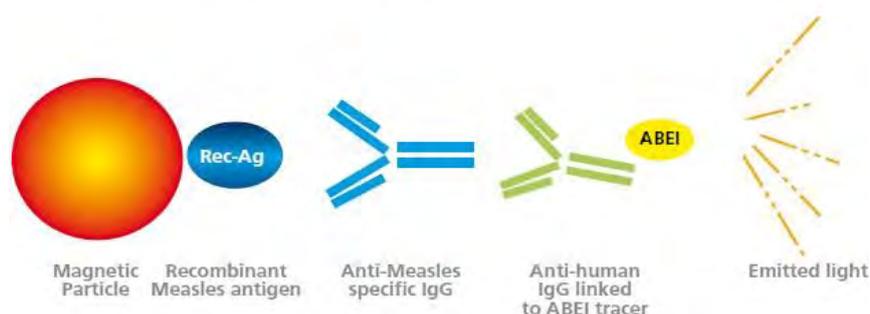


Figure 16 tirée de LIAISON® Measles IgG et IgM : Détection par Elisa indirect des IgG dirigés contre le virus de la rougeole : Le sérum du patient va être mis en contact avec des antigènes recombinants du virus de la rougeole fixés à une particule magnétique sur lesquels vont se complexer les IgGs du patient dirigés contre le virus de la rougeole. Dans un second temps, le mélange va être mis en contact avec des anticorps anti-IgG humains sur lesquels sont fixés une molécule luminescence : le N-(4-aminobutyl) - N-ethyl-isoluminol (ABEI). Ces anticorps vont être se complexer avec les IgGs du patient. Les complexes sont ensuite capturés à l'aide d'un portoir aimanté, rincés avec un tampon, et la luminosité du mélange est quantifiée.

Le dosage est fait au laboratoire par méthode ELISA indirecte et la détection se fait par immuno-chimiluminescence sur l'automate Liaison XL.

Les résultats sont, comme les IgM, rendus sous forme d'index :

- Si l'index est inférieur à 13,5, le résultat est interprété comme négatif
- Si l'index est compris entre 13,5 et 16,5, il est interprété comme douteux
- Si l'index est supérieur ou égal à 16,5, il est interprété comme positif.

La spécificité de ce test est, selon la notice du kit, de 97,4 % (intervalle de confiance à 95% : 94,1%-99,2%), et la sensibilité est de 94,7% (intervalle de confiance à 95% : 91.7%-96.9%)

C. La vaccination

1. Rappels historiques :

Après avoir réussi à isoler le virus et à le cultiver, John Enders et Samuel L. Katz (1927-) un pédiatre et virologue américain ont dû trouver un moyen d'atténuer ce dernier afin de produire une souche vaccinale. Ils ont donc mis au point une méthode appelée cultures en série : le virus est mis en culture dans un milieu donné, et puis est repiqué sur un autre milieu. Cette opération est répétée jusqu'à ce que le virus ait suffisamment muté pour être inoffensif. C'est à ce stade que le virus peut être utilisé pour la fabrication d'un vaccin. La souche vaccinale Enders Edmonston obtenue grâce à ce procédé en 1957, est à l'origine de toutes les souches utilisées pour la vaccination [41]. Cette souche très réactogène n'a pas permis de produire un vaccin, John Enders l'a mise à disposition gratuitement pour encourager d'autres chercheurs à développer une souche vaccinale pouvant être utilisée chez l'homme [45].

En 1963, les deux premiers vaccins vivants atténués dérivés de cette souche sont homologués aux États-Unis. En France la première mise sur le marché du vaccin date de 1966. Ces vaccins ont provoqué cependant, chez un nombre important de personnes vaccinées, des effets indésirables importants. En effet 30 à 40% des enfants présentaient de la fièvre, une éruption cutanée, de la diarrhée, nécessitant une administration concomitante de gammaglobulines [45].

En 1968, un autre vaccin est mis sur le marché, il est développé par Maurice Hilleman (1919-2005), un microbiologiste américain, travaillant au sein de l'entreprise Merck à partir de la souche Moraten (More Attenuated Edmonston) dérivée de la souche Edmonston. Cette souche ne nécessite plus l'injection de gammaglobulines.

En 1971, Merck décide de commercialiser un vaccin trivalent contenant les virus vivants atténués de la rougeole, des oreillons et de la rubéole.

En France, en 1983, la combinaison triple rougeole-oreillon-rubéole est recommandée dans le calendrier vaccinal du nourrisson.

Originellement, il n'y avait qu'une dose administrée, mais en 1989 une deuxième dose fut recommandée par l'*American Academy of Family Physicians*, l'*American Academy*

of Pediatrics, et le *Centers for Disease Control and Prevention's Advisory Committee on Immunization Practices*.

Ce fut seulement en 1995 que la France recommanda la 2ème dose vaccinale. Depuis 2018 la vaccination est obligatoire en France.

2. Vaccins actuellement sur le marché

Noms commerciaux : Priorix® ; M-M-RVaxpro®

Composition : Le vaccin actuellement sur le marché en France est le vaccin trivalent contenant les virus vivants atténués de la rougeole de la rubéole et des oreillons.

Mode d'action : La souche vaccinale va induire une réponse immunitaire cellulaire et humorale et stimuler la production de lymphocytes TCD4+ mémoire et de lymphocytes B mémoires [4].

Contre-indications :

- Des antécédents d'hypersensibilité au vaccin rougeole, oreillons, rubéole
- Une grossesse
- Une maladie fébrile (fièvre > 38,5°C).
- Une tuberculose active non traitée
- Une dyscrasie sanguine (troubles de la crase), leucémie, lymphomes de tout type ou tout autre néoplasme malin touchant le système lymphatique et hématopoïétique.
- Un traitement immunosuppresseur en cours (y compris de fortes doses de corticostéroïdes
- Déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis),

Effets indésirables (voir annexe) : Les effets indésirables du vaccin sont nombreux mais rares, hormis l'érythème et la douleur au point d'injection et la fièvre suivant l'injection du vaccin. Nous retrouvons dans les effets indésirables énoncés les effets indésirables neurologiques. L'incidence de l'encéphalomyélite aiguë post-infectieuse causée par la vaccination est moindre (1 à 2 cas/1 000 000) que celle causée par la rougeole maladie (1 cas/1 000). Il est peu probable que le vaccin puisse provoquer

une pancéphalite sclérosante, en effet aucune souche vaccinale n'a été retrouvée sur des échantillons de tissus. [42]

3. Recommandations actuelles

La vaccination rougeole-oreillons-rubéole (ROR) est maintenant obligatoire chez les enfants nés à partir du 1er janvier 2018. Selon les recommandations du calendrier vaccinal, les enfants doivent recevoir 2 doses de vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. La première dose est administrée à 12 mois quel que soit le mode de garde. La deuxième dose entre 16 et 18 mois.

Une vaccination de rattrapage du vaccin ROR doit être pratiquée pour les enfants et les adultes nés après 1980 dont la vaccination n'est pas à jour, quels que soient leurs antécédents vis-à-vis de ces 3 maladies, en respectant un délai minimum d'un mois entre 2 injections.

La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est contre-indiquée pendant la grossesse. Cependant une vaccination réalisée accidentellement chez une femme enceinte ne doit pas conduire à un avis d'interruption médicale de grossesse.

La vaccination des professionnels de santé et de la petite enfance est également nécessaire :

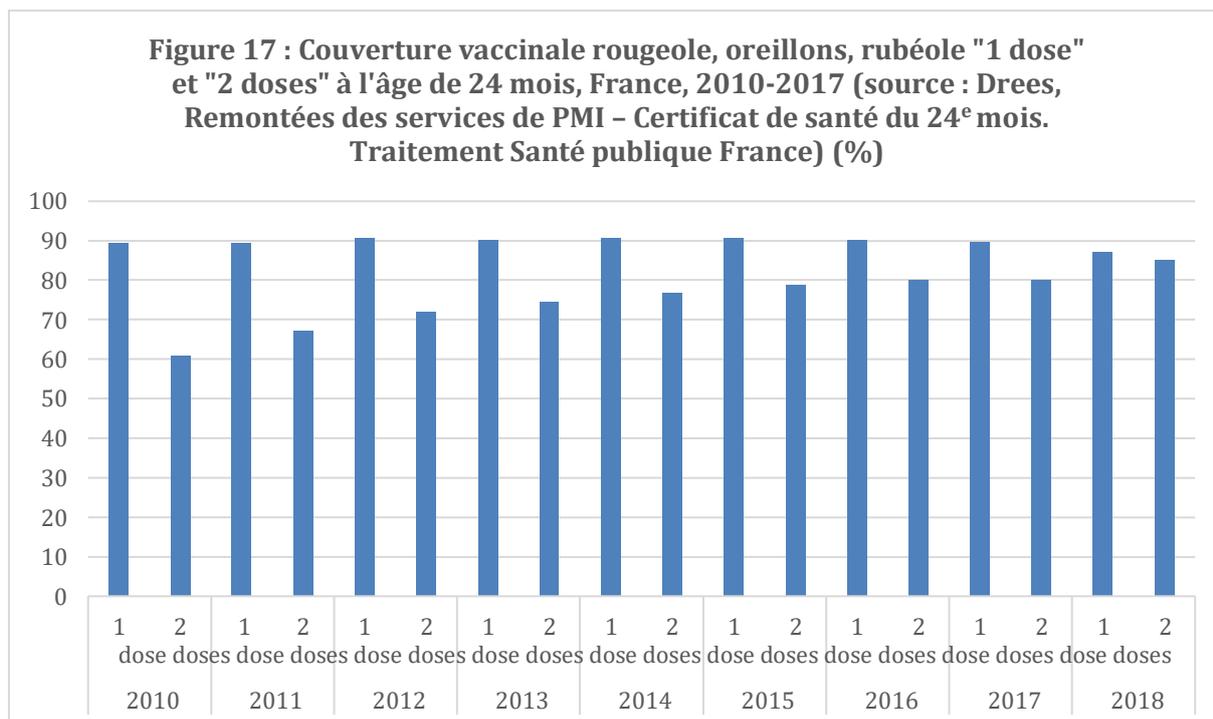
- Les professionnels nés après 1980 doivent avoir reçu 2 doses de vaccin ROR
- Pour ceux nés avant 1980 non vaccinés et sans antécédent connu de rougeole ou de rubéole, une dose de vaccin ROR est nécessaire.

Au contact d'un cas de rougeole, il est recommandé l'administration d'une dose de vaccin trivalent à tous les personnels susceptibles d'être ou d'avoir été exposés pour lesquels il n'existe pas de preuve de rougeole antérieure ou qui n'ont pas reçu auparavant une vaccination complète à 2 doses. (Direction générale de la sante, recommandations vaccinales, mars 2019)

4. Couverture vaccinale de la population générale en

France :

Actuellement la couverture vaccinale n'atteint pas les 95% recommandée par l'OMS : elle se situe, en France, autour de 90% pour la première dose, et autour de 80% pour la seconde dose. Ces chiffres sont en stagnation depuis quelques années. Cela s'explique notamment par l'existence d'un mouvement anti-vaccination. [5]



L'ancienne ministre de la santé, Agnès Buzyn, a tenu un discours en 2019 à l'occasion de la semaine européenne de la vaccination. Elle a déclaré qu'en France il y a une augmentation de la couverture vaccinale des vaccins devenus obligatoires. Cependant, les données concernant la vaccination ROR ne sont pas encore disponibles car cette vaccination n'intervient que chez les enfants ayant au moins 1 an [46]

Il est toutefois possible de comparer la couverture vaccinale des enfants ayant eu 1 an en 2018 avec celles des enfants ayant eu 1 an en 2017 : de 87.2% pour les premiers, elle est de 85% pour les seconds [47].

5. Couverture vaccinale des professionnels de santé en France

En France, il a été réalisée entre avril et octobre 2009 une étude visant à connaître le statut vaccinal contre la rougeole du personnel soignant. 35 établissements ont participé à cette étude. 183 médecins, 110 infirmiers, 58 sages-femmes et 101 aides-soignants ont été inclus [6], [48].

Tableau II : Couverture vaccinale rougeole " 1 dose " chez les soignants des établissements de santé de France métropolitaine, enquête Vaxisoin, avril-octobre 2009 (source : InVS-Geres)										
	Médecins		Infirmiers		Sages-femmes		Aides-soignants		Total	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Rougeole 1 dose	67,0	30,8-90,3	42,0	20,7-66,8	92,7	55,9-99,2	55,0	32,1-75,9	49,7	30,8-68,8

Les résultats sont loin des 95% de couverture vaccinale, hormis pour les sages-femmes interrogées.

III. Matériel et méthode

A. Diagnostic d'une infection aiguë par le virus de la rougeole

1. Patients :

La totalité des sérologies rougeoles réalisées au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2019 a été extraite.

Ont été inclus dans l'étude les patients s'étant présentés au CHU de Toulouse pour lesquels nous avons retrouvé :

- Des IgM positives ou douteuses pour lesquels le diagnostic de rougeole est retenu par le clinicien (n=125) *
- Une PCR rougeole positive pour lesquels une sérologie est concomitamment demandée (n=2)
- Des IgM négatives avec une suspicion clinique de rougeole ET un lien épidémiologique avec une personne ayant présenté une rougeole avérée. La recherche de ces patients s'est limitée aux urgences adultes et enfants. (n=4)

* 2 patients présentant des IgM positives ou douteuses ont été exclus de l'étude car le diagnostic retenu n'était pas le diagnostic de rougeole.

2. Données analysées :

Ont été analysés pour les 131 patients inclus dans l'étude :

1. Des données démographiques et administratives : âge, sexe, date de prélèvement et service demandeur.
2. Des données cliniques : présence ou non d'une éruption, d'un signe de Koplik, de fièvre, de céphalées, d'un catharre oculo-nasal, d'une toux, d'adénopathies, d'une conjonctivite, de signes digestifs : nausées, diarrhées, vomissements (NVD), de complications et leurs types (pulmonaires, neurologiques, oto-rhino-laryngologiques (ORL)).
3. Des données biologiques du bilan d'entrée du patient :
 - a. Virologiques : statut sérologique pour la rougeole, PCR rougeole,
 - b. Biochimiques :

- Fonction rénale : Créatinine
 - Fonction hépatique : la bilirubine, les gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT), la phosphatase alcaline (PAL), l'aspartate aminotransférase (TGP), l'alanine aminotransférase (TGO)
 - Marqueur de l'inflammation : la protéine C réactive (CRP)
- c. Hématologiques :
- Cytologie : nombre de globules blancs (GB), polynucléaires neutrophiles (PNN), lymphocytes (Ly) et plaquettes.
 - Hémostase : le taux de prothrombine (TP)

B. Bilan des sérologies rougeole prescrites par la médecine du travail

1. Population étudiée :

A été inclus dans l'étude, le personnel du CHU de Toulouse pour lesquels une sérologie rougeole a été prescrite par le service de médecine du travail entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2019. (n=223)

Les populations ciblées par la médecine du travail sont préférentiellement les agents réfractaires à la vaccination et les agents ayant été en contact sur leur lieu de travail avec un cas de rougeole.

2. Données analysées :

Pour les 223 patients inclus dans l'étude, nous avons analysé l'âge, le sexe, et la notion ou non d'une vaccination.

C. Statistiques

Les données anonymisées ont été analysées avec Stata version 14 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). La différence entre les différents paramètres cliniques et biologiques et la tranche d'âge a été évaluée à l'aide de test du Chi². Le lien entre le titre d'IgM et le délai entre le jour de l'éruption et le jour du prélèvement a été analysé en bivarié à l'aide d'une régression linéaire. Le lien entre les IgM et la vaccination a été évaluée à l'aide du test du Chi². Le lien entre les différentes variables biologiques et les complications a été évalué à l'aide de tests de Wilcoxon. Le seuil de significativité de la p-value a été fixé à 0.05.

IV. Résultats

A. Diagnostic d'une infection aiguë par le virus de la rougeole

1. Démographie

Tableau III : âge moyen des patients selon la tranche d'âge.

	Enfant < 15 ans	Adulte	Total
Age moyen (année)	4,40	28,81	24,15

L'âge moyen des patients enfants est de 4 ans et 5 mois et l'âge moyen des patients adultes est de 28 ans et 10 mois. L'âge moyen total est de 24 ans et 1 mois.

Tableau IV : sexe des patients selon la tranche d'âge

		Enfants < 15 ans	Adultes	Total	Statistique
Sexe (%)	M	64,00	51,89	54,20	Chi2, <i>p=0,274</i>
	F	36,00	48,11	45,80	
Ratio	M/F	1,78	1,08	1,18	

Le ratio M/F des patients adultes ayant été inclus dans l'étude est de 1,08, alors que chez les enfants ce ratio est à 1,8. Le Ratio M/F Adultes et enfants confondus est de 1,2, ratio proche de celui de Santé Public France sur la totalité des cas déclarés en France qui est de 1,1. Il n'y a pas de différence de distribution entre les patients adultes et enfants au niveau du sexe des personnes infectées.

Tableau V : service demandeur de la sérologie

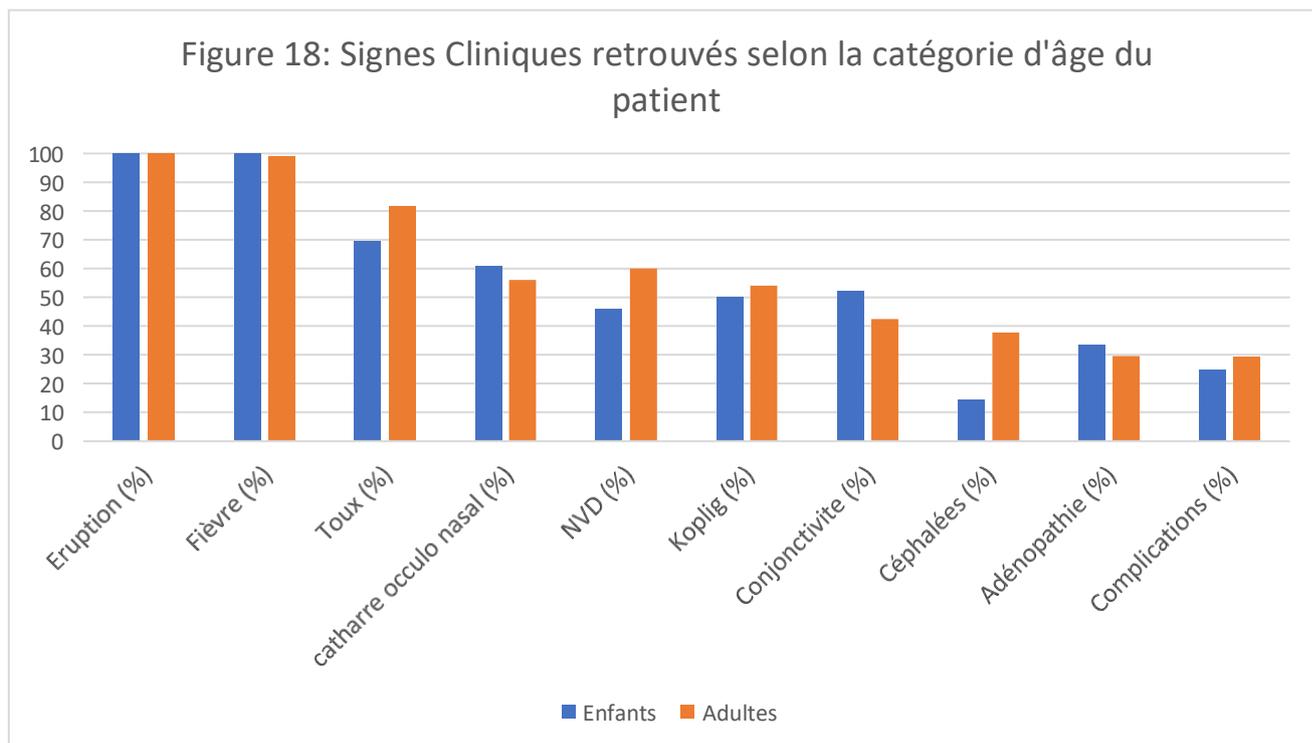
Service demandeur de la sérologie		
Urgences enfants	22	16,8%
Urgences adultes	86	65,6%
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales	10	7,6%
Déchocage	3	2,3%
Médecine interne	4	3,1%
Autres services	6	4,6%

Les sérologies proviennent principalement des services d'urgences adultes et enfants (82,4%), l'autre service principalement demandeur est le service de maladies infectieuses et tropicales (7,6%), suivi par le service de médecine interne (3,1%) et le déchocage (2,3%).

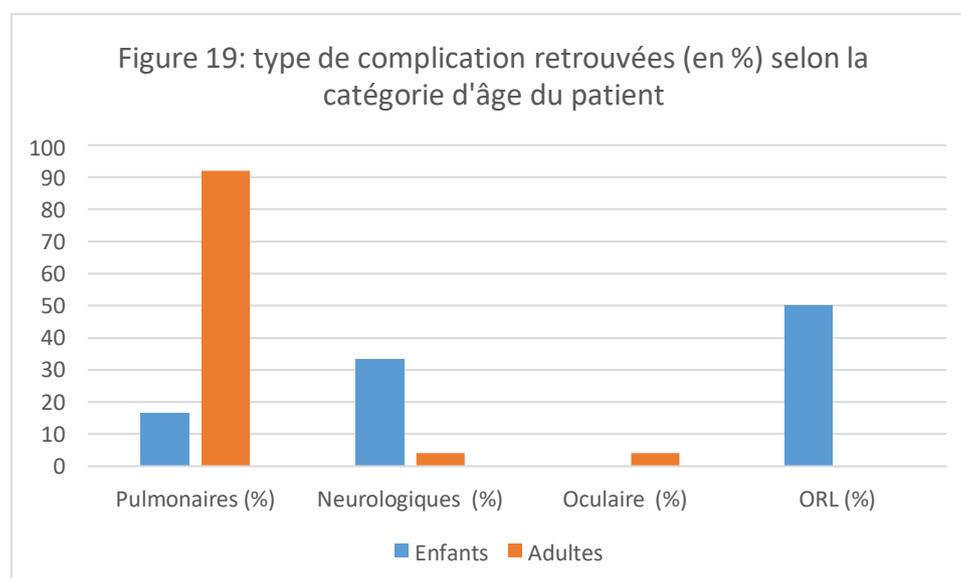
2. Données cliniques :

Tableau VI : tableau récapitulatif de la clinique selon la catégorie d'âge des patients.

Clinique		Enfants < 15 ans	Adultes	Totalité	Statistiques
Eruption	Oui	25 (100,0%)	105 (100%)	130 (100,0%)	
	Non	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Total	25	105	130	
Fièvre	Oui	25 (100,0%)	100 (99,0%)	125 (99,2%)	Chi2, p= 0,617
	Non	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (0,8%)	
	Total	25	101	126	
Toux	Oui	16 (69,6%)	76 (81,7%)	92 (79,3%)	Chi2, p= 0,396
	Non	7 (30,4%)	17 (18,3%)	24 (20,7%)	
	Total	23	93	116	
catarrhe occulo-nasal	Oui	14 (60,9%)	51 (56,0%)	65 (57,0%)	Chi2, p= 0,676
	Non	9 (39,1%)	40 (44,0%)	49 (43,0%)	
	Total	23	91	114	
NVD	Oui	11 (45,8%)	57 (59,4%)	68 (56,7%)	Chi2, p= 0,053
	Non	13 (54,2%)	39 (40,6%)	52 (43,3%)	
	Total	24	96	120	
Koplik	Oui	11 (50,0%)	47 (54,0%)	58 (53,2%)	Chi2, p= 0,735
	Non	11 (50,0%)	40 (46,0%)	51 (46,8%)	
	Total	22	87	109	
Conjonctivite	Oui	12 (52,2%)	37 (42,5%)	49 (44,5%)	Chi2, p= 0,408
	Non	11 (47,8%)	50 (57,5%)	61 (55,5%)	
	Total	23	87	110	
Céphalées	Oui	1 (14,3%)	36 (37,9%)	37 (36,3%)	Chi2, p= 0,453
	Non	6 (85,7%)	59 (62,1%)	65 (63,7%)	
	Total	7	95	102	
Adénopathie	Oui	7 (33,3%)	26 (29,5%)	33 (30,3)	Chi2, p= 0,734
	Non	14 (66,7%)	62 (70,5%)	76 (69,7%)	
	Total	21	88	109	
Complications	Oui	6 (25,0%)	25 (28,7%)	31 (27,9%)	Chi2, p= 0,695
	Non	18 (75,0%)	62 (71,3%)	80 (72,1%)	
	Total	24	87	111	
Type de complication	Pulmonaires	1 (16,7%)	23 (92,0%)	24 (77,4%)	Chi2, p=<0,001
	Neurologiques	2 (33,3%)	1 (4,0%)	3 (9,7%)	
	Oculaire	0 (0,0%)	1 (4,0%)	1 (3,2%)	
	ORL	3 (50,0%)	0 (0,0%)	3 (9,7%)	
	Total	6	25	31	



Les signes cliniques des patients adultes atteints de rougeole sont comparables avec ceux des patients enfants. La seule différence retrouvée est le type de complication présentée par ces deux catégories d'âge.



Chez les adultes nous avons retrouvé principalement des complications pulmonaires (92%). Alors que chez les enfants, les complications retrouvées sont plus variées (ORL, neurologiques, pulmonaires.)

Les complications pulmonaires retrouvées étaient des pneumopathies dues au virus de la rougeole ou compliquées d'une surinfection probable mais une seule pneumopathie est documentée, à *Streptococcus pneumoniae*.

Les complications neurologiques retrouvées :

Tableau VII : Complications neurologiques retrouvées.

Complication retrouvée	Encéphalite ischémique compliquant une pneumopathie	Encéphalite rougeoleuse primaire	Encéphalite à grosse inclusions
Age du patient	7 mois	9 ans	21 ans
Immunodépression	Non	Non	Oui
Délai d'apparition	2 ^{ème} semaine post éruption	2 ^{ème} semaine post éruption	2 ^{ème} mois post-éruption
LCR	Normal	Pleiocytose lymphocytaire Hyperprotéinorachie Hypoglycorachie	Normal
Présence d'ADN dans le LCR	Non	Oui (analyse réalisée au CHU de Toulouse)	Ne sait pas (analyse réalisée au CHU de Grenoble) *
Examen complémentaires			Biopsie cérébrale : multiples inclusions éosinophiles PCR positive au virus de la rougeole (analyse réalisée au CNR-CHU de Caen)
EEG	Tracé mal organisé, lent pour l'âge	Altération du tracé encéphalitique, alternance de passages très lents delta, de rythmes rapides (>20s) et de complexes aigus généralisés non périodiques.	Ralentissement du rythme de fond quelques pointes centro-temporales avec prédominance droite.
IRM	Lésions parenchymateuses étendues.	Multiplés hypersignaux FLAIR de la substance blanche sus-tentorielle	Normal
Séquelles	Oui	Oui	
Décès	Non	Non	Oui

*Le patient ayant présenté l'encéphalite à grosse inclusions a été pris en charge lors de sa complication au CHU de Grenoble.

Les autres complications retrouvées : une kératite, une otite moyenne aiguë, une laryngite et une adénite cervicale

3. Apport des IgM dans le diagnostic

- a. Présence des IgM selon le jour de prélèvement en fonction de la date de l'éruption

A partir des données cliniques obtenues sur les comptes rendus d'hospitalisation et de passage aux urgences, la date de début de l'éruption (J0) a pu être obtenue pour la majorité des patients. Et à partir des données pré-analytiques la date de prélèvement a aussi pu être rapportée, nous permettant de déterminer le délai entre le début de l'éruption (J0) et le prélèvement du sérum du patient.

Parmi les 131 patients inclus dans l'étude, nous avons les données sur le délai entre le jour de prélèvement et J0 pour 129 patients.

Le tableau 2 montre les résultats IgM des échantillons par jour après l'apparition de l'éruption.

Tableau VIII : présence d'IgM selon le délai entre J0 et le jour de prélèvement

Délai entre J0 et jour de prélèvement	IgM+	IgM +/-	IgM -	Total	% IgM+
-1	3	0	0	3	100,0
0	24	3	4	31	77,4
1	20	4	1	25	80,0
2	29	3	1	33	87,9
3	12	1	0	13	92,3
4	14	0	0	14	100,0
5	4	0	0	4	100,0
6	2	0	0	2	100,0
7	2	0	0	2	100,0
10	1	0	0	1	100,0
11	1	0	0	1	100,0
Non renseigné	2	0	0	2	
Total	114	11	6	131	87,0

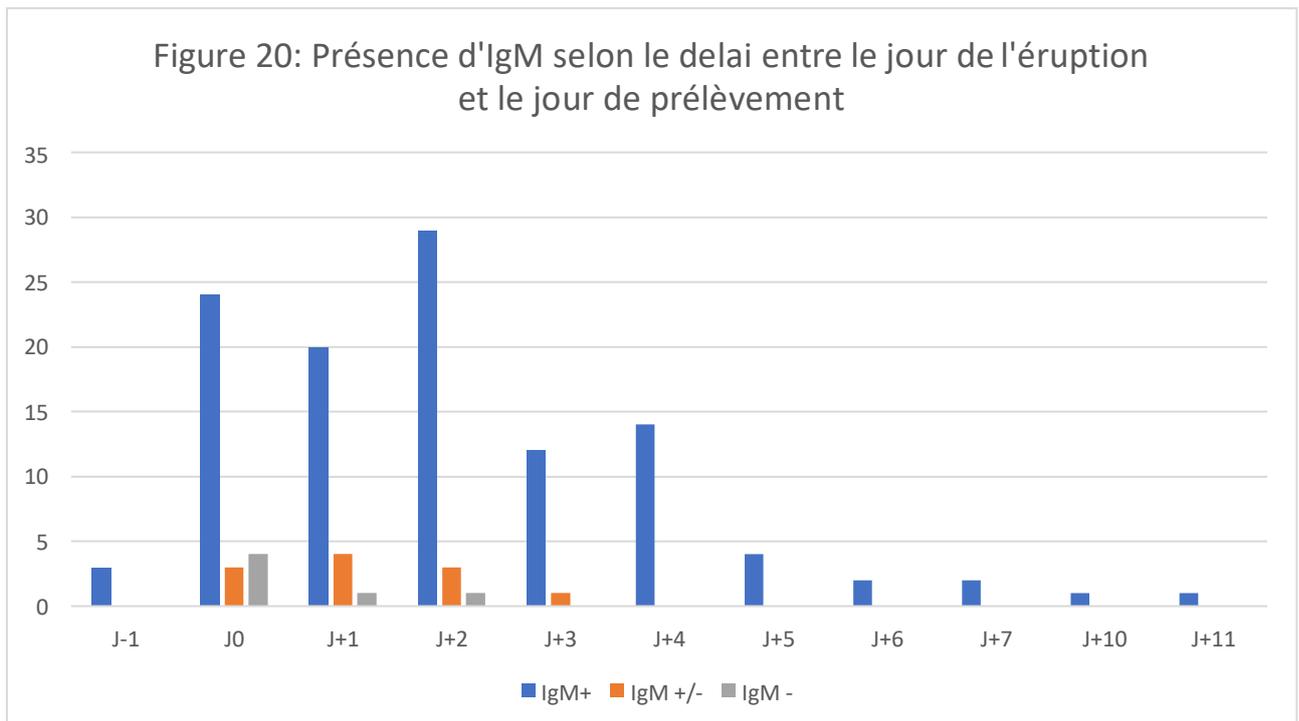
Le taux de séropositivité global était de 87,0%, en incluant les sérums ayant des IgM douteuses, celui-ci est à 95,4%.

A J-1, nous avons 3 patients pour lesquels la sérologie est demandée. Elle revient positive chez la totalité des patients, elle permet le diagnostic de 100% des cas.

Entre J0 et J+3, nous avons 102 patients pour lesquels la sérologie est demandée. Sur ces 102 patients :

- La sérologie IgM a permis le diagnostic chez 94,1% des patients. Chez 83,3% des patients elle est positive et chez 10,8% des patients elle revient douteuse et est prise en compte par le clinicien pour le diagnostic.
- La PCR a permis le diagnostic chez 2% des patients.
- La clinique chez les patients pour qui un lien épidémiologique est retrouvé a permis le diagnostic de 3,9% des patients.

A partir de J+4 et jusqu'à J+11, nous avons 22 patients pour lesquels la sérologie est demandés. Elle revient positive chez la totalité des patients, elle permet le diagnostic de 100% de ces cas.



Plus le délai entre J0 et le jour de prélèvement augmente, plus il y a une augmentation des titres d'IgM. (Coefficient de régression 0,817, $p < 0,05$)

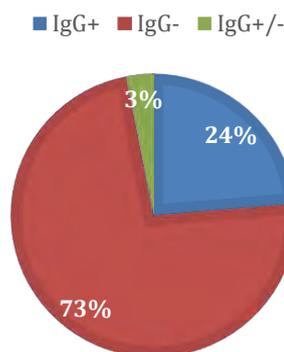
b. Présence des IgG et lien avec la vaccination

i. Présence d'IgG chez les patients

Sur les 131 patients inclus dans l'étude, 31 patients (23,7%) ont des IgG positives, 96 patients (74%) des IgG négatives et 4 patients (3%) ont des IgG douteuses.

Ces chiffres sont à mettre en perspective avec les données vaccinales.

Figure 21 : Présence des IgG chez les patients ayant une infection aiguë par le virus de la rougeole

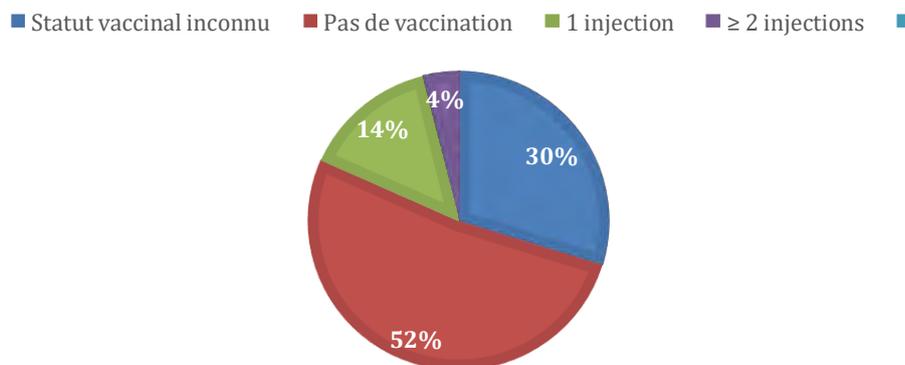


ii. Couverture vaccinale des patients

Sur les 131 patients inclus dans l'étude nous connaissons le statut vaccinal de 92 patients (70%) :

- 68 patients ne sont pas vaccinés (52%)
- 24 patients (18%) sont vaccinés parmi lesquels :
 - 19 patients ont reçu 1 injection de vaccin
 - 4 patients ont reçu deux injections de vaccin
 - 1 patient a reçu 3 injections de vaccin

Figure 22 : Couverture vaccinale des patients



ii. Lien entre la présence d'IgG et le statut vaccinal

Tableau IX : Présence d'IgG selon statut vaccinal

	IgG-	IgG +/-	IgG +	Statistiques
Pas de vaccination	57 (85,1%)	1 (33,3%)	10 (47,6%)	Chi2 p=<0,05
1 injection	10	1	8	
≥ 2 injections	1	1	3	
Total	68	3	21	

Sur les 96 patients négatifs en IgG, nous connaissons le statut vaccinal de 67 patients :

- 10 patients sont vaccinés (14,9%), 9 patients ont reçu 1 injection et 1 patient 2 injections.
- 57 patients ne sont pas vaccinés (85,1%).

Sur les 4 patients ayant des IgG douteuses, nous connaissons le statut vaccinal de 3 patients :

- 2 patients sont vaccinés (66,7%) : 1 patient a reçu 1 injection et 1 patient 2 injections
- 1 patient n'est pas vacciné (33,3%).

Sur les 31 patients positifs en IgG, nous connaissons le statut vaccinal de 21 patients :

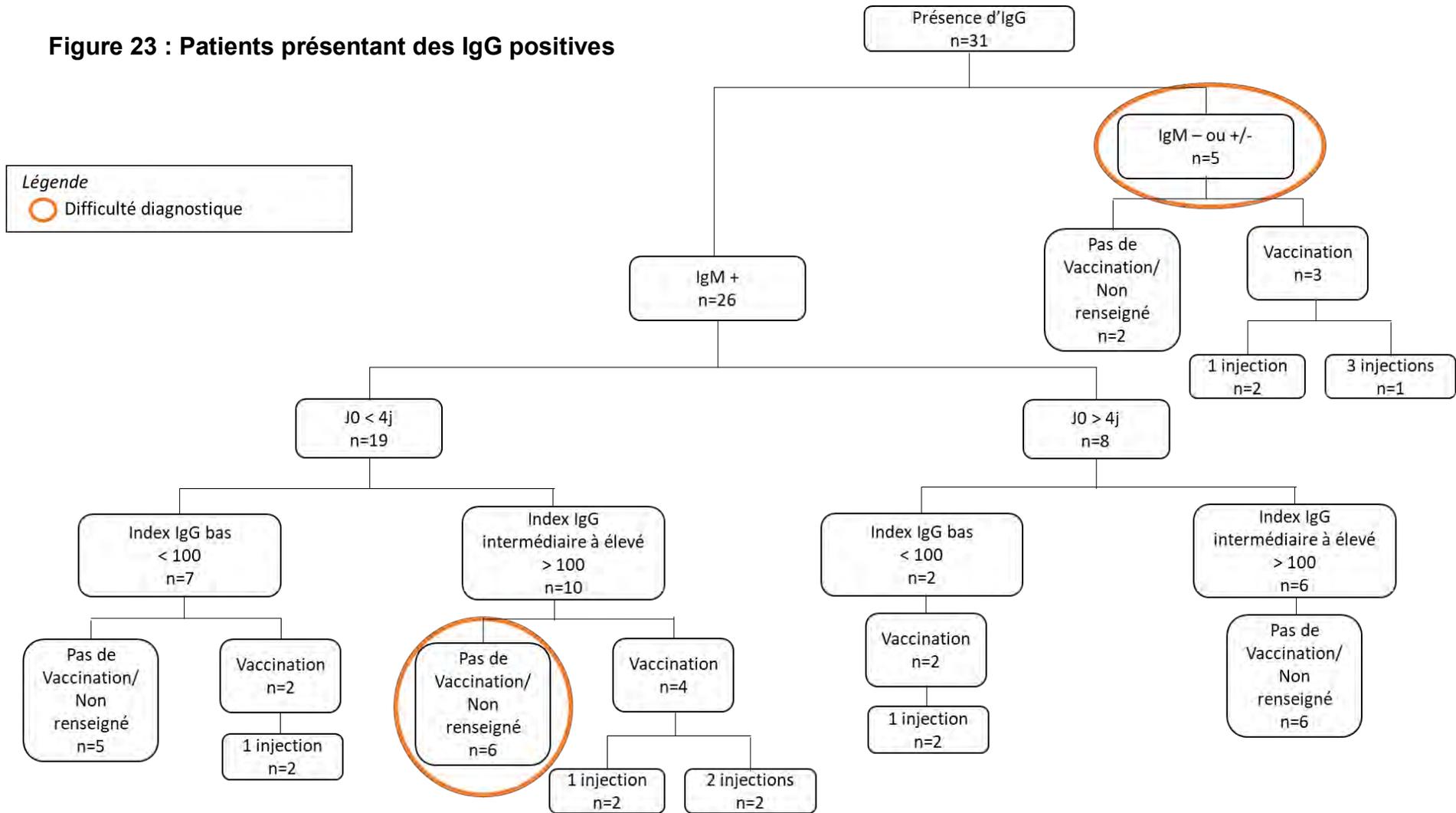
- 11 patients sont vaccinés (52,4%) : 7 patients ont reçu 1 injection de vaccin, 2 patients ont reçu 2 injections, et 1 patient a reçu 3 injections.
- 10 patients ne sont pas vaccinés (47,6%).

Il y a significativement plus de patients présentant des IgG positifs chez les patients vaccinés que chez les patients non vaccinés.

iv. Analyse des patients présentant des IgG

Parmi les 31 patients présentant des IgG (voir annexe 2) nous pouvons distinguer plusieurs groupes de patients (voir figure 23).

Figure 23 : Patients présentant des IgG positives



Certains patients vont poser des difficultés diagnostiques :

- Les patients avec des IgG fortement positives (index>300) et des IgM positives pour lesquels le délai entre J0 et le prélèvement est de moins de 4 jours (n=6).
 - 5 patients les IgM retrouvées sont fortement positives (index allant de 2,5 à 12)
 - 1 patient a un lien épidémiologique avec un cas avéré.

- Les patients avec des IgG positives et des IgM négatives ou douteuses. Tous ces patients ont un délai entre J0 et le prélèvement de moins de 4 jours. (n=5) Parmi ces patients, 3 patients sont vaccinés (2 patients ont reçu une injection et 1 patient 3 injections.)
 - 1 patient a une PCR rougeole positive
 - 1 patient a une sérologie réalisée en ville douteuse en IgG, et revient positive en IgG et douteuse en IgM au CHU de Toulouse, la conclusion émise par le clinicien est une séroconversion probable.
 - 3 patients ont un lien épidémiologique avec un ou des cas avérés

4. Autres paramètres biologiques

a. Fonction rénale

Tableau X : valeurs de la créatinine selon la catégorie d'âge du patient

		Enfants <i>n=21</i>	Adultes <i>n=102</i>	Total	Statistique
Créatinine <i>n=124</i>	Normale	19 (90,5%)	90 (87%)	109 (88%)	Chi2 <i>p=0,904</i>
	Elevée	2 (9,5%)	13 (13%)	15 (12%)	
	Total	21	103	124	

La créatinine est peu affectée par la rougeole chez les enfants et les adultes, il n'y pas de différence de répartition entre ces deux groupes.

b. Fonction hépatique

Tableau XI : Bilan hépatique selon la catégorie d'âge du patient

Bilan Hépatique		Enfants	Adultes	Total	Statistique
Bilirubine <i>n=114</i>	Normale	15 (100,0%)	91 (91,9%)	106 (93,0%)	Chi2 <i>p=0,254</i>
	Elevée	0 (0,0%)	8 (8,1%)	8 (7,0%)	
	Total	15	99	114	
GGT <i>n=118</i>	Normale	15 (93,8%)	29 (28,4%)	44 (37,3%)	Chi2 <i>p=<0,05</i>
	Elevée	1 (6,2%)	73 (72,3%)	74 (63,2%)	
	Total	16	102	118	
PAL <i>n=118</i>	Normale	20 (100,0%)	54 (55,1%)	74 (62,7%)	Chi2 <i>p=<0,05</i>
	Elevée	0 (0,0%)	44 (44,9%)	44 (37,3%)	
	Total	20	98	118	
TGO <i>n=110</i>	Normale	12 (66,7%)	18 (19,6%)	30 (27,3%)	Chi2 <i>p=<0,05</i>
	Elevée	6 (33,3%)	74 (80,4%)	80 (72,7%)	
	Total	18	92	110	
TGP <i>n=120</i>	Normale	13 (72,2%)	25 (24,5%)	38 (31,7%)	Chi2 <i>p=<0,05</i>
	Elevée	5 (27,8%)	77 (75,5%)	82 (68,3%)	
	Total	18	102	120	

Au niveau hépatique, le bilan est contrasté entre les enfants et les adultes. Chez les enfants les perturbations du bilan hépatique sont peu présentes, les GGT sont normaux chez 93,8% des patients, la bilirubine chez 100% des patients et les phosphatases alcalines sont normales chez 100% des patients. 66,7% des patients ont des TGO normales et 72,2% ont des TGP normales, il n'y a pas de cytolysse hépatique. Les enfants qui ont présenté une augmentation des enzymes

Hépatiques (TGO, TGP) dans l'étude au moment de l'infection ont une moyenne d'âge de 2 ans et 6 mois.

Chez les adultes, au contraire, le bilan hépatique est perturbé chez une grande majorité de patients à l'exception de la bilirubine. Les PAL sont augmentées chez 44,9% des patients et les GGT chez 72,3% des patients. Il y a l'apparition d'une cytolysse hépatique avec 80,4% (n=91) des patients présentant une augmentation des TGO dont 16% des patients avec une augmentation supérieure à 5N et 75,5% des patients présentant une augmentation des TGP avec 34,6% des patients avec une augmentation supérieure à 5N.

Au total l'augmentation des GGT, PAL, TGO, TGP est significativement plus importante chez les adultes que chez les enfants.

c. Marqueur de l'inflammation

Tableau XII : valeurs de la CRP selon la catégorie d'âge du patient

		Enfant < 15 ans	Adultes	Total	Statistique
CRP n=122	Normale	8 (36,4%)	0 (0,0%)	8 (6,6%)	Chi2 p=<0,05
	Elevée	14 (63,6%)	100(100%)	114 (93,4%)	
	Total	22	100	122	

La CRP est élevée chez la totalité des adultes qui ont eu leurs CRP dosées, mais chez les enfants, 36,4%, on a une CRP normale.

La proportion de CRP élevée est plus faible chez les enfants que chez les adultes.

d. Hémostase

Tableau XIII : valeurs du TP selon la catégorie d'âge du patient

		Enfant < 15 ans	Adultes	Total	Statistique
TP n=81	Abaissé	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (1,2%)	Chi2 p=0,935
	Normal	5 (100,0%)	75 (98,7%)	80 (98,8%)	
	Total	5	76	81	

Le TP est peu affecté par la rougeole chez les enfants et les adultes, il n'y a pas de différence de répartition entre ces deux groupes.

e. Cytologie

Tableau XIV : Bilan cytologique selon la catégorie d'âge du patient

		Enfant < 15 ans	Adultes	Total	Statistiques
GB <i>n</i> =125	Abaissée	1 (4,8%)	21 (20,2%)	22 (17,6%)	Chi2 <i>p</i>=0,136
	Normale	20 (95,2%)	79 (76,0%)	99 (79,2%)	
	Elevée	0 (0,0%)	4 (3,8%)	4 (3,2%)	
	<i>Total</i>	21	104	125	
PNN <i>n</i> =109	Abaissée	0 (0,0%)	7 (7,7%)	7 (6,4%)	Chi2 <i>p</i>=0,472
	Normale	17 (94,4%)	80 (87,9%)	97 (89,0%)	
	Elevée	1 (5,6%)	4 (4,4%)	5 (4,6%)	
	<i>Total</i>	18	91	109	
Ly <i>n</i> =109	Abaissée	5 (27,8%)	83 (91,2%)	88 (80,7%)	Chi2 <i>p</i><0,05
	Normale	13 (72,2%)	8 (8,8%)	21 (19,3%)	
	Elevée	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	<i>Total</i>	18	91	109	
Plaquettes <i>n</i> =125	Abaissée	1 (4,8%)	35 (33,7%)	36 (28,8%)	Chi2 <i>p</i><0,05
	Normale	20 (95,2%)	69 (66,3%)	89 (71,2%)	
	<i>n</i>	21	104	125	
	150< <i>x</i> <200 G/L	4 (19,0%)	45 (43,3%)	49 (39,2%)	

Au niveau des paramètres cytologiques, les globules blancs sont normaux chez la majorité des enfants et adultes (respectivement 95,2% et 76,0%), les PNN également (respectivement 94,4% et 87,9%).

Nous retrouvons une lymphopénie chez 80,7% des patients. La proportion de patients ayant une lymphopénie est plus faible dans chez les enfants que chez les adultes.

Nous retrouvons des plaquettes normales chez la majorité des enfants (95,2%), il n'y a qu'un patient (4,8%) chez qui elles sont abaissées. Chez l'adulte, les plaquettes sont abaissées (<150G/L) chez 33,7% des patients et chez 43,3% des patients ces dernières sont normales mais inférieures à 200 G/L.

Les plaquettes sont significativement plus abaissées chez les adultes que chez les enfants.

f. Bilan biologique d'entrée et complications

Tableau XV : Paramètres biologiques selon la survenue ou non de complications

	Complications Non (n = 80)	Complications Oui (n = 31)	n	p	test
Créatinine, moyenne	66,8 µmol/L [IC95:61,3-72,3]	62,1 µmol/L [IC95:53,4-70,8]	106	0.4469	Wilcoxon
Bilirubine, moyenne	9,2 µmol/L [IC95:7,7-10,8]	12,0 µmol/L [IC95:8,4-15,5]	97	0.1831	Wilcoxon
GGT, moyenne	158 UI/L [IC95:116-201]	272 UI/L [IC95:183-362]	98	<0,05	Wilcoxon
PAL, moyenne	134 UI/L [IC95:114-154]	133 UI/L [IC95:108-158]	101	0.8366	Wilcoxon
TGO, moyenne	115 UI/L [IC95:90-141]	157 UI/L [IC95:117-197]	92	<0,05	Wilcoxon
TGP, moyenne	131 UI/L [IC95:100-163]	207 UI/L [IC95:141-172]	100	<0,05	Wilcoxon
CRP, moyenne	32 mg/L [IC95:25-38]	58 mg/L [IC95:35-80]	104	<0,05	Wilcoxon
TP, moyenne	89,1 [IC95:87-91]	89,3 [IC95:86-93]	67	0.7296	Wilcoxon
Plaquettes, moyenne	185 G/L [IC95:172-198]	194 G/L [IC95:175-214]	106	0.3466	Wilcoxon
GB, moyenne	5,3 G/L [IC95:4,7-5,8]	5,2 G/L [IC95:5,2-7,4]	106	0.0901	Wilcoxon
PNN, moyenne	4,0 G/L [IC95:3,6-4,4]	5,1 G/L [IC95:4,1-6,1]	92	<0,05	Wilcoxon
Ly, moyenne	0,9 G/L [IC95:0,7-1,1]	1,1 G/L [IC95:0,7-1,5]	92	0.5534	Wilcoxon

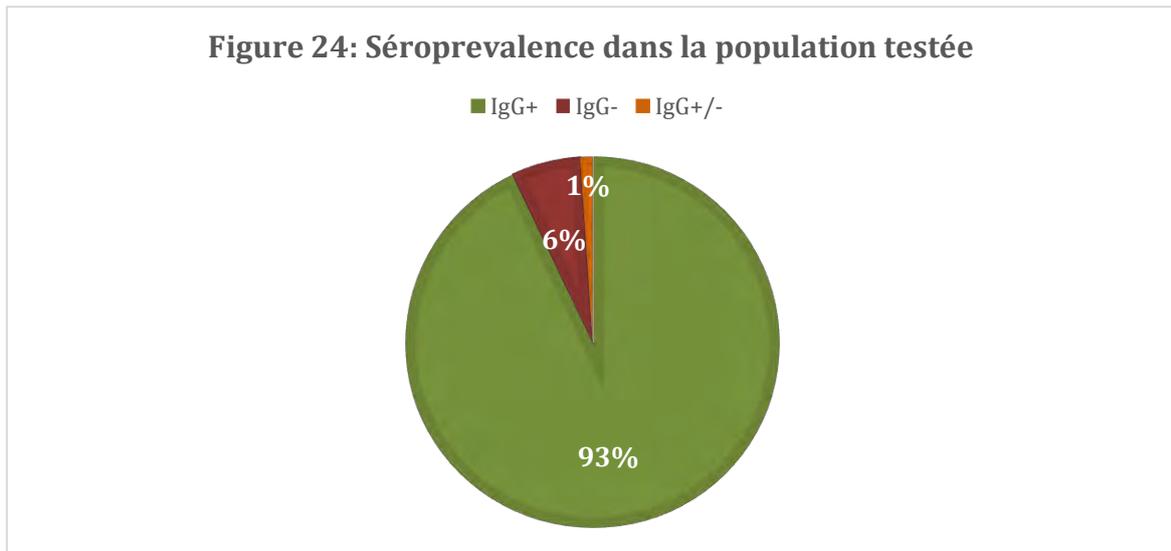
Les patients ayant présentés dans les suites de leur infection des complications avaient un bilan d'entrée plus perturbé que les patients n'en ayant pas présentées. Au niveau du bilan hépatique ce groupe a une moyenne de GGT, TGP, TGO significativement plus élevé, un taux moyen de CRP plus élevé et un taux moyen de PNN plus élevé mais ce dernier reste dans les valeurs normales.

Les autres paramètres dosés (créatinine, bilirubine, PAL, TP, taux de globules blancs de lymphocytes et de plaquettes) sont équivalents entre les patients ayant présentés des complications et ceux n'en ayant pas présentés.

B. Bilan des sérologies rougeole réalisées par la médecine du travail :

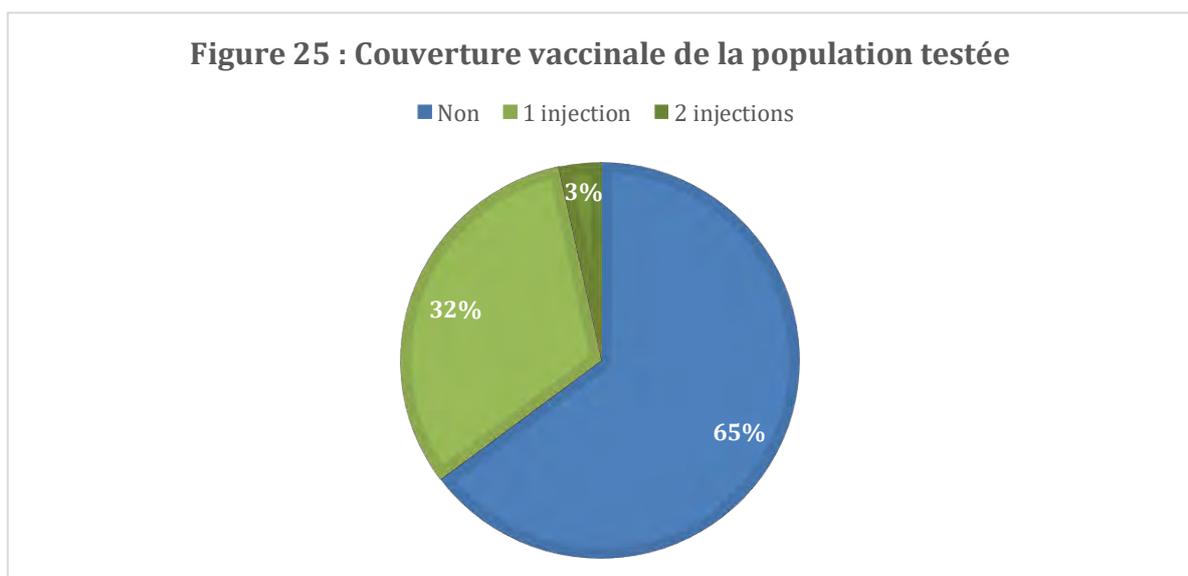
1. Séroprévalence dans la population testée

La moyenne d'âge des patients inclus dans l'étude est de 46 ans. Dans ce panel, 207 (93,0%) des personnes ont des IgG dirigés contre la rougeole, 14 (6,0%) des IgG négatives et 2 (1,0%) personnes des IgG douteuses.



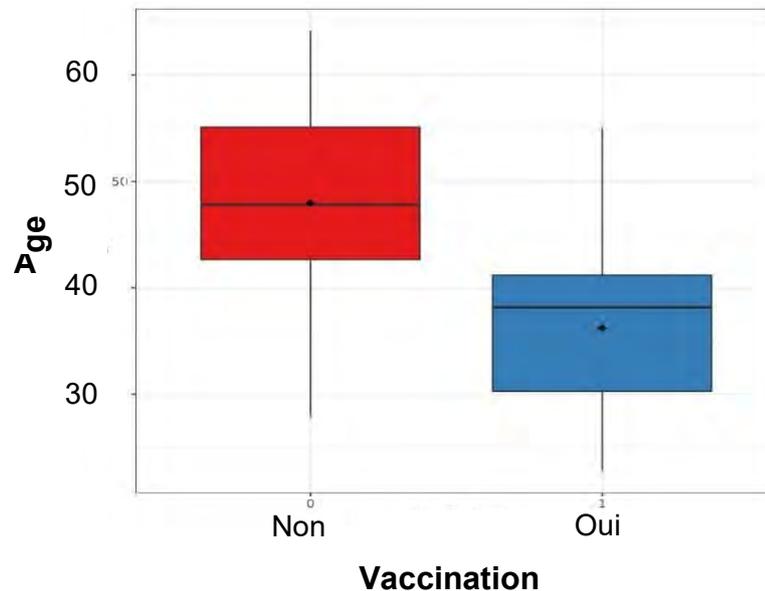
2. Données vaccinales de la population testée

Au niveau du statut vaccinal, nous avons les données pour 88 agents, la moyenne d'âge des patients pour lesquels nous connaissons le statut vaccinal est de 43,8 ans.



Il existe une relation statistiquement significative entre l'âge de l'agent et son statut vaccinal. Les patients non vaccinés ont 47,5 ans en moyenne et les patients vaccinés ont en moyenne 35,7 ans. (T-test, $p < 0,05$)

Figure 26 : Statut vaccinal selon l'âge du personnel testé



3. Lien entre vaccination et statut sérologique

Tableau XVI : positivité des IgG en fonction du statut vaccinal

	IgG - et +/-	IgG +	Total	Statistiques
Non	2	55	57	Chi2 $p=0,265$
1 injection	4	24	28	
2 injections	0	3	3	
Total	6	82	88	

Pour 57 (64,8%) des agents testés, il n'y a pas de notion de vaccination.

Pour 31 (35%) des agents il existe une notion de vaccination avec :

- 28 (31,8%) agents, qui ont reçu 1 injection
- 3 (3,41%) agents qui ont reçu 2 injections

Parmi les agents testés ayant reçu une injection de vaccin, il y a 3 agents avec des IgG négatives.

V. Discussion

A. Diagnostic d'une infection aiguë par le virus de la rougeole

1. Démographie :

Nous n'avons uniquement que 25 enfants inclus dans l'étude. Ceci est dû à la conduite à tenir devant un cas de rougeole dans l'unité d'urgence pédiatrique (voir annexe 3). Dans ce service, le diagnostic biologique n'est pas systématique. Il n'est demandé que lorsque le patient ne présente pas de lien épidémiologique avec un cas confirmé ou ne présente pas de signe de Koplik. Dans ces situations, la PCR est privilégiée si l'éruption date de moins de 3 jours et la sérologie est demandée si l'éruption date de plus de 3 jours. La sérologie salivaire n'est plus envoyée au CNR car les délais sont considérés comme trop long.

Cette utilisation de la PCR rejoint les indications retenues dans la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour la PCR rougeole (voir annexe 4). Mais ne correspond pas aux recommandations OMS qui sont d'utiliser la sérologie IgM comme test de référence, et de n'utiliser la RT-PCR uniquement qu'en association avec la sérologie [49].

Nous avons extrait tous les diagnostics posés grâce à la PCR seule, sans sérologie prescrite, et il apparaît qu'entre 2018 et 2019, nous avons 52 patients positifs dont 51 enfants (98%) (Le délai entre J0 et le prélèvement n'a pas été documentée pour ces patients) Ces résultats confirment que la PCR est une technique préférentiellement utilisée par les pédiatres.

Malgré tout nous retrouvons dans notre étude, 17 enfants pour lesquels la sérologie est demandée entre le jour de l'éruption et le 2^{ème} jour post-éruption, elle est positive pour tous ces patients. Pour 12 d'entre eux, la PCR concomitamment demandée et est également positive. Cette concordance entre les sérologies et les PCR rougeoles pour ces patients pourraient permettre d'adapter la conduite à tenir en privilégiant la sérologie devant toute suspicion de cas de rougeole quel que soit le délai entre le prélèvement et le jour de l'éruption.

La conduite à tenir chez les adultes est différente, la sérologie est privilégiée quel que soit le délai entre le prélèvement et le jour de l'éruption.

La majorité des sérologies ont été demandées dans les services d'urgences, ce qui est logique car ce sont des services d'accueil du patient et la rougeole fait partie des étiologies à suspecter devant une éruption cutanée morbiliforme.

2. Clinique présentée par les patients

Dans notre étude, l'éruption est toujours présente et permet dans la majorité des cas l'orientation vers le diagnostic de l'infection. La fièvre et la toux sont aussi des signes que l'on retrouve chez presque la totalité des patients.

Le signe de Koplik est présent dans 53,2% des cas. Dans les publications il est décrit qu'il est normalement présent chez 60-70% des patients.

Les autres signes aspécifiques : céphalées, catarrhe oculo-nasal, conjonctivite, adénopathies, signes digestifs et abdomen douloureux sont inconstamment retrouvés.

La clinique entre les enfants et les adultes est comparable et il n'y a pas de particularité quant à ce qui est décrit dans la littérature.

C'est au niveau du type de complications que l'on peut noter une différence de répartition. Les adultes vont présenter en grande majorité des surinfections pulmonaires alors que les complications des enfants vont être plus variées. Cette différence n'a pas été retrouvée dans la littérature.

Au niveau des complications neurologiques, malgré leurs rares fréquences (1/1000 pour l'encéphalite rougeoleuse primaire), nous avons dans notre étude un patient ayant présenté cette complication et un patient immunodéprimé ayant présenté une encéphalite à grosse inclusion, ce patient est décédé des suites de sa rougeole. Ces patients nous rappellent que la rougeole n'est pas une maladie sans conséquences et qu'il y a une vraie nécessité d'une couverture vaccination efficace (>95% de la population).

3. Apport de la sérologie dans le diagnostic

a. Les IgM, un marqueur précoce

Les IgM prélevés la veille de l'éruption chez 3 patients sont revenus positifs, et ont permis le diagnostic de rougeole chez ces patients

Les IgM lorsqu'elles sont dosées les premiers jours de l'éruption (entre le jour de l'éruption et les 3 jours suivant l'éruption) permettent le diagnostic de 94,1% des patients. Ce taux est plus élevé que celui de 77% décrit par Helfand and all. [3]

Dès le quatrième jour post-éruption, la totalité des patients malades ont leurs IgM qui reviennent positifs, le diagnostic est donc fait sur la sérologie.

Les IgM sont donc un marqueur précoce, permettant le diagnostic dès les premiers jours de l'éruption. Si toutefois un doute diagnostique subsiste, un deuxième dosage d'IgM, comme recommandé par l'OMS, dès le 4^{ème} jour post-éruption peut permettre de confirmer ou d'infirmer le diagnostic, grâce à un suivi de la cinétique des IgM.

L'utilisation en première intention de la sérologie pour le diagnostic d'une infection aiguë par le virus de la rougeole devient intéressante avec la technique utilisée au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse au vu de ces données. Le rendu de résultat étant plus rapide que celui de la PCR rougeole. Ces résultats appuient la proposition faite précédemment d'adapter le protocole utilisé aux urgences pédiatriques.

b. Patients avec IgG positifs : nécessité d'un interrogatoire pour l'interprétation du bilan.

La plupart des patients présentent des IgG négatives (76,3%), le profil sérologique de ces patients est donc cohérent avec celui d'une infection aiguë.

Le problème diagnostique se pose avec les patients présentant des IgG positives.

Il y a plusieurs explications pouvant expliquer leur présence :

- Un délai entre le jour de l'éruption et le jour de prélèvement supérieur à 4 jours (quel que soit la notion de vaccination et l'index d'IgG).
- Un index d'IgG bas pour des patients prélevés moins de 4 jours après l'éruption (quel que soit la notion de vaccination).
- Un index d'IgG moyen à élevé pour des patients vaccinés prélevés moins de 4 jours après l'éruption

Chez tous ces patients, les IgM reviennent positives et ont donc permis au clinicien de s'orienter vers une infection par le virus de la rougeole.

Il existe néanmoins deux groupes posant un plus grand problème au niveau diagnostique :

- Les patients non vaccinés prélevés moins de 4 jours après l'éruption présentant un index d'IgG moyen à élevé

Chez ces patients le principal facteur ayant permis le diagnostic est la présence d'IgM à haut taux.

- Les patients présentant des IgG positives et des IgM négatives ou douteuse

Chez ces patients plusieurs arguments ont permis le diagnostic :

- La présence d'une PCR positive,
- Une antériorité récente ayant permis de conclure à une séroconversion,
- Un lien épidémiologique avec un cas avéré

En premier lieu, Nous pouvons constater qu'il existe de fortes variations interindividuelles au niveau de la cinétique des anticorps. L'index IgG pouvant varier de 51,4 à des valeurs supérieures à 300 chez les patients non-vaccinées au second jour post-éruption, par exemple.

Dans de nombreux cas, la présence de vaccin est un facteur pouvant la présence d'IgG. Nous avons pu montrer qu'il y a significativement plus de patients avec des IgG dans le groupe de patients vaccinés.

Les patients vaccinés présentant une infection par le virus de la rougeole peuvent être difficiles à diagnostiquer par la sérologie car les titres IgM peuvent être faibles ou absents et l'index IgG peut être élevé [49]. Dans ces cas de figure, la PCR trouve toute son utilité, cette indication est inscrite dans la NABM (annexe 4).

Il est donc important au vu des résultats exposés précédemment d'avoir un interrogatoire complet du patient lors de toute suspicion de rougeole, en incluant le statut vaccinal, l'histoire clinique avec la date de l'éruption, et le lien épidémiologique

ou non avec un cas avéré, afin de pouvoir permettre une interprétation du bilan biologique et de prescrire si besoin un test PCR en complément de la sérologie.

Devant ce nombre de patients vaccinés : 18% a minima, il est légitime de se poser la question de l'efficacité de la vaccination.

L'échec de la vaccination contre la rougeole après une injection (une incapacité à développer une immunité protectrice après la vaccination) n'est pas rare et a été documenté dans de nombreuses études où nous retrouvons un taux d'échec d'environ 2 - 12% chez les enfants vaccinés [50], [51].

Dans une autre publication, le taux d'échec après une seconde injection de vaccin est estimé à ~5%, 10 à 15 ans après la vaccination [4]. Dans une autre étude, l'échec chez les patients de la vaccination secondaire est documenté avec le dosage des anticorps neutralisants. Chez 3,3% des patients, il y a une absence d'anticorps neutralisants et chez 11,8% des patients les anticorps neutralisants étaient <120 mUI / mL [52] qui est le titre réputé protecteur contre une infection par le virus de la rougeole [53].

Au laboratoire les anticorps dosés ne sont pas spécifiquement les anticorps neutralisants. L'antigène utilisé est issu de la nucléocapside alors qu'il est plus probable que les anticorps neutralisants dirigés contre l'hémagglutinine (qui lie le récepteur) soient plus efficaces. Il n'y a pas de corrélation entre l'index IgG qui est dosé et le taux d'anticorps neutralisants [54]. L'objectif primaire du test ELISA dans le contexte d'élimination de la rougeole est d'identifier les personnes qui pourraient ne pas être suffisamment protégées et qui devraient envisager une (re) vaccination.[55] Nous ne connaissons donc pas avec cette technique l'immunité réelle du patient.

La méthode de laboratoire de référence pour la détermination de l'immunité contre la rougeole est le test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse (PRN) car il mesure les anticorps neutralisants fonctionnels. Du point de vue de la santé publique, il n'est ni pratique ni nécessaire de déterminer les titres PRN pour chaque individu nécessitant des tests car c'est un test très coûteux et avec un long délai d'exécution [54].

4. Autres données biologiques :

- a. Des facteurs normaux ou dont la perturbation est attendue lors d'une virose.

La fonction rénale est normale chez la majorité des patients et il n'y a pas de différences entre les adultes et les enfants.

Au niveau de la cytologie, le taux de globules blancs et de polynucléaires neutrophiles sont normaux chez la majorité des patients. Les lymphocytes et les plaquettes sont perturbés.

Le taux de lymphocytes est normal chez les enfants dans la majorité des cas (72,2%). Il est abaissé chez les adultes dans la majorité des cas (91,2%), il y a entre les deux groupes une différence significative. Cette lymphopénie est due à la redistribution des lymphocytes dans les tissus et la diminution de leur prolifération suite à l'action directe du virus.

Le taux de plaquettes est normal dans chez la majorité des patients, (95,2% des enfants et 66,3% des adultes), nous notons toutefois une tendance à l'abaissement plus prononcée chez l'adulte que chez l'enfant. Cette thrombocytopénie peut résulter d'une action directe du virus ou d'un complexe antigène-anticorps viral sur les plaquettes [56].

Par rapport aux marqueurs de l'inflammation nous constatons une augmentation de la CRP chez la majorité des patients, 63,6% des enfants et 100% des adultes. Néanmoins, nous retrouvons une distribution de la CRP différente selon l'âge du patient. Chez les enfants il y aura moins de proportion de patients avec une CRP élevée que chez les adultes.

La CRP a été décrite comme étant un marqueur dont le taux est plus élevé chez les patients compliquant leurs rougeoles [57], ce qui est physiologiquement compréhensible, la CRP reflétant l'état inflammatoire. Le suivi du taux de CRP peut permettre de prédire la survenue du taux de complication et n'est pas à négliger par le clinicien.

b. Une fonction hépatique perturbée.

Le bilan hépatique est très contrasté entre les adultes et les enfants. En effet chez environ 70% des adultes, une cytolysse est observée alors qu'elle est présente chez une minorité (environ 30%) d'enfants. Cette cytolysse a été décrite dans de nombreuses publications et ne semble pas être une complication de la rougeole, mais une manifestation biologique de l'infection [46], [47]. Le mécanisme de cette manifestation n'est toutefois pas élucidé, il serait probablement immunologique et non pas dû à l'envahissement du foie par le virus. [48]. Elle ne semble pas toucher les fonctions de synthèse hépatiques, le TP n'étant pas altéré dans notre étude.

Il est donc important devant toute perturbation du bilan hépatique avec présence d'une éruption de penser au virus de la rougeole au même titre qu'aux virus des hépatites.

Aux vu des différences biologiques constatées entre les adultes et les enfants, il semble pertinent de se demander s'il y a une différence de physiopathologie entre ces deux tranches d'âge. Cette différence de physiopathologie n'a pas été mis en évidence dans les différentes publications traitant de la rougeole.

c. Des facteurs possiblement prédictifs d'une complication

Les patients qui ont présenté des complications, ont sur leurs bilans d'entrée une augmentation du taux d'enzymes hépatiques (GGT, TGO, TGP) plus importante que les patients n'en ayant pas présenté.

Une corrélation entre le taux d'enzyme hépatiques et l'apparition de complications a été décrite [49], mais cette affirmation est controversée [50], [46]. Il serait intéressant de réaliser une étude plus poussée pour avoir une des données plus complètes de la corrélation entre le taux d'enzymes hépatiques et l'apparition de complications chez les patients afin d'en faire éventuellement un marqueur prédictif en association avec la CRP.

B. Statut sérologique du personnel travaillant au CHU de Toulouse :

La couverture vaccinale des agents du CHU inclus dans l'étude est inférieure à celle décrite par l'étude Vaxisoin [6]. Ceci peut être dû à un biais de sélection. En effet,

les patients pour lesquels une sérologie rougeole est réalisée en médecine du travail sont en partie des patients qui sont réfractaires à la vaccination.

Néanmoins nous avons constaté que la moyenne d'âge était différente chez la population d'agents non-vaccinés et vaccinés : la moyenne d'âge des patients vaccinés est de 48 ans, c'est à dire nés avant l'introduction de la dose vaccinale contre le virus de la rougeole dans les recommandations françaises qui est 1983. La moyenne d'âge des patients vaccinés est de 36 ans c'est à dire nés juste après 1983.

Malgré tout cela, nous constatons une bonne séroprévalence contre le virus de la rougeole. Cette séroprévalence est probablement due à une infection ancienne par le virus de la rougeole.

Dû au manque de recrutement et de données, il n'a pas été possible de faire une étude de la vaccination des différentes catégories professionnelles.

VI. Conclusions et perspectives.

Nous avons vu que lors d'une infection par le virus de la rougeole, les IgM sont un marqueur précoce, pouvant être utilisé dès les premiers jours de l'infection. La présence d'IgG, n'écarte pas l'infection et nécessite des investigations supplémentaires. Nous avons eu dans notre étude de nombreux patients malades et vaccinés montrant que le vaccin n'était pas totalement efficace même lors d'un bon suivi des recommandations.

Au niveau du personnel du CHU testé, nous avons une bonne séroprévalence malgré une faible couverture vaccinale, cette séroprévalence est due à une infection ancienne par le virus de la rougeole.

Pour aller plus loin dans cette étude, il serait intéressant de comparer la trousse ELISA utilisée au laboratoire avec un test de neutralisation, comme le PRN ou un test plus facile à mettre en place tel que le test de micro-neutralisation du virus de la rougeole [54]. Nous pourrions aussi faire une étude prospective en comparant le test sérologique avec le test PCR si nous sommes confrontés à une nouvelle épidémie de rougeole.

Au niveau de la médecine du travail, il serait intéressant d'avoir à plus grande échelle une étude de la séroprévalence et de la couverture vaccinale contre le virus de la rougeole en intégrant dans l'étude la catégorie professionnelle et le service du personnel testé.

VII. Bibliographie

- [1] B. M. Laksono, R. D. de Vries, S. McQuaid, W. P. Duprex, et R. L. de Swart, « Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis », *Viruses*, vol. 8, n° 8, 28 2016, doi: 10.3390/v8080210.
- [2] P. A. Rota, W. J. Moss, M. Takeda, R. L. de Swart, K. M. Thompson, et J. L. Goodson, « Measles », *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 2, n° 1, p. 1-16, juill. 2016, doi: 10.1038/nrdp.2016.49.
- [3] R. F. Helfand, J. L. Heath, L. J. Anderson, E. F. Maes, D. Guris, et W. J. Bellini, « Diagnosis of Measles with an IgM Capture EIA: The Optimal Timing of Specimen Collection after Rash Onset », *J. Infect. Dis.*, vol. 175, n° 1, p. 195-199, janv. 1997, doi: 10.1093/infdis/175.1.195.
- [4] D. E. Griffin, « Measles Vaccine », *Viral Immunol.*, vol. 31, n° 2, p. 86-95, mars 2018, doi: 10.1089/vim.2017.0143.
- [5] « Données de couverture vaccinale rougeole, rubéole, oreillons par groupe d'âge » Sante Publique France. /determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-rougeole-rubeole-oreillons-par-groupe-d-age
- [6] « Données de couverture vaccinale rougeole, rubéole, oreillons chez des professionnels de santé » Sante Publique France. /determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-rougeole-rubeole-oreillons-chez-des-professionnels-de-sante
- [7] « Rougeole ». Sante Publique France /maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole
- [8] Y. Furuse, A. Suzuki, et H. Oshitani, « Origin of measles virus: divergence from rinderpest virus between the 11th and 12th centuries », *Viol. J.*, vol. 7, mars 2010, doi: 10.1186/1743-422X-7-52.
- [9] L. Hektoen, « Experimental Measles », *J. Infect. Dis.*, vol. 2, n° 2, p. 238-255, mars 1905, doi: 10.1093/infdis/2.2.238.
- [10] J. F. Enders, T. C. Peebles, K. McCarthy, M. Milovanovic, A. Mitus, et A. Holloway, « Measles virus: a summary of experiments concerned with isolation, properties, and behavior », *Am. J. Public Health Nations Health*, vol. 47, n° 3, p. 275-282, mars 1957, doi: 10.2105/ajph.47.3.275.
- [11] Organización Mundial de la Salud, *Global vaccine action plan 2011-2020*. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [12] M. Caseris *et al.*, « [An update on measles] », *Rev. Med. Interne*, vol. 36, n° 5, p. 339-345, mai 2015, doi: 10.1016/j.revmed.2014.10.362.
- [13] Y. Touchefeu, U. Schick, et K. J. Harrington, « Le virus de la rougeole : Un futur traitement en cancérologie ? », *MS Médecine Sci. ISSN Pap. 0767-0974 ISSN Numér. 1958-5381 2012 Vol 28 N° 4 P 388-394*, 2012, doi: 10.1051/medsci/2012284016.
- [14] F. Wild, P. Vidalain, C. Servet-Delprat, et C. Roubourdin-Combe, « Vers l'éradication de la rougeole ? », *médecine/sciences*, vol. 16, n° 1, p. 87, 2000, doi: 10.4267/10608/1507.
- [15] Y. Yanagi, M. Takeda, et S. Ohno, « Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis », *J. Gen. Virol.*, vol. 87, n° Pt 10, p. 2767-2779, oct. 2006, doi: 10.1099/vir.0.82221-0.
- [16] C. Erlenhöfer, W. P. Duprex, B. K. Rima, V. Ter Meulen, et J. Schneider-Schaulies, « Analysis of receptor (CD46, CD150) usage by measles virus », *J. Gen. Virol.*, vol. 83, n° Pt 6, p. 1431-1436, juin 2002, doi: 10.1099/0022-1317-83-6-1431.

- [17] R. L. de Swart *et al.*, « Predominant infection of CD150+ lymphocytes and dendritic cells during measles virus infection of macaques », *PLoS Pathog.*, vol. 3, n° 11, p. e178, nov. 2007, doi: 10.1371/journal.ppat.0030178.
- [18] U. Schneider, V. von Messling, P. Devaux, et R. Cattaneo, « Efficiency of measles virus entry and dissemination through different receptors », *J. Virol.*, vol. 76, n° 15, p. 7460-7467, août 2002, doi: 10.1128/jvi.76.15.7460-7467.2002.
- [19] M. Mateo et M. Lopez, « [Nectin-4, a key factor for measles virus host exit] », *Med. Sci. MS*, vol. 28, n° 4, p. 363-365, avr. 2012, doi: 10.1051/medsci/2012284010.
- [20] R. S. Noyce et C. D. Richardson, « Nectin 4 is the epithelial cell receptor for measles virus », *Trends Microbiol.*, vol. 20, n° 9, p. 429-439, sept. 2012, doi: 10.1016/j.tim.2012.05.006.
- [21] P. Plattet, L. Alves, M. Herren, et H. C. Aguilar, « Measles Virus Fusion Protein: Structure, Function and Inhibition », *Viruses*, vol. 8, n° 4, p. 112, avr. 2016, doi: 10.3390/v8040112.
- [22] M. Takeda, « Measles virus breaks through epithelial cell barriers to achieve transmission », *J. Clin. Invest.*, vol. 118, n° 7, p. 2386-2389, juill. 2008, doi: 10.1172/JCI36251.
- [23] P. L. Remington, W. N. Hall, I. H. Davis, A. Herald, et R. A. Gunn, « Airborne transmission of measles in a physician's office », *JAMA*, vol. 253, n° 11, p. 1574-1577, mars 1985.
- [24] M. Ludlow, S. McQuaid, D. Milner, R. L. de Swart, et W. P. Duprex, « Pathological consequences of systemic measles virus infection », *J. Pathol.*, vol. 235, n° 2, p. 253-265, janv. 2015, doi: 10.1002/path.4457.
- [25] R. D. de Vries, A. W. Mesman, T. B. Geijtenbeek, W.P. Duprex, et R. L. de Swart, « The pathogenesis of measles », *Curr. Opin. Virol.*, vol. 2, n° 3, p. 248-255, juin 2012, doi: 10.1016/j.coviro.2012.03.005.
- [26] B. M. Laksono *et al.*, « Measles skin rash: infection of lymphoid and myeloid cells in the dermis precedes viral dissemination to keratinocytes in the epidermis », *bioRxiv*, p. 867531, déc. 2019, doi: 10.1101/867531.
- [27] W. Varavithya, S. Aswasuwana, P. Phuapradit, S. Louisirirochanakul, S. Supavej, et S. Nopchinda, « Etiology of diarrhea in measles », *J. Med. Assoc. Thai. Chotmaihet Thangphaet*, vol. 72 Suppl 1, p. 151-154, janv. 1989.
- [28] Mukherjee, Subhajit Karmakar, Santi Prasad Sinha Babu, « TLR2 and TLR4 mediated host immune responses in major infectious diseases: a review » *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, Volume 20, Issue 2, 2016, p.193-204
- [29] D. Nanche, « Human Immunology of Measles Virus Infection », in *Measles*, vol. 330, D. E. Griffin et M. B. A. Oldstone, Éd. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009, p. 151-171.
- [30] D. Griffin, « The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity », *Viruses*, vol. 8, n° 10, p. 282, oct. 2016, doi: 10.3390/v8100282.
- [31] W. J. Moss, M. O. Ota, et D. E. Griffin, « Measles: immune suppression and immune responses », *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 36, n° 8, p. 1380-1385, août 2004, doi: 10.1016/j.biocel.2004.01.019.
- [32] « WHO | Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome », *WHO*.
http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/manual_section1.3/en/

- [33] SPF, « Bulletin épidémiologique rougeole. Données de surveillance 2019. » /maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-rougeole.-donnees-de-surveillance-2019
- [34] « Réseau Sentinelles > France > ». <https://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=table&maladie=2>
- [35] D. Antona, D. Lévy-Bruhl, et F. Aït-Belghiti, « Synthèse des données de surveillance de la rougeole du 1er janvier 2008 au 30 septembre 2019 », p. 6.
- [36] P. Rt et H. Na, « The clinical significance of measles: a review », *The Journal of infectious diseases*, janv. 05, 2004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15106083/>
- [37] S. Jp *et al.*, « Adult patients hospitalized for measles in France, in the 21st century », *Medecine et maladies infectieuses*, oct. 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24050842/>
- [38] F. C. Robbins, « Measles: Clinical Features: Pathogenesis, Pathology and Complications », *Am. J. Dis. Child.*, vol. 103, n° 3, p. 266-273, mars 1962, doi: 10.1001/archpedi.1962.02080020278018.
- [39] P. Jain et M. Rathee, « Koplik Spots », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- [40] « Clinical Spectrum of Measles | SpringerLink ». https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-642-78621-1_1
- [41] D. E. Griffin, « Measles virus and the nervous system », in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 123, Elsevier, 2014, p. 577-590.
- [42] R. Buchanan et D. J. Bonthius, « Measles Virus and Associated Central Nervous System Sequelae », *Semin. Pediatr. Neurol.*, vol. 19, n° 3, p. 107-114, sept. 2012, doi: 10.1016/j.spen.2012.02.003.
- [43] « Fiche 1 : Diagnostic clinique et biologique de la rougeole ». [En ligne]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-08/a0080027a1.pdf>.
- [44] S. L. Katz, « John F. Enders and measles virus vaccine--a reminiscence », *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, vol. 329, p. 3-11, 2009, doi: 10.1007/978-3-540-70523-9_1.
- [45] E. Conis, « Measles and the Modern History of Vaccination », *Public Health Rep.*, vol. 134, n° 2, p. 118-125, mars 2019, doi: 10.1177/0033354919826558.
- [46] « Obligation vaccinale: après un an, premier bilan positif ». <https://sante.lefigaro.fr/article/11-vaccins-obligatoires-un-an-apres-premier-bilan-positif/>
- [47] « La couverture vaccinale est en nette augmentation en France », *Gouvernement.fr*. <https://www.gouvernement.fr/la-couverture-vaccinale-est-en-nette-augmentation-en-france>
- [48] SPF, « Couverture vaccinale des soignants travaillant dans les établissements de soins de France. Résultats de l'enquête nationale Vaxisoin, 2009. Numéro thématique. Vaccinations et risque infectieux chez le personnel des établissements de santé ». /determinants-de-sante/vaccination/couverture-vaccinale-des-soignants-travaillant-dans-les-etablissements-de-soins-de-france.-resultats-de-l-enquete-nationale-vaxisoin-2009.-numero.
- [49] J. M. Hübschen *et al.*, « Challenges of measles and rubella laboratory diagnostic in the era of elimination », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 23, n° 8, p. 511-515, août 2017, doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.009.
- [50] N. Boulianne, G. De Serres, S. Ratnam, B. J. Ward, J. R. Joly, et B. Duval, « Measles, mumps, and rubella antibodies in children 5-6 years after

- immunization: effect of vaccine type and age at vaccination », *Vaccine*, vol. 13, n° 16, p. 1611-1616, nov. 1995, doi: 10.1016/0264-410x(95)00098-l.
- [51] L. A. Mitchell, A. J. Tingle, D. Décarie, et C. Lajeunesse, « Serologic Responses to Measles, Mumps, and Rubella (MMR) Vaccine in Healthy Infants: Failure to Respond to Measles and Mumps Components May Influence Decisions on Timing of the Second Dose of MMR », *Can. J. Public Health Rev. Can. Santé Publique*, vol. 89, n° 5, p. 325-328, sept. 1998, doi: 10.1007/BF03404484.
- [52] I. H. Haralambieva, R. B. Kennedy, I. G. Ovsyannikova, D. J. Schaid, et G. A. Poland, « Current perspectives in assessing humoral immunity after measles vaccination », *Expert Rev. Vaccines*, vol. 18, n° 1, p. 75-87, janv. 2019, doi: 10.1080/14760584.2019.1559063.
- [53] R. T. Chen *et al.*, « Measles antibody: reevaluation of protective titers », *J. Infect. Dis.*, vol. 162, n° 5, p. 1036-1042, nov. 1990, doi: 10.1093/infdis/162.5.1036.
- [54] Latner DR, Sowers SB, Anthony K, Colley H, Badeau C, Coates J, Wong P, Fakile Y, Interiano C, Pannell KB, Leung-Pineda V, Patel MM, Rota PA, Limbago BM, Hickman CJ. «Qualitative Variation among Commercial Immunoassays for Detection of Measles-Specific IgG. » *J Clin Microbiol.* 2020 May 26;58(6):e00265-20. doi: 10.1128/JCM.00265-20. PMID: 32238434; PMCID: PMC7269388.
- [55] Alvarado-Facundo E, Audet S, Moss WJ, Beeler JA. «Development of a high-throughput assay to measure measles neutralizing antibodies. » *PLoS One.* 2019 Aug 15;14(8):e0220780. doi: 10.1371/journal.pone.0220780. Erratum in: *PLoS One.* 2019 Sep 23;14(9):e0223156. PMID: 31415584; PMCID: PMC6695214.
- [56] M. Franchini, D. Veneri, et G. Lippi, « Thrombocytopenia and infections », *Expert Rev. Hematol.*, vol. 10, n° 1, p. 99-106, janv. 2017, doi: 10.1080/17474086.2017.1271319.
- [57] I. Roine *et al.*, « C-reactive protein in measles », *J. Trop. Pediatr.*, vol. 38, n° 4, p. 149-152, 1992, doi: 10.1093/tropej/38.4.149.
- [58] A. Dinh, V. Fleuret, et T. Hanslik, « Liver involvement in adults with measles », *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 17, n° 12, p. e1243-e1244, déc. 2013, doi: 10.1016/j.ijid.2013.06.014.
- [59] R. Khatib, M. S. Siddique, et M. Abbass, « Measles associated hepatobiliary disease: An overview », *Infection*, vol. 21, n° 2, p. 112-114, mars 1993, doi: 10.1007/BF01710744.
- [60] A. Satoh *et al.*, « Clinicopathological study on liver dysfunction in measles », *Intern. Med. Tokyo Jpn.*, vol. 38, n° 5, p. 454-457, mai 1999, doi: 10.2169/internalmedicine.38.454.
- [61] D. Gavish, Y. Kleinman, A. Morag, et T. Chajek-Shaul, « Hepatitis and Jaundice Associated With Measles in Young Adults: An Analysis of 65 Cases », *Arch. Intern. Med.*, vol. 143, n° 4, p. 674-677, avr. 1983, doi: 10.1001/archinte.1983.00350040064008.
- [62] Y. Eto, H. Terao, H. Shigeno, T. Tashiro, T. Fujioka, et M. Nasu, « [A clinical study on liver dysfunction in patients with acute measles infection] », *Kansenshogaku Zasshi*, vol. 65, n° 6, p. 738-743, juin 1991, doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.65.738.

VIII. Annexe :

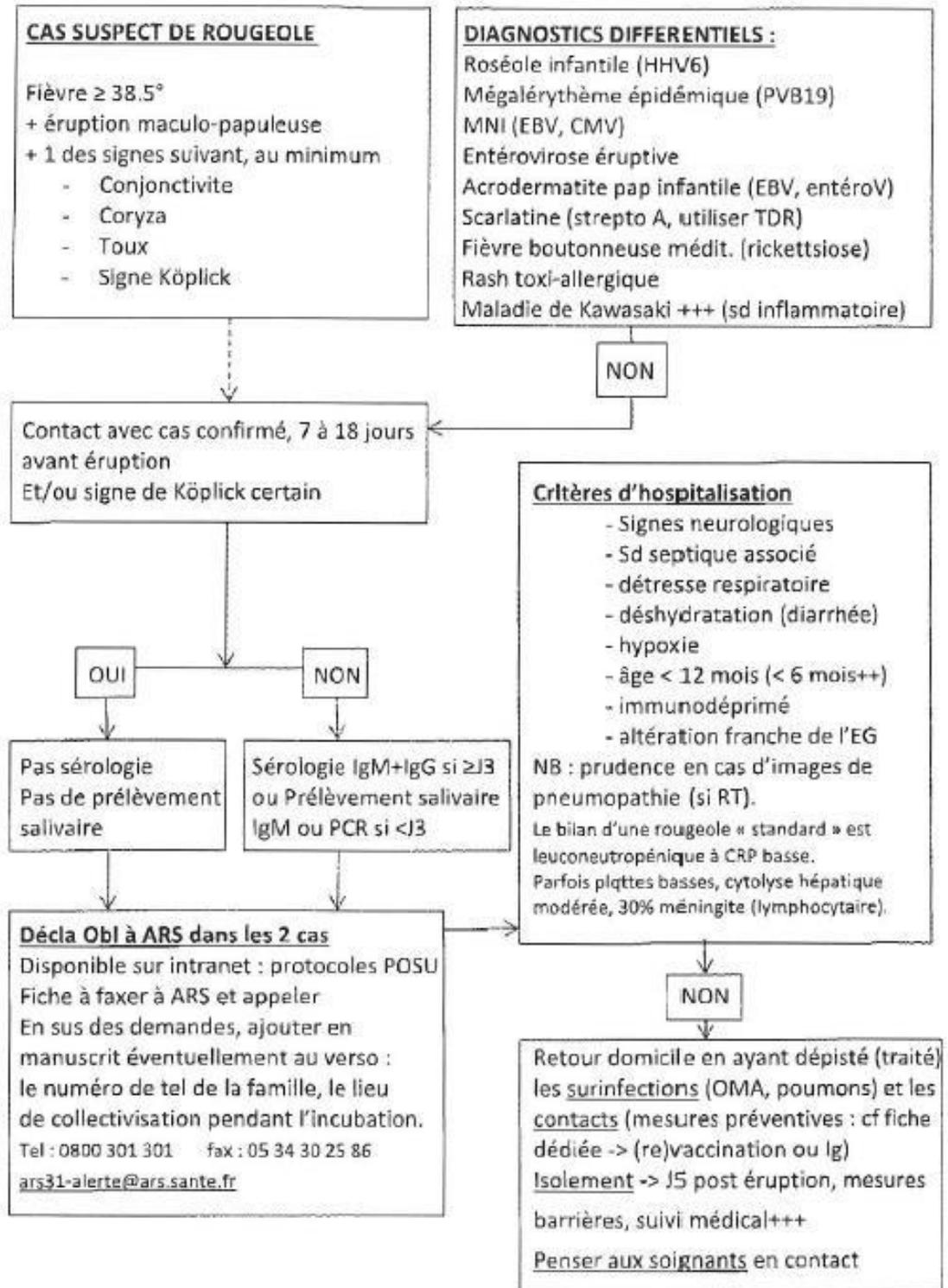
Annexe 1 : Effets indésirables de la vaccination Rougeole-Oreillons-Rubéole

Effets indésirables	Fréquence
<i>Infections et infestations</i>	
Rhino-pharyngite, infection respiratoire haute ou infection virale	Peu fréquent
Méningite aseptique [†] , rougeole atypique, épидидymite, orchite, otite moyenne, parotidite, rhinite, Panencéphalite subaiguë sclérosante [†]	Fréquence indéterminée
<i>Troubles de la circulation sanguine et lymphatique</i>	
Lymphadénopathie régionale, thrombocytopénie	Fréquence indéterminée
<i>Troubles du système immunitaire</i>	
Réaction anaphylactoïde, anaphylaxie et phénomènes liés tels que œdème angioneurotique, œdème facial et œdème périphérique	Fréquence indéterminée
<i>Troubles psychiatriques</i>	
Pleurs	Peu fréquent
Irritabilité	Fréquence indéterminée
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Convulsions apyrétiques ou crises convulsives, ataxie, sensations vertigineuses, encéphalite [†] , encéphalopathie [†] , convulsion fébrile (chez les enfants), syndrome de	Fréquence indéterminée
Guillain-Barré, céphalées, encéphalite post-rougeoleuse à inclusion (voir rubrique 4.3), paralysie oculaire, névrite optique, paresthésie, polynévrite, polyneuropathie, névrite rétrobulbaire, syncope	
<i>Troubles oculaires</i>	
Conjonctivite, rétinite	Fréquence indéterminée
<i>Troubles de l'oreille et du conduit auditif</i>	
Surdité de perception	Fréquence indéterminée
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	
Rhinorrhée	Peu fréquent
Spasme bronchique, toux, pneumonie, pneumopathie (voir rubrique 4.3), mal de gorge	Fréquence indéterminée
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Diarrhées ou vomissements	Peu fréquent
Nausées	Fréquence indéterminée
<i>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</i>	
Eruption morbilliforme ou autre éruption	Fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Panniculite, prurit, purpura, induration cutanée, syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée
<i>Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os</i>	
Arthrite [†] et/ou arthralgie [†] (habituellement transitoire et rarement chronique), myalgie	Fréquence indéterminée
<i>Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration</i>	
Fièvre (38,5°C ou plus), érythème au site d'injection, douleur au site d'injection et œdème au site d'injection	Très fréquent
Ecchymose au site d'injection	Fréquent
Eruption au site d'injection	Peu fréquent
Réactions au site d'injection (brûlure et/ou sensation de piqure de courte durée), malaise, papillite, œdème périphérique, gonflement, sensibilité, vésicules au site d'injection, tuméfaction et érythème au site d'injection	Fréquence indéterminée
<i>Troubles vasculaires</i>	
Vascularite	Fréquence indéterminée

Annexe 2 : Patients venant au CHU pour un diagnostic de rougeole avec IgG+

IgG	Index IgG	IgM	Index IgM	Age	Délai entre J0 et la date de prélèvement	Vaccin
Positif	23,8	Positif	12	15,07	3	Non
Positif	24,9	Négatif	0,27	21,12	0	3 injections
Positif	30,2	Positif	4,3	1,22	7	1 injection
Positif	31,9	Positif	2.2	21,18	1	Non renseigné
Positif	35,5	Positif	6.3	20,24	0	Non renseigné
Positif	41,8	Positif	18	39,31	1	Non renseigné
Positif	45,5	Négatif	0,19	29,26	0	1 injection
Positif	47,2	Douteux	0.80	27,66	2	1 injection
Positif	51,4	Positif	3,5	28,99	2	1 injection
Positif	54,3	Positif	13	47,68	0	1 injection
Positif	64,5	Positif	20	9,9	10	1 injection
Positif	87,6	Positif	2,9	40,22	2	Non
Positif	118	Douteux	0.97	25,8	1	Non renseigné
Positif	124	Positif	24	22,12	2	Non renseigné
Positif	126	Positif	4.3	19,52	1	Non
Positif	162	Positif	4.4	26,63	2	2 injections
Positif	228	Positif	7.4	23,85	2	Non
Positif	245	Positif	11	17,35		Non renseigné
Positif	280	Positif	1.4	32,88	4	Non renseigné
Positif	>300	Positif	1.6	50,02	2	Non renseigné
Positif	>300	Négatif	0,11	36,56	2	Non
Positif	>300	Positif	17	0,55	11	Non
Positif	>300	Positif	22	42,58	5	Non
Positif	>300	Positif	3.6	38,56	3	1 injection
Positif	>300	Positif	5,9	35,03	-1	Non
Positif	>300	Positif	7.2	32,07	4	Non
Positif	>300	Positif	2,3	22,84	1	2 injections
Positif	>300	Positif	2,1	39,87	2	1 injection
Positif	>300	Positif	4,9	31,76	5	Non
Positif	>300	Positif	7.8	35,8	4	Non renseigné
Positif	>300	Positif	2.5	18,72	2	Non renseigné

Annexe 3 : Conduite à tenir en cas de suspicion de rougeole aux urgences pédiatriques



Annexe 4 : Test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de la rougeole Octobre 2019. Journal officiel

18 octobre 2019

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 12 sur 115

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 16 octobre 2019 portant modification de la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale

NOR : SSAS1929551A

La ministre des solidarités et de la santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-1-7 et L. 200-3 ;

Vu le code rural et de la pêche maritime, notamment son article L. 723-12 ;

Vu l'avis de la Haute Autorité de santé du 26 juin 2019 relatif au diagnostic biologique de la rougeole

Vu l'avis du conseil de la Caisse nationale de l'assurance maladie en date du 8 octobre 2019 ;

Vu l'avis du conseil central d'administration de la Mutualité sociale agricole en date du 16 octobre 2019 ;

Considérant la nécessité de prendre les mesures d'urgence pour une prise en charge adaptée et l'accès aux tests diagnostic aux laboratoires de biologie médicale pour les populations concernées ;

Considérant les nouvelles techniques diagnostiques disponibles,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Au chapitre 19 « Microbiologie médicale par pathologie » de la nomenclature des actes de biologie médicale prévue à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, telle qu'elle a été définie par la décision de l'union nationale des caisses d'assurance maladie du 4 mai 2006 modifiée, est créée, à la suite de la rubrique relative au virus de l'hépatite E, la rubrique ainsi rédigée :

Infection par le virus de la rougeole

5270	<p>Détection de l'ARN génomique du virus de la rougeole par amplification</p> <p>Les indications de prise en charge sont</p> <ul style="list-style-type: none">- patient présentant des signes cliniques de rougeole :<ul style="list-style-type: none">- hors foyer épidémique actif,- en phase précoce de rougeole, idéalement dans les premiers jours de la phase éruptive (au-delà de ces premiers jours, la détection de l'ARN viral perd de son intérêt et l'examen à effectuer est la recherche des anticorps sériques) ;- patient immunisé (par une rougeole antérieure ou par vaccination avec une ou deux doses), immunodéprimé ou non, et présentant des signes cliniques de rougeole :<ul style="list-style-type: none">- hors foyer épidémique actif,- en phase précoce de rougeole, idéalement dans les premiers jours de la phase éruptive (sauf pour les patients immunodéprimés chez lesquels la fenêtre de détection est plus longue),- en complément de la recherche des anticorps sériques ;- personne récemment vaccinée (7-14 jours) développant une éruption de type rougeoleuse :<ul style="list-style-type: none">- sans recherche concomitante d'anticorps sériques,- par une amplification identifiant uniquement le génotype A vaccinal, ou par une amplification générique suivie d'un génotypage ciblant le génotype A. <p>Dans ces trois situations :</p> <ul style="list-style-type: none">- le prélèvement à privilégier est un prélèvement oropharyngé par écouvillonnage ;- chaque prélèvement doit obligatoirement être accompagné de renseignements cliniques, en particulier ceux indiqués sur la fiche de renseignements du Centre national de référence (CNR) et notamment :<ul style="list-style-type: none">- date et lieu présumés du contagé,- date de début de la phase éruptive,- statut vaccinal (date et nombre de doses),- nature précise du prélèvement,- existence d'une immunosuppression et précisions sur sa nature et son importance,- l'examen utilisé doit être en mesure de détecter les génotypes en circulation ;- le résultat doit être transmis, idéalement dans les 24h, au maximum dans les 48h ;- en cas de résultat positif, le résultat et les renseignements cliniques doivent être transmis au CNR pour que celui-ci remplisse ses missions de surveillance.	B 120
------	--	-------

Art. 2. – La directrice de la sécurité sociale et le directeur général de la santé, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Measles is a highly contagious disease, it is one of the biggest causes of morbidity and mortality in the world. There is a vaccine for this pathology, which can eliminate the disease. After the introduction of the vaccine, there was a significant decrease in measles cases in France. However, from 1 January 2008 to 30 September 2019, nearly 30,000 cases of measles were declared. Due to the scarcity of the disease compared to the pre-vaccination period, biological diagnosis is essential, either by detection of IgM directed against measles, or by detection of the virus. In our study, we showed that IgMs are good diagnostic markers for acute measles virus infection with 89% of HIV-positive patients from the first days of the rash. In addition, we were able to distinguish between the entry biologic assessments presented by adults and children, with adults being more susceptible to increased liver consistency, increased CRP and lymphopenia than children. We are not aware of any different pathophysiology between these different categories of patients that could explain this. We then wanted to see what the seroprevalence for measles was among hospital staff as well as the vaccination coverage, based on the medical monitoring carried out by the occupational medicine. Vaccination coverage is poor, with only 35% of staff vaccinated and a seroprevalence of 93%. This can be explained by the average age of the staff concerned, as most of the individuals interviewed were born after the introduction of the recommendation for the first dose of vaccination.