

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2015

THESES 2015 / TOU3 / 2032

# THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

BUI CAM HUONG

LA ROUGEOLE, LES OREILLONS, LA RUBEOLE : POURQUOI VACCINER ?  
IMPACT DE LA VACCINATION SUR L'EPIDEMIOLOGIE DE CES MALADIES ET  
ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LEUR PREVENTION ET LEUR PRISE  
EN CHARGE

Avril 2015

Directrice de thèse : CHAPUY-REGAUD Sabine

JURY

Président : ROQUES Christine

1<sup>er</sup> assesseur : CHAPUY-REGAUD Sabine

2<sup>ème</sup> assesseur : BOUTET Elisa

3<sup>ème</sup> assesseur : PETEL Alain

PERSONNEL ENSEIGNANT

de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 1<sup>er</sup> octobre 2014

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*) Mme	Pharmacie Galénique
		CHAPUY-REGAUD S Mme	Bactériologie - Virologie
		COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERA EVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		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. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PHILIBERT C	Toxicologie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE 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		Attache temporaire d'Enseignement et de recherche	
Mme COOL C (**)	Physiologie	Mme PALOQUE L	Parasitologie
Mme FONTAN C	Biophysique	Mme GIRARDI C	Pharmacognosie
Mme KELLER L	Biochimie	M IBRAHIM H	Chimie anal. - galénique
M. PÉRES M. (**)	Immunologie		
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique		
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique		

(\*\*) Nomination au 1/11/ 2014

## Remerciements

A ma directrice de thèse, Madame CHAPUY-REGAUD Sabine

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse, de m'avoir guidée et soutenue tout au long de celle-ci.

Merci pour vos conseils, votre disponibilité et votre sympathie.

A Mme ROQUES Christine, ma présidente du jury

Pour le grand honneur que vous me faites en présidant mon jury de thèse

Que ce travail soit le témoignage de ma profonde reconnaissance

A Mme BOUTET Elisa

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury

Veillez recevoir ma sincère reconnaissance

Monsieur PETEL Alain

Vous avez spontanément accepté de participer à ce jury de thèse

Pour votre gentillesse, vos qualités humaines et professionnelles

Pour m'avoir formée avec dévouement et rigueur,

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et ma profonde considération

A mes parents

Pour votre soutien sans faille, vos encouragements et votre patience au cours de ces longues années d'étude

Je vous dois tout et je ne vous en remercierai jamais assez

A ma sœur,

Complice de chaque jour,

Que ce travail t'encourage à continuer ton chemin

A ma famille

Vous m'avez toujours soutenue

Merci d'avoir toujours été à mes côtés

A tous mes amis

En souvenir de bons moments passés ces dernières années,

Et en attendant les prochains...

## Sommaire

Liste des abréviations.....	6
Liste des figures.....	8
<b>INTRODUCTION</b> .....	10
<b>I. Les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole</b> .....	11
A. La rougeole.....	11
1. La découverte.....	11
2. La structure du virus.....	11
3. Cycle viral.....	14
4. La clinique.....	17
B. Les oreillons.....	22
1. La découverte.....	22
2. La structure du virus.....	23
3. Le cycle viral.....	25
4. La clinique.....	26
C. La rubéole.....	30
1. La découverte.....	30
2. La structure du virus.....	31
3. Le cycle viral.....	32
4. La clinique.....	34
<b>II. L'immunité contre la rougeole, les oreillons et la rubéole : de la physiopathologie à la vaccination</b> .....	44
A. L'immunité.....	44
1. L'immunité innée.....	44
2. L'immunité spécifique.....	47
3. Le cas particulier de la rougeole.....	50
B. Les principes de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.....	52
1. La place du vaccin ROR dans le calendrier vaccinal français.....	52
2. La vaccination.....	54
<b>III. L'épidémiologie</b> .....	57
A. Les marqueurs biologiques de la rougeole, des oreillons et de la rubéole.....	57
1. Le diagnostic direct ou la recherche des virus.....	58
2. Le diagnostic indirect.....	60
B. En France.....	66
1. La rougeole.....	66
2. Les oreillons.....	70
3. La rubéole.....	72
C. En Europe.....	76
1. La rougeole.....	76
2. Les oreillons.....	77
3. La rubéole.....	77
D. La couverture vaccinale.....	78
1. L'efficacité des vaccins.....	79
2. La stratégie de vaccination.....	81
<b>IV. Les traitements des maladies infantiles et le rôle du pharmacien à l'officine</b> .....	83
A. Les traitements préventifs ou la vaccination et les conseils associés.....	83
1. Les recommandations.....	83
2. La vaccination et les conseils associés.....	86
B. Les traitements curatifs et les conseils associés.....	95
1. Les traitements de la fièvre.....	95
2. Les traitements de la rougeole.....	99
3. Les traitements des oreillons.....	101
4. Les traitements de la rubéole.....	102
<b>Fiche traitements rougeole-oreillons-rubéole à l'officine</b> .....	104
<b>CONCLUSION</b> .....	105
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	106

## Liste des abréviations

Ac : anticorps  
Ag : antigène  
APV : Pneumo-virus aviaire  
ARS : Agence Régionale de Santé  
ARN<sub>m</sub>: acide ribonucléique messenger  
CDC: *Centers for Disease Control and prevention*  
CNR : Centre national de référence  
CPA : cellule présentatrice d'antigène  
CD : cellule dendritique  
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité  
CV : couverture vaccinale  
DO : déclaration obligatoire  
DROM-COM : départements et régions d'outre-mer et collectivités d'outre-mer (anciennement appelé DOM-TOM)  
DGS : Direction Générale de la Santé  
ECDC: *European Center for Disease prevention and Control*  
ECP: effet cytopathogène  
ELISA: *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*  
EUVAC: *European surveillance network for selected vaccine*  
hMPV: meta pneumovirus humain  
IFN: interféron  
Ig : immunoglobuline  
IL : interleukine  
IM : intramusculaire  
IMG : interruption médicale de grossesse  
INPES : Institut National de Prévention et d'Education  
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale  
InVS : Institut de veille sanitaire  
IV : intraveineuse  
LA : liquide amniotique  
LB : lymphocyte B  
LBA : lavage broncho-alvéolaire  
LCR : liquide céphalo-rachidien  
LT : lymphocyte T  
LTc : lymphocyte T cytotoxique  
MMR : *Measles Mumps Rubella*  
NK: *Natural Killer*  
NV : naissance vivante  
OMS : Organisation mondiale de la Santé  
PESS : pan-encéphalite sclérosante subaiguë  
PIV : virus para –influenza  
RCM : rubéole congénitale malformative

RNP : ribonucléoprotéine  
RT-PCR : *reverse transcription –polymerase chain reaction*  
ROR : rougeole oreillons rubéole  
RSV : virus respiratoire syncytial  
SC : sous-cutanée  
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise  
STAT: *Signal Transducers and Activators of Transcription*  
SNC : système nerveux central  
SRC : syndrome de rubéole congénitale  
Th: lymphocyte T helper  
TLR: *Toll-like Receptor*  
VIH: virus de l'immunodéficience humaine

## Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique d'un <i>Paramyxovirus</i> .....	12
Figure 2 : Organisation génomique du virus de la rougeole: la particule virale contient un ou plusieurs génomes ARN et ses protéines virales .....	14
Figure 3 : Cycle de la réplication du virus de la rougeole .....	17
Figure 4 : Schéma physiopathologie du virus de la rougeole .....	18
Figure 5 : Période de transmissibilité de la rougeole.....	18
Figure 6 : Signe de KOPLIK.....	19
Figure 7 : Eruption morbiliforme .....	20
Figure 8 : La représentation schématique du virus ourlien .....	23
Figure 9 : Organisation génomique du virus ourlien .....	24
Figure 10 : Schéma de l'infectiosité des oreillons.....	27
Figure 11 : Parotidite ourlienne et les glandes salivaires principales.....	28
Figure 12 : Schéma du virus de la rubéole et son image au microscope.....	31
Figure 13 : Organisation génomique du virus de la rubéole.....	32
Figure 14 : Eruption de la rubéole .....	35
Figure 15 : Schéma de l'infectiosité de la rubéole.....	37
Figure 16 : La cataracte congénitale et microphthalmie unilatérale au cours du syndrome de la rubéole congénitale.....	39
Figure 17 : Les réponses immunitaires vis-à-vis de l'antigène.....	49
Figure 18 : Calendrier simplifié des vaccinations 2014.....	53
Figure 19 : Période de positivité des examens biologiques.....	61
Figure 20 : Période de positivité des oreillons.....	62
Figure 21 : Cinétique des anticorps rubéoleuse au cours de l'infection primaire et de la réinfection.....	63
Figure 22 : Stratégie du diagnostic prénatal de la rubéole.....	65
Figure 23 : Cas de rougeole par mois - Déclarations obligatoires, France, Janvier 2008 – juin 2014.....	67

Figure 24 : Le nombre de cas survenus et taux d'incidence par départements en 2010.....	68
Figure 25 : Carte montrant la disparité Nord/Sud de la rougeole 2013-2014.....	69
Figure 26 : Nombre de passages hebdomadaires aux urgences pour rougeole-France métropolitaine du 01/01/2009 au 30/06/2014.....	70
Figure 27 : Nombre de cas d'oreillons déclaré en France depuis 2008 (les données du réseau Sentinelles).....	71
Figure 28 : Evolution de l'incidence des oreillons et des méningites ourliennes.....	72
Figure 29 : Evolution du ratio infections rubéoleuses chez les femmes enceintes sur naissances vivantes – France métropolitaine, 1976-2012 (RRO=Vaccin trivalent Rougeole-rubéole-oreillons).....	73
Figure 30 : Taux d'infections rubéoleuses selon l'âge des femmes enceintes par année en France métropolitaine, 2003-2012.....	74
Figure 31 : Evolution du nombre d'infections maternelles ayant donné lieu à des interruptions de grossesse ou à la naissance d'enfants atteints de rubéoles congénitales malformatives – 1997 à 2012.....	75
Figure 32 : Couverture vaccinale des enfants de 24 mois contre la rougeole, les oreillons et la rubéole [DRESS/InVS].....	78
Figure 33 : Les différentes voies et techniques d'injection : voie IM (gauche) et voie SC (droite).....	88

## INTRODUCTION

La rougeole, les oreillons et la rubéole sont des maladies très contagieuses souvent sans gravité chez l'enfant. Cependant ces infections peuvent être responsables de complications graves, de morbidité, parfois de mortalité surtout quand la primo infection apparaît chez l'adulte et particulièrement chez la femme enceinte ou chez un patient immunodéprimé.

Dans le but d'éliminer ces infections virales, la vaccination est prévue chez l'enfant dès sa première année. Les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole existent depuis près de trente ans et quelques pays, dont la France depuis 1986, l'ont introduit dans le calendrier vaccinal du nourrisson. Ces vaccins sont efficaces et très bien tolérés. Ils ont permis une nette diminution de la morbi - mortalité liées à ces maladies. Cependant, malgré l'existence d'une recommandation élargie de vaccinations de l'Organisation Mondiale de la Santé, de la participation de la France au projet d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale et de l'élaboration d'une politique vaccinale visant à atteindre cet objectif, ces trois maladies persistent toujours sur le territoire. Cela est la conséquence d'une couverture vaccinale insuffisante. Ainsi ces maladies surviennent désormais plus tard, touchant de plus en plus d'adolescents et d'adultes et deviennent alors encore plus dangereuses. La résurgence de l'épidémie de la rougeole est un des exemples les plus marquants. Cette maladie est en recrudescence en France depuis la fin de l'année 2008 alors qu'elle pourrait théoriquement être éradiquée. Nous insistons sur les épidémies récentes causées par les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole et l'impact de la vaccination sur ces infections dans les pays de la communauté européenne et la France. Il nous paraît donc nécessaire de revoir des recommandations de la prise en charge de ces cas. Le pharmacien d'officine joue-t-il un rôle dans cette situation ? Nous nous intéresserons donc à l'implication du pharmacien dans sa mission de prévention, de soins et de soutien.

## I. Les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole

### A. La rougeole

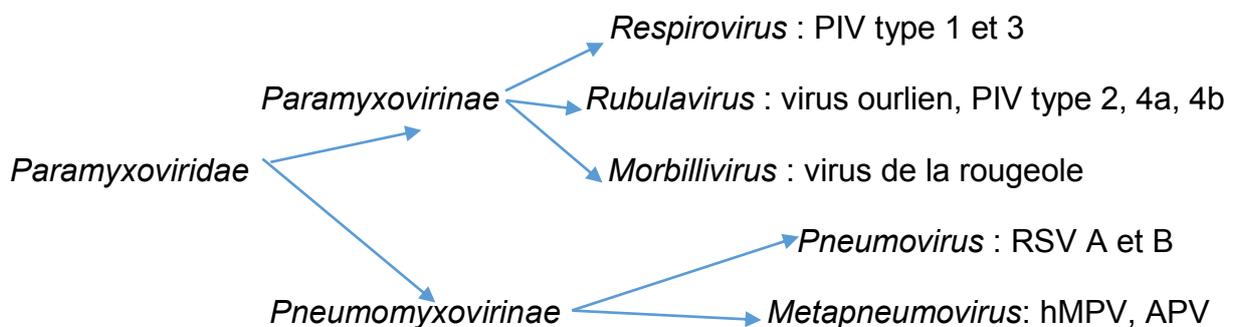
#### 1. La découverte

La rougeole est une maladie dont les symptômes sont causés par un agent infectieux : le virus de la rougeole. Ces symptômes sont décrits pour la première fois au X<sup>ème</sup> siècle par un médecin musulman [1]. Il considérait la maladie comme une autre forme de variole mais personne ne comprenait son mode de transmission. Des maladies caractérisées par une éruption cutanée étaient apparues partout en Europe pendant plusieurs siècles. Depuis leur nombre n'avait pas arrêté d'augmenter. Aujourd'hui encore, la rougeole est l'une des causes majeures de mortalité chez les enfants dans les pays en développement [1] [5]. On a dû attendre jusqu'au milieu du XVIII<sup>ème</sup> siècle pour savoir que la rougeole pouvait être transmise par le sang d'individus infectés. Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, les résultats étaient confirmés par les travaux de J. Enders et T. Peebles. Ils réussirent à isoler puis à cultiver le virus de la rougeole sur des cellules en 1954 [1]. Ceci a ouvert la porte aux études de biologie moléculaire, puis la mise au point de tests diagnostiques et enfin le développement du vaccin vivant atténué après passage en culture.

Appelée « la première maladie de l'enfance », la rougeole est la maladie virale aiguë la plus contagieuse [1]. Cependant, elle peut survenir à tout âge, dès l'âge de six mois, à l'adolescence ou à l'âge adulte.

#### 2. La structure du virus

La famille des *Paramyxoviridae* contient deux sous-familles (les *Paramyxovirinae* et les *Pneumomyxovirinae*), cinq genres, et huit virus humains [1] [10] :



Le virus de la rougeole ou virus morbilleux appartient à la famille des *Paramyxoviridae*, genre *Morbillivirus* [4] [6].

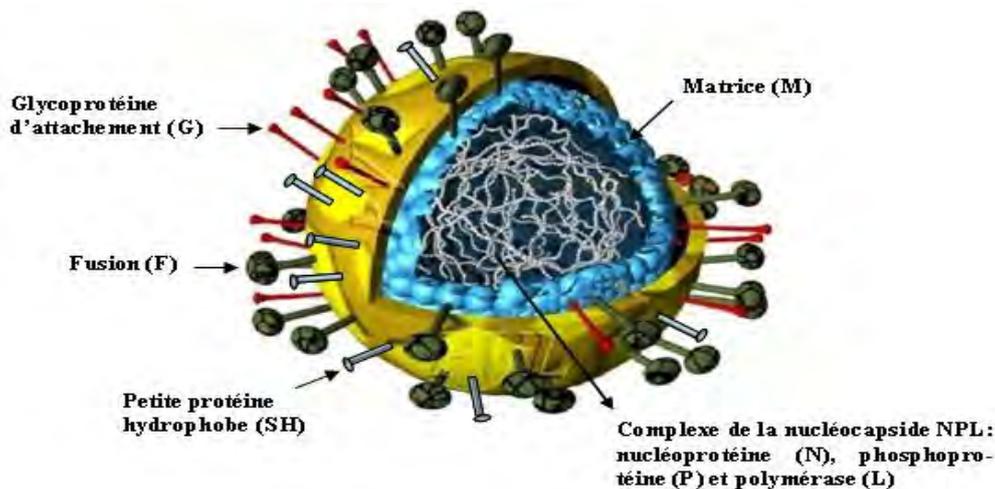


Figure 1 : Représentation schématique d'un *Paramyxovirus* [8]

Les membres de la famille des *Paramyxoviridae* ont des formes très différentes. Le virus de la rougeole, très pléomorphe, mesure entre 120 et 350 nanomètres de diamètre [5] [12]. Comme tous les virus, il est composé de deux éléments essentiels : le génome qui contient la totalité des informations génétiques du virus et la capsid, une structure protéique entourant et protégeant le génome viral. L'assemblage de la capsid autour du génome forme une structure compacte, la nucléocapsid. De plus, c'est un virus enveloppé.

Le virus de la rougeole possède un caractère antigénique stable. On ne lui connaît qu'un seul sérotype. [1]

❖ Le génome :

Le virus de la rougeole est un virus à ARN simple brin (monocaténaire) de polarité négative dont le génome est linéaire, non segmenté [1] [4]. Il comprend 15984 bases formant six gènes N-P/V/C-M-F-H-L qui codent pour huit protéines [4] [8] [9] dont une ARN polymérase ARN dépendante.

❖ La nucléocapsid :

La nucléocapsid est un complexe ribonucléoprotéique (RNP). Elle est de forme hélicoïdale.

➤ Les protéines structurales N, H, F, M :

Le complexe RNP, dans lequel sont insérées la protéine phosphoprotéine (P) et la protéine large (L), est formé de l'ARN associé à la nucléoprotéine (N) [4] [11].

- La protéine N interagit avec d'autres facteurs comme la protéine matrice (M) lors de l'assemblage ou les facteurs cellulaires [11] [12].

L'enveloppe virale qui provient de la membrane plasmique de la cellule hôte lors du bourgeonnement contient les deux glycoprotéines virales : l'hémagglutinine (H) et la protéine de fusion (F). Ces deux protéines forment de courts spicules à la surface du virus. Elles jouent un rôle essentiel dans l'entrée du virus dans l'organisme d'hôte.

- La protéine H permet d'un attachement du virus à la cellule cible *via* son interaction avec les récepteurs cellulaires
- La protéine F, comme sa lettre le rappelle, fait fusionner l'enveloppe virale à la membrane cellulaire.

Cette enveloppe virale repose sur un squelette protéique constitué par la protéine M [1]. C'est probablement la protéine la plus abondante dans le virion [12]. Elle assure le maintien de la structure virale. Cette protéine hydrophobe recouvre toute la surface interne du virus. On la considère comme un pont qui lie les glycoprotéines de l'enveloppe au complexe RNP [12]. Elle n'est pas une partie intégrante de l'enveloppe, mais elle y est reliée.

➤ Les protéines non structurales P, V, C, L:

Dans le deuxième gène P/V/C, dû à un changement du cadre de lecture lors de la traduction, trois protéines sont formées: les protéines P, V et C [11].

- La protéine P est une protéine phosphorylée. Elle se lie à la protéine N et fait partie du complexe transcriptase/répliqueuse. En effet, cette protéine assure la liaison de la protéine L à la nucléocapside via sa fonction de co-facteur de la polymérase [12].
- La polymérase L forme l'ARN polymérase ARN dépendante avec la protéine P [12]. Elle est l'enzyme clé de la transcription.

Bien que les protéines P et C soient codées par le même ARN messager (ARN<sub>m</sub>), elles sont traduites à partir de codons d'initiation différents et de cadres de lecture ouverts chevauchants. Le codon d'initiation utilisé pour la synthèse de la protéine C est situé 19 nucléotides plus loin que celui utilisé pour la protéine P [11].

- La principale fonction de protéines V et C est de bloquer les réponses immunitaires innées de l'hôte. Elles jouent ainsi un rôle important dans la propagation du virus.

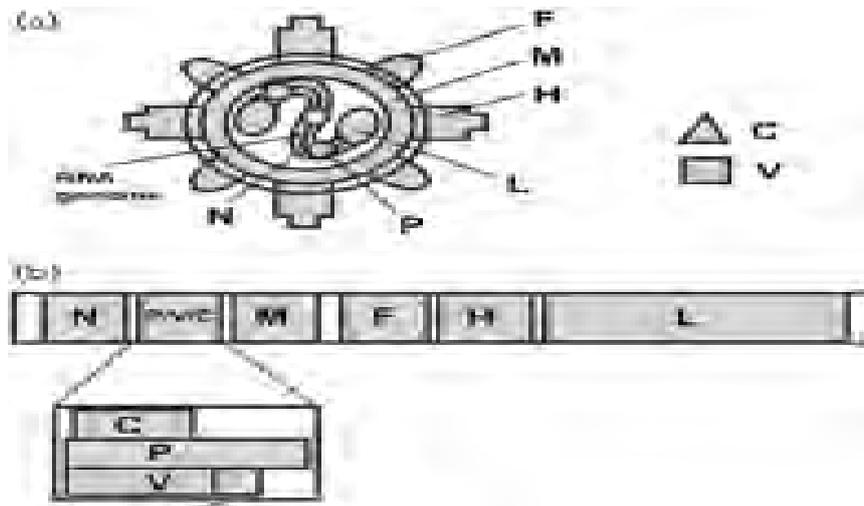


Figure 2 : Organisation génomique du virus de la rougeole: la particule virale contient un ou plusieurs génomes ARN et ses protéines virales [10]

### 3. Cycle viral

Comme tous les parasites intracellulaires stricts, le virus de la rougeole se multiplie à l'intérieur d'une cellule hôte. Après la pénétration dans la cellule, l'ARN de polarité négative sera répliqué pour donner d'une part l'ARN<sub>m</sub> qui permettra la production des protéines virales et d'autre part, de nouvelles copies de génomes qui pourront être encapsidées.

#### a) La fixation

Le cycle productif du virus commence par la fixation de la protéine H à des récepteurs membranaires présents à la surface de la cellule hôte. Cette fixation induit un changement de conformation des protéines H et F. Le peptide hydrophobe de la protéine F est ainsi exposé. Il va s'insérer ensuite dans la membrane cytoplasmique de la cellule, ce qui permet de réduire la distance entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire et entraîne la fusion avec cette membrane cellulaire [13].

La fixation est une étape préalable de l'entrée du virus dans la cellule. Les récepteurs utilisés par ce virus morbilleux sont CD<sub>46</sub> [10] [13], CD<sub>150</sub> [10], nectine-4 [17] [18] [19].

❖ Le récepteur CD<sub>150</sub> ou SLAM est une glycoprotéine, principalement exprimé à la surface des cellules du système immunitaire telles que des lymphocytes T mémoires (LT<sub>m</sub>), les lymphocytes B (LT), les thymocytes immatures, les cellules tueuses naturelles ou natural killers (NK), les cellules dendritiques (CD) matures et les macrophages [14] [16] [64]. Il joue un rôle important dans l'activation des

lymphocytes. En effet, une fois activés et infectés, ces lymphocytes traversent l'épithélium respiratoire et ouvrir ainsi la voie aux virus *via* le système lymphatique [16]. C'est donc le CD<sub>150</sub> qui permet la dissémination du virus dans l'organisme [64].

- ❖ La nectine-4 ou PVKL 4 est une protéine transmembranaire qui appartient à la famille des molécules d'adhésion. Localisée à la surface apicale et baso-latérale des cellules ciliées, cette molécule participe à la formation des jonctions adhérentes entre les cellules épithéliales, notamment au niveau de l'appareil respiratoire [18] [19]. C'est un récepteur des cellules épithéliales pour le virus morbilleux [17]. En effet, étant qu'un virus lymphotrope, le virus morbilleux infecte les CD tissulaires et les macrophages résidents. Ces cellules vont migrer vers les ganglions lymphatiques où le virus aura l'accès à des lymphocytes B et T activés. Ce virus infecte ensuite la surface basolatérale de l'épithélium respiratoire *via* les cellules immunitaires infectées qui interagissent avec la molécule adhérentes de jonction, PVRL4 [21]. L'infection se propage ensuite aux cellules adjacentes par PVRL4. Plus tard, le virus de la rougeole est libéré de la surface apicale des cellules ciliées dans le lumen des voies respiratoires [21]. C'est donc seulement quand les cellules immunitaires infectés rencontrent des cellules comportant des récepteurs (la nectine-4) que les virus sortent de ses cellules immunitaires pour infecter les cellules exprimant ce récepteur. Puisque ces cellules ne sont situées que dans la trachée, les virus vont pouvoir s'y multiplier et attendre une toux pour être de nouveau envoyés dans les airs au milieu de gouttelettes de salive pour infecter un nouvel hôte.
- ❖ Le récepteur CD<sub>46</sub> est celui qui est exprimé sur la surface de toutes les cellules nucléées, y compris les cellules du tractus respiratoire [13] [15]. C'est une glycoprotéine transmembranaire. Elle régule l'action du complément qui est impliqué dans la défense de l'organisme contre les agents infectieux. Il intervient dans la destruction de ces agents, le contrôle de réponses inflammatoires et d'autres phénomènes plus complexes comme la modulation ou l'élimination des complexes immuns spécifiques. La régulation du système complément permet de protéger les cellules contre l'auto-agression par le complément [15]. Cependant, ce n'est pas un récepteur naturel du virus, c'est-à-dire, on n'étudie le récepteur CD<sub>46</sub> que pour les vaccins ou la culture cellulaire *in vitro* puisque selon plusieurs études, le virus n'utilise pas ce récepteur *in vivo* [13].

## b) La pénétration

La pénétration du virus dans le milieu intracellulaire implique le franchissement de la barrière que constitue la membrane plasmique. Le virus de la rougeole utilise les mécanismes de pénétration propres aux virus enveloppés, par la fusion de l'enveloppe avec une membrane de la cellule hôte. La fusion des membranes entre elles fait intervenir la protéine F. Pour le virus de la rougeole, il a été décrit soit une fusion avec la membrane cytoplasmique [52], soit une fusion avec la membrane de l'endosome, suite à l'endocytose dépendante de la clathrine des particules virales. L'acidité de l'endosome va révéler les régions hydrophobes des spicules virales [8]. Ces déterminants viraux s'implantant dans la membrane vésiculaire, permettent la fusion de l'enveloppe et de la membrane et conduisent à la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme [13].

## c) La réplication du génome

Après la pénétration de la nucléocapside dans le cytoplasme de la cellule hôte, le génome viral va être décapsidé, c'est-à-dire détaché de la capsid. La décapsulation permet aussi de libérer l'ARN polymérase dépendante de l'ARN, activité enzymatique absente chez la cellule hôte et nécessaire à la poursuite du cycle viral. La multiplication virale comprend deux étapes qui se déroulent dans le cytoplasme et qui sont assurées par l'ARN polymérase dépendante de l'ARN. D'une part, la réplication du génome conduit à la synthèse d'ARN de polarité positive complémentaires du génome. Ceux-ci sont des intermédiaires de la réplication et servent de matrice pour la réplicase synthétisant cette fois-ci l'ARN génomique. D'autre part, l'ARN génomique est transcrit en six ARN<sub>m</sub> de polarité positive qui sont ensuite traduits par les ribosomes cellulaires. Alors que les protéines de la capsid, après leur formation, restent dans le cytoplasme, la protéine de la matrice va s'apposer sur la face interne de la membrane plasmique. Quant aux protéines de l'enveloppe, elles vont être transportées à travers le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi où elles sont oligomérisées et glycosylées, puis gagnent ensuite la membrane plasmique [50].

## d) L'assemblage et la libération

C'est l'encapsulation des génomes qui aboutit à la formation de nouveaux virions. En effet, les nouveaux génomes fabriqués s'assemblent autour des protéines de la capsid produites par la cellule, formant des nucléocapsides. Une interaction spécifique entre ces nucléocapsides et les protéines d'enveloppes du virus a lieu grâce

à la protéine M. Elle relie les nucléocapsides aux extrémités cytoplasmiques des glycoprotéines [13]. La particule virale une fois assemblée sort de la cellule par bourgeonnement.

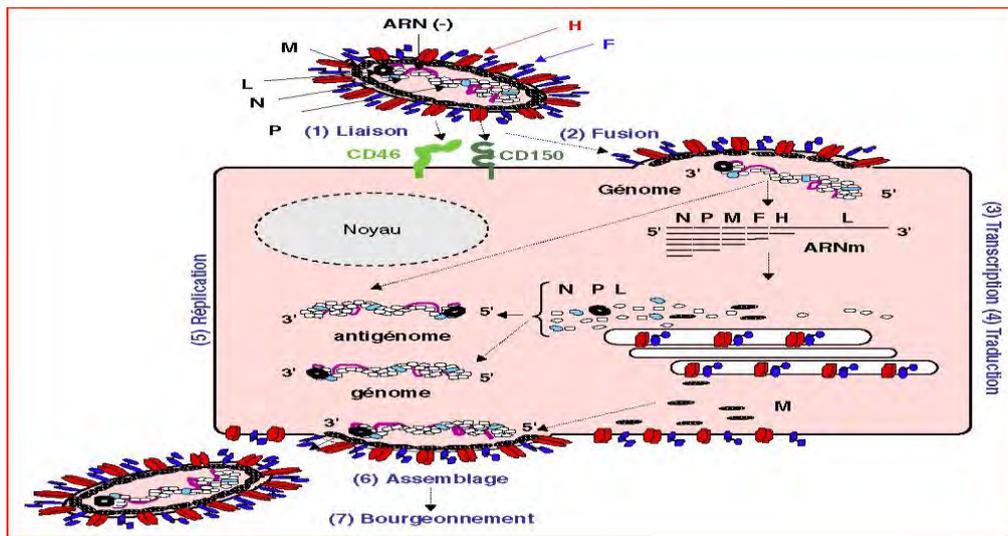


Figure 3 : Cycle de la réplication du virus de la rougeole [8]

#### 4. La clinique

Le virus de la rougeole pénètre dans l'organisme par le système respiratoire. Il se développe normalement dans les cellules qui bordent le pharynx et les poumons [5].

La rougeole est transmise par la voie aérienne *via* l'intermédiaire des microgouttelettes de sécrétion. On peut ainsi contracter le virus par contact direct avec les sécrétions nasales, buccales ou oculaires des personnes infectées. Plus rarement, ce virus peut aussi être transmis par le contact indirect avec des objets du malade tels que les mouchoirs, les poignées de porte, ou autres puisqu'il reste infectieux et peut survivre pendant quelques heures dans l'environnement [5]. Plus le contact est rapproché et le temps de contact long, plus la probabilité d'être contaminé est élevée. Les humains sont ses seuls réservoirs connus [1].

##### 4.1. Les manifestations cliniques de la primo-infection

La rougeole est une infection qui débute dans l'épithélium respiratoire du nasopharynx [1] [5] [20]. Après multiplication, le virus se propage dans le système réticulo-endothélial : il est endocytosé par les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques intra épithéliales puis transporté vers les tissus lymphoïdes. Il s'y réplique de nouveau. Il se propage dans les cellules sanguines, dès lors l'infection se répand

dans tous les organes [1]. Les sites importants de la réplication sont regroupés dans la figure ci-dessous.

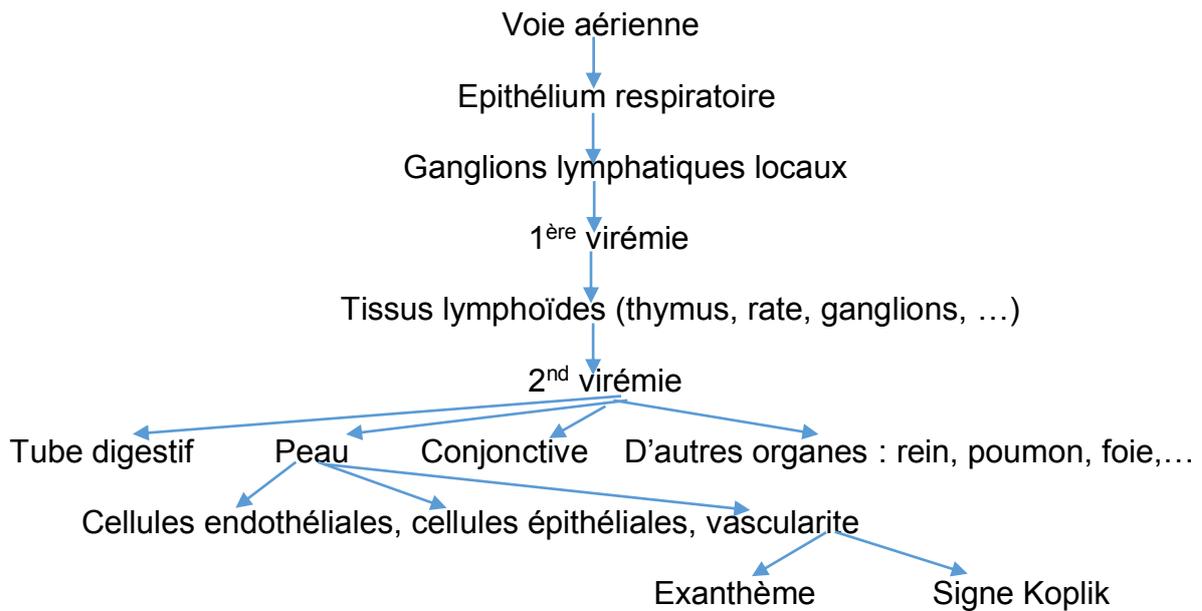


Figure 4 : Schéma physiopathologie du virus de la rougeole [1]

La maladie se manifeste en quatre phases : l'incubation, l'invasion, l'éruption morbilleuse et puis l'évolution. Le virus est présent dans les sécrétions respiratoires dès la fin de l'incubation jusqu'au cinquième jour après le début de l'éruption [1]

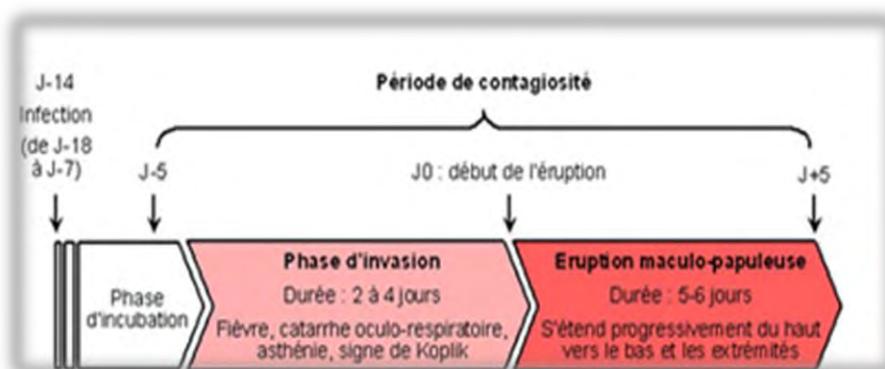


Figure 5 : Période de transmissibilité de la rougeole [Université de médecine de Marseille]

Après exposition du virus, l'incubation qui dure environ dix jours, est la période comprise entre la contraction du virus et l'apparition des premiers signes. Pendant cette phase, l'individu ne présente aucun symptôme.

Elle est suivie par la phase d'invasion, qui correspond au déclenchement de la maladie. C'est la période de contagiosité maximale. Les prodromes caractérisant le début de cette maladie apparaissent de façon brutale, à commencer par une fièvre

élevée (39-40°C), une rhinite (inflammation de la muqueuse des fosses nasales), des quintes de toux, une conjonctivite (inflammation des membranes tapissant le devant de l'œil et la partie interne des paupières, appelées conjonctives). Cependant, les symptômes sont assez trompeurs, on peut les confondre avec le début d'une grippe ou une infection banale. Chez certaines personnes, d'autres signes sont également trouvés tels que des douleurs abdominales, des diarrhées, des vomissements, une irritabilité et un malaise. Parmi les symptômes, il y a deux signes très évocateurs : l'énanthème et le catarrhe oculo-respiratoire (sécrétion des muqueuses du nez et des yeux). L'énanthème (éruption à l'intérieur de la bouche) est fait de lésions blanches-bleutées granulaires sur la muqueuse des joues ; c'est le signe de KOPLIK [6] [64].



Figure 6 : Signe de KOPLIK [2]

Ce signe est très spécifique de la maladie mais il n'est pas constant. Il apparaît en général à la fin de phase d'invasion (entre la trente-sixième heure et la quarante-huitième heure) et persiste plusieurs jours [1] [5] [6] [64].

L'éruption, la troisième phase, qui dure de quatre à six jours est la phase d'état de la rougeole. Elle est souvent précédée par une recrudescence de la fièvre et du catarrhe oculo-nasal. Elle est caractérisée par l'apparition progressive de petites plaques arrondies, irrégulières, légèrement surélevées, de couleur rouge ou rosée plus ou moins en relief. Elles se ménagent, entre elles, par les intervalles de peau saine. Ce sont des macules ou maculopapules érythémateuses. Ces macules ne sont pas prurigineuses et s'effacent en général à la pression. Elles apparaissent souvent en premier lieu derrière les oreilles, puis touchent le visage, le cou. Elles se propagent ensuite sur tout le corps (de haut en bas, puis les extrémités) avant de s'estomper. Elles peuvent s'accompagner de poly adénopathie (présence à plusieurs endroits différents de plusieurs ganglions palpables d'un diamètre de plus de 1 cm), d'une conjonctivite, d'un œdème au niveau des paupières surtout la paupière supérieure

donnant l'aspect bouffi du visage. La fièvre tombe peu à peu. L'infectiosité redevient minimale après l'éruption.



Figure 7 : Eruption morbiliforme [2]

L'évolution de la rougeole est favorable chez la personne immunocompétente. Pendant la dernière phase, l'éruption disparaît par desquamation fine aboutissant à la guérison spontanée avec une persistance de l'asthénie. La fièvre disparaît totalement au bout d'une semaine mais certains symptômes comme la toux, la diarrhée et l'anorexie persistent encore pendant quelques jours.

#### 4.2. Les complications

La rougeole peut laisser des séquelles graves chez certaines personnes, en particulier les personnes immunodéprimées et dénutries. En conséquence, l'hospitalisation s'avère nécessaire. C'est aussi le cas de chez les nourrissons de moins de douze mois, les adolescents, les jeunes adultes et les femmes enceintes.

Suite à l'immunosuppression transitoire due aux virus de la rougeole, le système immunitaire s'affaiblit. L'individu est très fragile pendant cette période. Les complications courantes dans cette période sont les surinfections bactériennes [1] [5]. Elles sont peu fréquentes dans les pays développés. Cela peut être une otite aiguë (inflammation de l'oreille moyenne, très fréquente chez les nourrissons) provoquée par un pneumocoque, un streptocoque, ou *Haemophilus*, une bronchite, une pneumonie, une diarrhée avec des douleurs abdominales. La pneumonie peut être considérée comme une des causes de la mortalité parce qu'elle génère rapidement des difficultés respiratoires. Sans intervention urgente et appropriée, l'état de santé se dégradera. En effet, la forme compliquée de la pneumonie rougeoleuse interstitielle à cellules

géantes compte parmi les complications les plus graves [3] [4]. Elle est due à la réplication du virus dans les cellules épithéliales du système respiratoire. Les signes apparaissent quelques mois après la rougeole tout comme l'encéphalite aiguë à inclusion, et associent fréquemment un retard mental, une apathie, des crises partielles motrices ou une épilepsie partielle continue, des troubles de langage [22]. Aucun traitement ne s'avère efficace. Le décès après quelques mois semble inévitable pour cette affection.

Dans les pays de développement, on remarque qu'il y a une fréquence assez importante des surinfections. On retrouve dans cette catégorie la broncho-pneumopathie bactérienne sévère, la laryngite (inflammation du larynx) liée à une surinfection par *Haemophilus* ou par un staphylocoque, la diarrhée sévère susceptible d'entraîner une déshydratation [5] et la conjonctivite. Celle-ci dégénère vite, en absence de soins adéquats en une kératite (inflammation de la cornée) voire une cécité nutritionnelle (perte de vue) due à la consommation de réserves tissulaires marginales en vitamine A [5]. Les autres complications possibles sont : un purpura thrombopénique (baisse anormale des plaquettes dans le sang avec un risque élevé de saignement), une atteinte au niveau du cœur, du foie, des reins. Chez les sujets immunodéprimés, ces atteintes se montrent redoutables.

Les complications plus dramatiques sont de l'ordre neurologique :

- ❖ une encéphalite aiguë post infectieuse qui survient dans les semaines suivant l'éruption, est l'événement plus fréquent. C'est une encéphalite par démyélinisation péri-veineuse [3] [4]. Il s'agit une atteinte inflammatoire démyélinisante du SNC répondant à un mécanisme immuno-pathologique. La myéline, une substance qui existe aussi bien dans la moelle épinière qu'au niveau du cerveau, est constituée de lipides et de protéines enveloppant les neurones. Elle a pour but d'assurer la bonne conduction des messages nerveux vers les zones où s'effectuera le traitement des informations. Cette maladie se traduit par une fièvre, des troubles de la conscience, des convulsions, *etc.* Il n'y a pas de traitement curatif, on ne traite que les symptômes. Dans 70% des cas, la personne peut guérir sans séquelles, dans 20% des cas elle garde des séquelles importantes telles que des troubles psychomoteurs ou une comitialité, dans 10% des cas, elle décède.

- ❖ la pan-encéphalite-sclérosante-subaiguë (PESS) est une complication gravissime mais très rare de la rougeole [3] [4]. Elle peut débuter après un long intervalle libre (plusieurs années après un épisode aigu). Constamment mortelle, elle

est aussi caractérisée par une démyélinisation des neurones cérébraux. Il semble que ce sont des modifications du génome viral, surtout la mutation de la protéine M, qui entraîne une absence de reconnaissance par le système immunitaire du patient, qui permet la distribution au virus vers le SNC [1]. Elle peut débuter par un trouble du comportement, sans fièvre, sans céphalées, une diminution des performances scolaires puis s'aggraver par une dégradation progressive des fonctions motrices aboutissant au décès.

❖ l'encéphalite aiguë à inclusions peut aussi surgir quelques mois après la rougeole [1]. Cette infection est due à une production du virus dans le système nerveux central (SNC). C'est une véritable infection opportuniste. Le tableau clinique est très peu spécifique (troubles mentaux, troubles de la conscience, confusion, convulsion, coma) avec une évolution vers les séquelles majeures et/ou vers le décès pendant quelques semaines.

Il semble que la contraction de la rougeole au cours la grossesse ne cause pas de malformations congénitales chez le fœtus. Malgré ce risque quasi nul, la mère peut courir un risque d'attraper une infection pulmonaire donc une pneumonie avec une détresse respiratoire [23], une hépatite ou une encéphalite aiguë. Le virus, dû à son passage à travers le placenta, peut aussi être la cause d'une fausse couche, d'une naissance prématurée ou d'un dysfonctionnement placentaire, ce qui induira la mort fœtale. Le nouveau-né, lui, peut aussi être atteint par la rougeole. C'est la rougeole congénitale si la maladie est déclarée en fin de la grossesse ou post-natale si l'éruption apparaît dix jours après la naissance [24]. Les rougeoles congénitale et post-natale sont de gravité très variable. Cela peut être simplement une éruption, une pneumopathie ou d'autres formes plus sévères. Les formes mortelles peuvent aussi survenir mais restent extrêmement rares.

## B. Les oreillons

### 1. La découverte

Comme la rougeole, les oreillons appartiennent à la liste des maladies les plus anciennes affectant toutes les populations depuis des millions d'années. C'est une infection aiguë contagieuse due au virus ourlien. Les enfants à l'âge scolaire sont les principales victimes de cette maladie, mais cela n'empêche pas la contraction à tout âge. Cette maladie est souvent bénigne chez l'enfant mais peut laisser des conséquences redoutables chez les sujets pubères et l'adulte. Au V<sup>ème</sup> siècle avant Jésus-Christ, Hippocrate a été le premier à décrire une épidémie causée par une

maladie provoquant un gonflement douloureux, diffus et transitoire des glandes [45]. Le nom de cette affection provient de l'inflammation des glandes parotides, situées au niveau du cou sous les oreilles. Cependant, son étiologie restait mystère. En 1934, ce mystère a été dévoilé suite à de nombreuses recherches réalisées chez les patients par deux médecins américains et l'agent infectieux causant la maladie a été enfin isolé en 1934 [46]. Dans les années suivantes, les médecins ont réussi à produire le premier vaccin inactivé, en 1946, puis le premier vaccin vivant atténué, en 1954. Cela a immédiatement permis une réduction significative des oreillons dans tous les pays où le vaccin avait été introduit [45] [46].

## 2. La structure du virus

Le virus des oreillons appartient à la famille des *Paramyxoviridae*, il est un des représentants du genre *Rubulavirus*, avec les virus PIV [12] [52]. Le virus ourlien provoque une infection généralisée à incubation longue [1], ce qui fait la différence entre ce virus et les autres membres de ce genre malgré leur parenté antigénique.

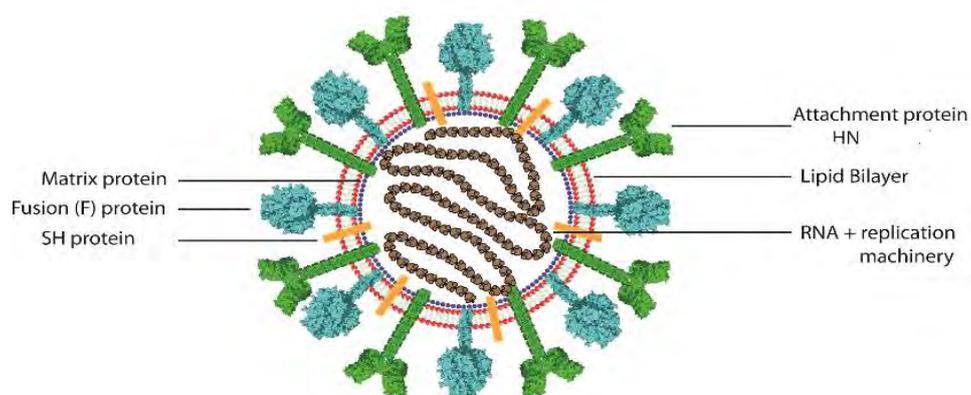


Figure 8 : La représentation schématique du virus ourlien [52]

Comme tous les autres membres de la famille, c'est un virus enveloppé. La particule virale est de forme sphérique, de 200 nanomètres de diamètre en moyenne.

Il n'existe qu'un seul sérotype du virus des oreillons et il est relativement stable sur le plan génétique, d'où l'absence de pandémie [47].

Comme vu précédemment avec le virus morbilleux, le génome viral possède un ARN monocaténaire de polarité négative, linéaire, non segmenté. Il a environ 15000 bases codant sept gènes qui donneront neuf protéines dont au moins deux protéines non structurales.

La nucléocapside est de symétrie hélicoïdale et couverte d'une enveloppe virale dérivant de la membrane cytoplasmique lors de la sortie de la cellule hôte.

➤ Les protéines structurales : Le génome viral est contenu et protégé dans une nucléocapside formée de protéines de capsid. Dans la face interne de l'enveloppe, on retrouve la protéine M qui intervient dans le phénomène de maturation du virus avant le bourgeonnement. Les spicules glycoprotéiques intervenant dans l'attachement et la pénétration du virus sont insérés sur sa face externe. Ce sont le facteur de fusion (F) et l'hémagglutinine-neuraminidase (HN).

- La protéine F assure la pénétration du virion dans la cellule hôte *in vivo* et conduit à la fusion des membranes plasmiques des cellules infectées donc la formation d'une cellule multi nucléée (syncytium) *in vitro*. Elle facilite donc la propagation du virus.
- La HN a deux activités : l'hémagglutinine permettant l'attachement du virion sur la cellule hôte et la neuraminidase favorisant la libération des particules virales lors du bourgeonnement.

➤ Les protéines non structurales :

- Dans la particule virale, une petite protéine hydrophobe SH joue un rôle dans l'évasion à la réponse antivirale de l'hôte *via* le blocage de l'apoptose [12].

Comme pour le virus morbilleux, le gène P/V/I suite à un changement de cadre de lecture donne les protéines V, P, I. Grâce au séquençage et à la comparaison à des banques de données, on a pu éclairer le rôle de ces protéines.

- Des études menées par les chercheurs japonais ont démontré la capacité de la protéine non structurale V à inhiber des facteurs de transcription essentiels pour l'expression du gène codant pour l'interféron [49].
- La protéine P est cruciale dans la réplication virale [47] [48]
- Le rôle de protéine I n'a pas été clairement identifié [48] [49].

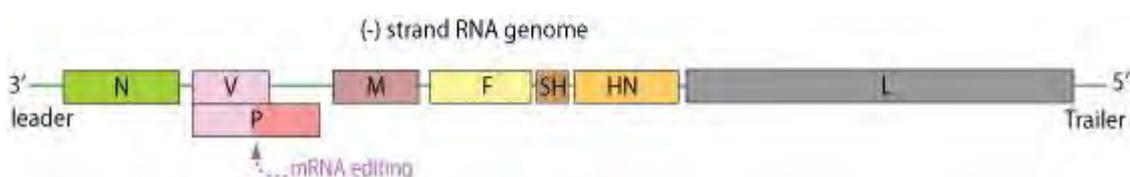


Figure 9 : Organisation génomique du virus ourlien [52]

### 3. Le cycle viral

La multiplication du virus dépend de la réplication de son génome. Comme tous les virus, le cycle du virus ourlien se fait essentiellement en quatre grandes étapes aboutissant à des nouveaux virions.

#### a) La fixation

La porte d'entrée dans la cellule pour le virus ourlien est l'acide sialique. C'est un dérivé d'ose très présent dans les organismes vivants. Il a un rôle important dans la communication intercellulaire. La glycoprotéine HN est une lectine se liant spécifiquement à l'acide sialique. À l'inverse, la neuraminidase peut scinder l'acide sialique laissant des glycoprotéines sans acide sialique. Elle réagit comme une enzyme détruisant le récepteur, ce qui prévient la fixation du virus sur la même cellule.

#### b) La pénétration

Après l'interaction entre le ligand viral et son récepteur cellulaire, le virus est internalisé par endocytose. La fusion entre les membranes, celle du virus et celle de la cellule cible, se déroule sous la responsabilité de la protéine F dont les fonctions sont relevées après le changement conformationnel induit par l'interaction du récepteur cellulaire de la protéine HN. C'est une étape importante pour la virulence et l'effet cytopathique du virus. En effet, le précurseur F est clivé par une protéase en deux polypeptides F1 et F2. F1 est un peptide hydrophobe qui peut ainsi s'insérer dans la membrane de la cellule cible. Il y a ensuite la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme cellulaire.

#### c) La réplication

Comme on a vu dans la partie précédente, les protéines ne peuvent pas être directement produites par le virus d'ARN de polarité négative. Le génome viral code pour une ARN-polymérase-ARN-dépendante. C'est elle qui assure les fonctions de transcription et de réplication du génome.

La transcription est nécessaire pour la production des ARN<sub>m</sub> puisque l'ARN polymérase virale ne peut être produite par les cellules infectées sans transcription préalable du génome en ARN<sub>m</sub>. Dans cette étape, la polymérase forme, à partir du génome à ARN de polarité négative, des ARN<sub>m</sub> sub-génomiques correspondant à chaque gène. Ces ARN<sub>m</sub> sont alors pris en charge par les ribosomes cellulaires pour être traduits. Les protéines NP, P, M, F, HN, L et SH sont ainsi synthétisées.

Pour la réplication, la même polymérase synthétise un anti génome (copie complémentaire de la totalité du génome) qui sert ensuite de matrice pour la production de nouveaux génomes à ARN de polarité négative [1] [50]. Ils sont liés aux protéines de la nucléocapside qui permettent le maintien de la conformation de la molécule d'ARN et le bon fonctionnement de l'ARN-polymérase.

#### d) L'assemblage et la libération

L'assemblage des génomes et des nucléocapsides a lieu dans le cytoplasme. Parmi les protéines d'enveloppe, la protéine M se dépose sur la face interne de la membrane cytoplasmique tandis que les spicules HN et F s'y insèrent.

Les nucléocapsides associées à la protéine M provoquent l'invagination de la membrane plasmique et les particules virales ainsi néoformées quittent la cellule par bourgeonnement emportant avec elles une partie de la membrane cytoplasmique et les spicules HN et F qui s'y trouvent formant ainsi l'enveloppe du virus.

### 4. La clinique

Moins contagieux que la rougeole, les oreillons sont l'affection virale des glandes salivaires. Le virus entre dans l'organisme par les voies aériennes supérieures. La transmission du virus se fait d'homme à homme sans contact obligatoire [1]. Des particules virales peuvent être excrétées par les gouttelettes nasales et la salive du malade, contaminer l'air alentour et infecter une nouvelle cible. C'est aussi le cas des objets dont s'est servi le patient surtout si le contact est prolongé. L'homme est le seul réservoir naturel connu du virus jusqu'à ce jour mais dans la littérature, il peut infecter beaucoup d'autres espèces d'animaux [47].

#### 4.1. Les manifestations cliniques de la primo-infection

Le virus contamine en premier lieu les voies respiratoires supérieures. En conséquence, la première réplication virale est probablement dans les cellules épithéliales de ces voies et les ganglions lymphatiques régionaux. Ensuite le virus se propage dans le sang et colonise tout l'organisme. Les premiers symptômes apparaissent au niveau des glandes salivaires. On retrouve le virus dans tous les organes glandulaires tels que des ovaires, des testicules, voire le SNC [45].

L'infection des voies aériennes est tout d'abord asymptomatique. Le virus ourlien provoque une phase d'incubation assez longue, une durée variable de deux à trois semaines. Le malade est très contagieux pendant sept jours avant l'apparition de

premiers symptômes et neuf jours après la disparition l'ensemble de symptômes [47].  
L'infection est pour la plupart du temps infra clinique.

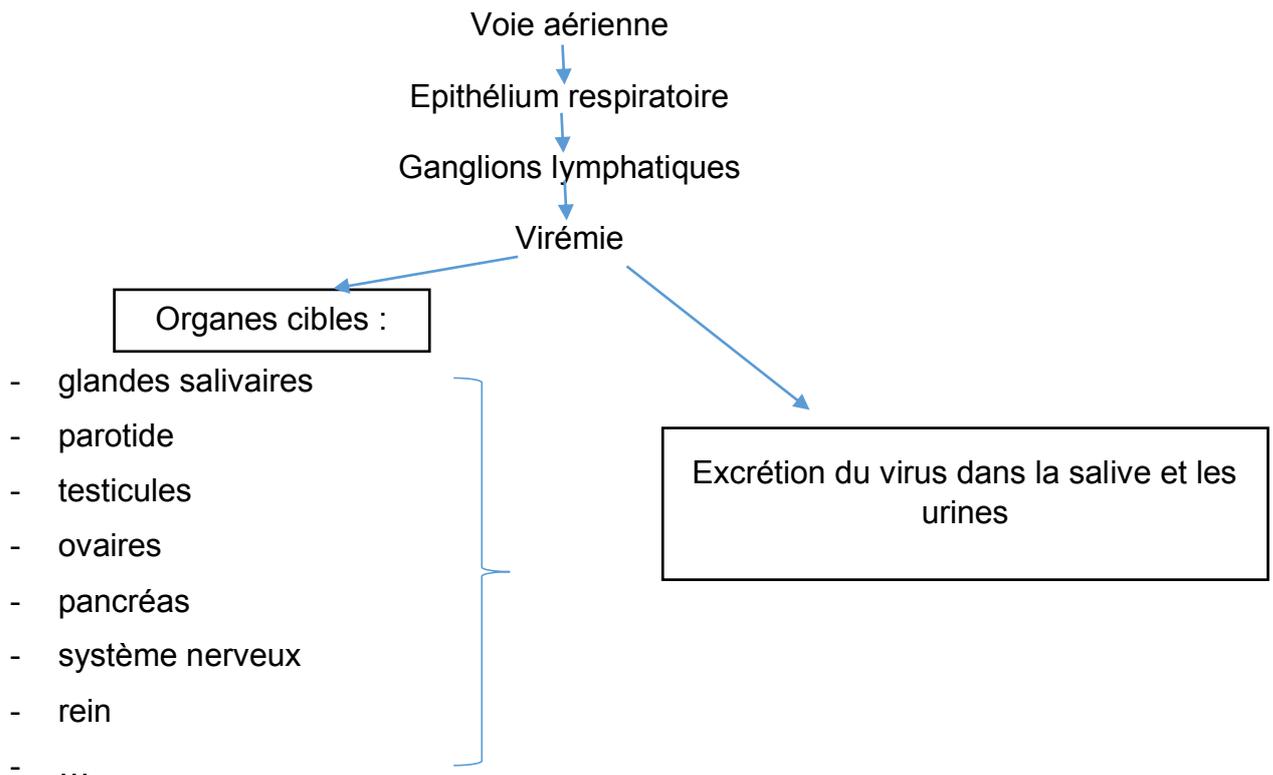


Figure 10 : Schéma de l'infectiosité des oreillons [1]

La phase d'invasion est très discrète voire inapparente et un tiers des personnes infectées ne ressentent aucun symptôme [1] [50]. Elle dure un à deux jours et se traduit par une légère fièvre, des maux de tête, des courbatures, un état de faiblesse ou de fatigue. Ce syndrome infectieux modéré peut-être suivi par une douleur à une oreille.

La phase d'état est plus marquée avec une inflammation des glandes salivaires situées de chaque côté en avant des oreilles, derrière la mandibule. C'est le signe d'une parotidite, stade classique mais non obligatoire de l'infection. Une fois qu'il a atteint les parotides, le virus provoque un œdème interstitiel diffus d'où leur aspect gonflé. En conséquence, la mastication et la déglutition sont particulièrement gênées et difficiles, d'où le malaise et la perte d'appétit. L'enflure et la sensibilité augmentent au cours des jours suivants et peuvent s'étendre à toute la mâchoire. Pour certains patients, si l'infection est généralisée à d'autres glandes salivaires, le cou peut aussi être touché. Dans la majorité des cas, les glandes parotides des deux côtés sont enflées mais pas vraiment symétriques. Ce qui entraîne une déformation du visage en forme de poire. La parotidite unilatérale reste toujours possible. En fonction des circonstances, elle peut s'accompagner d'une rougeur dans la bouche mais jamais

d'une suppuration. Une pharyngite érythémateuse, une atteinte des glandes sous maxillaires, et sublinguales peuvent aussi associées. La fièvre apparaît plus intense chez l'adulte jeune, durant trois à cinq jours, mais peut persister pendant une semaine [45].

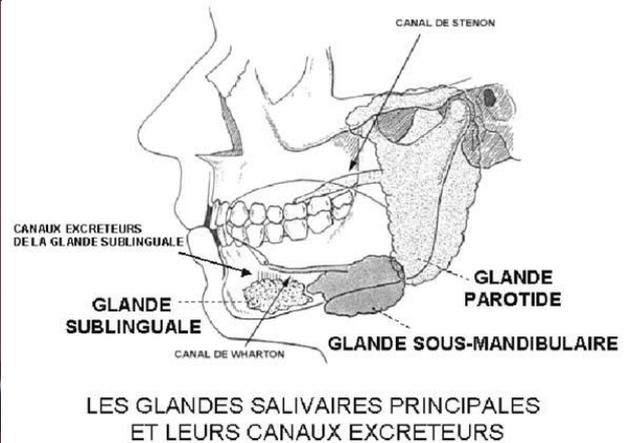


Figure 11 : Parotidite ourlienne [57] et les glandes salivaires principales [Université de médecine de Marseille]

En général, l'évolution est favorable. La guérison est souvent complète. Tous les symptômes tels que la fièvre, l'enflure des glandes et autres ont tendance à se résorber au bout d'une semaine environ.

#### 4.2. Les complications

Après le passage dans la voie hématologique, le virus ourlien se répand dans toutes les glandes épithélialisées. Bien que la parotidite soit le seul signe de la maladie, des oreillons sont une infection sans gravité et sans conséquence chez l'enfant. Les complications redoutables généralement observées chez l'adolescent après la puberté et l'adulte jeune sont dues à l'infection d'autres glandes que les glandes salivaires ou à l'infection du SNC. Dans certains cas, l'hospitalisation peut être demandée.

##### 4.2.1 Localisations glandulaires extra-salivaires

Elles surviennent avant, pendant ou après l'atteinte salivaire, parfois en son absence. Si l'infection est localisée au niveau des glandes des organes génitaux, il s'agit de l'orchite chez les garçons ou l'ovarite (inflammation des ovaires) chez les filles. Si le pancréas est touché, une pancréatite peut être provoquée. D'autres inflammations possibles sont la mastite (inflammation des seins) et la thyroïdite (inflammation de la glande thyroïde) mais elles constituent les formes rares.

➤ Chez le sexe masculin, si les oreillons surviennent après la puberté, elles peuvent leur provoquer une orchite. C'est une inflammation des testicules se traduisant par une augmentation de volume du testicule, une douleur au niveau des bourses qui irradie dans la région abdomino-lombaire. L'orchite précède souvent une parotidite. Dans ce cas, on remarque une réapparition de la fièvre pendant quelques jours. Elle atteint généralement un seul côté du testicule. La fonction endocrine est normalement respectée même en cas d'atteinte bilatérale. Cette infection est souvent guérie au bout de dix jours sans séquelles. Dans de rares cas, l'orchite peut avoir pour conséquence une atrophie testiculaire conduisant à une diminution de la production de spermatozoïdes ou un changement de leur mobilité et de leur morphologie. Toutefois, la stérilité totale est extrêmement rare [51] [53].

➤ La pancréatite qui est une inflammation du pancréas, reste exceptionnelle. Elle est fréquemment accompagnée de douleurs abdominales intenses avec une diarrhée et des vomissements, parfois un état de choc douloureux [51]. Dans le bilan sanguin, puisqu'il s'agit d'une atteinte pancréatique, les marqueurs biologiques du pancréas sont anormalement élevés. Néanmoins, la guérison survient toujours au bout de quelques jours car cette inflammation ne cause pas de lésions hémorragiques ni nécrosantes.

#### 4.2.2 Localisations neuro-méningées

Les complications neurologiques, exceptionnelles et sans séquelles chez l'enfant, sont proportionnellement plus fréquentes et plus graves avec l'âge : méningite, surdité, cécité.

➤ La méningite ourlienne, inflammation de la membrane entourant le cerveau, est l'infection aiguë la plus fréquente des complications. C'est une méningite lymphocytaire. Elle apparaît dans environ 5% des cas [51]. Elle pourrait être le seul symptôme clinique des oreillons. La symptomatologie méningée est classique: céphalées, vomissements, raideur de la nuque. Le diagnostic est ensuite confirmé par les analyses du LCR. L'évolution spontanée est rapidement favorable sans séquelles bien que la méningite puisse être associée à des troubles du comportement ou d'autres signes neurologiques déficitaires transitoires.

➤ L'encéphalite est moins fréquente mais beaucoup plus sévère que la méningite. L'inflammation du cerveau se manifeste par de la fièvre, des troubles de la conscience, des troubles de la vigilance, des convulsions. Elle peut survenir pendant l'atteinte des glandes salivaires ou quelques semaines plus tard. Si chez l'enfant,

l'affection est en général bénigne, chez l'adulte, cela peut conduire à d'autres atteintes plus graves. Ce sont des anomalies au niveau des nerfs crâniens. Ces anomalies restent exceptionnelles. En effet, une atteinte du nerf auditif entraîne une surdité de perception uni- ou bi-latérale parfois transitoire mais le plus souvent définitive [54] [56] [58]. De plus, cette surdité est irréversible et inappareillable [56]. Une cécité par névrite optique peut aussi arriver si l'atteinte est au niveau du nerf optique.

#### 4.2.3 Autres localisations

D'autres organes peuvent aussi être touchés [1] [47] [50]. Une myocardite ourlienne, rarissime, touche surtout les jeunes enfants et les nourrissons. Une arthrite et une atteinte rénale ont été rapportées.

Chez la femme enceinte, le rôle tératogène du virus ourlien n'est pas clairement démontré. Cependant, des cas d'avortements spontanés ont été observés à la suite d'une infection au cours du premier trimestre de la grossesse. La transmission materno-fœtale du virus et le risque d'embryo-fœtopathie existent.

### C. La rubéole

#### 1. La découverte

La rubéole ou roséole éruptive est une infection virale aiguë contagieuse qui touche généralement les enfants. Elle a été décrite pour la première fois au milieu du XVIII<sup>ème</sup> siècle par des médecins allemands comme une forme bénigne de la rougeole [33] ou un hybride de la rougeole et de la scarlatine. De ce fait, la rubéole est aussi connue sous un autre nom, la rougeole allemande.

Troisième maladie sur la liste des maladies provoquant un exanthème infantile, pendant longtemps, cette maladie n'attirait guère l'attention des médecins puisqu'elle ne provoquait peu ou pas de symptômes chez les enfants. En 1941, suite à une poussée d'épidémie en Australie, le premier lien entre la survenue de cataractes chez les nouveaux nés et l'infection rubéoleuse maternelle a été mis en évidence par un ophtalmologiste [25]. Les recherches approfondies ont été relancées et le virus a été isolé en culture cellulaire en 1962 ; les premiers vaccins ont été fabriqués en 1969.

La rubéole peut être bénigne chez l'enfant et l'adolescent, mais ce n'est toujours pas le cas chez l'adulte. Elle devient particulièrement dangereuse pour les fœtus au cours des quatre premiers mois de la grossesse en raison d'un risque important de malformations congénitales [26].

## 2. La structure du virus

Les *Togaviridae* sont une famille de virus contenant deux genres : *Alphavirus*, et *Rubivirus* [27]. Le genre *Alphavirus* comprenant plusieurs espèces de virus tel que le virus chikungunya, le virus de la forêt Barmah [27] qui peuvent être la cause de maladie aussi bien chez l'humain que chez les animaux et sont toujours propagés par les insectes infectés, notamment les moustiques. Dans le genre *Rubivirus*, on ne trouve qu'un seul représentant : le virus de la rubéole. Ce virus ne comprend qu'un seul type antigénique. Il possède un caractère génétique très stable [1].

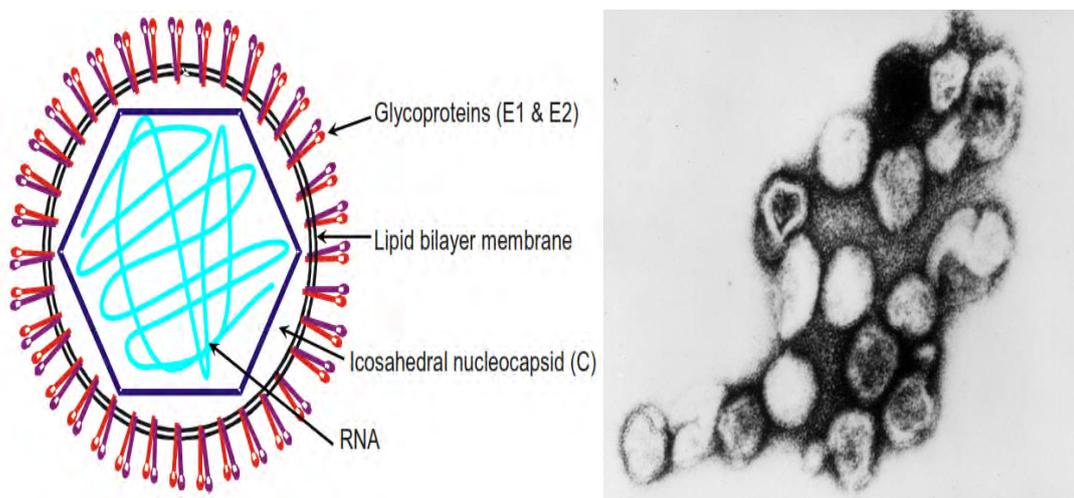


Figure 12 : Schéma du virus de la rubéole [88] et son image au microscope [30].

Ce *Togavirus*, possède un génome à ARN, de taille comprise entre 10 et 12 kbases [29]. La particule virale, sphérique [35], de 80 nanomètres de diamètre est constituée d'un génome, d'une capsid icosaédrique et d'une enveloppe.

Le génome est un ARN monocaténaire, linéaire, non segmentaire comme le virus de la rougeole mais à polarité positive. Il code pour trois protéines structurales et deux protéines non structurales. Les protéines non structurales p150 et p90 sont impliquées dans la réplication du virus. Les protéines de structure sont formées de la protéine de la capsid C et les deux glycoprotéines de l'enveloppe E1, E2. L'enveloppe virale est dérivée de la membrane de la cellule infectée. Elle est entourée de spicules d'hémagglutinine de 6 à 8 nanomètres de long [25].

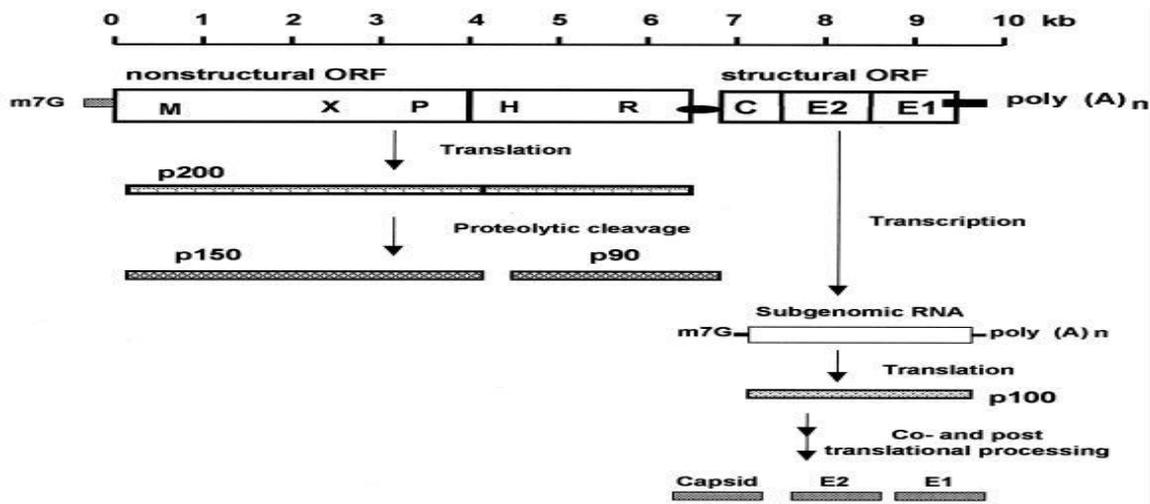


Figure 13 : Organisation génomique du virus de la rubéole [33]

La protéine de la capside C est une protéine non glycosylée, mais phosphorylée. Elle assure diverses fonctions aussi bien dans la formation de la nucléocapside *via* sa liaison avec l'ARN génomique que dans son interaction avec les protéines membranaires. Sa liaison avec la protéine de l'hôte p32, une protéine de la matrice mitochondriale [31], peut avoir un effet capital sur la distribution des mitochondries et la réplication virale [32]. La surexpression de la protéine p32 peut augmenter le pouvoir infectant du virus [31] [32].

L'enveloppe porte la glycoprotéine virale E1 qui permet l'interaction entre le virus et ses récepteurs cellulaires, et conditionne ainsi la fixation puis la pénétration du virus dans la cellule. Bien que le rôle de l'E2 ne soit pas totalement déterminé, les hétérodimères formés par E1 et E2 peuvent eux aussi, jouer un rôle dans la réplication [37]. En effet, la mutation dans le domaine transmembranaire d'E1, en altérant la formation de ce complexe E2/E1 altère la réplication [34] [37].

### 3. Le cycle viral

#### a) La fixation

L'entrée du virus commence par la fixation du virus à son récepteur. Cela est le résultat d'une interaction des sites de liaisons portés par des glycoprotéines d'enveloppe E1, E2 avec les lipides membranaires de la cellule cible donc, des phospholipides et les glycolipides membranaires [32]. Après cette reconnaissance, le virus va interagir avec le(s) récepteur(s) cellulaire(s). Les études récentes menées par des chercheurs chinois ont permis d'identifier une protéine transmembranaire comme récepteur de ce virus, la glycoprotéine myéline oligodendrocyte [36]. C'est une glycoprotéine exprimée dans les neurones et les oligodendrocytes dans le SNC. Les

oligodendrocytes sont des cellules qui ont un rôle essentiel dans la formation et la protection de la myéline et dans l'augmentation de la vitesse de propagation de l'influx nerveux.

#### b) La pénétration

Le virus entre dans la cellule cible par endocytose. Dans les conditions normales, c'est-à-dire à un pH neutre, la protéine E2 couvre l'E1, cet hétéro-dimère devient inactif dans le virion mature [37]. Cependant, l'attachement du virus à son récepteur va induire son endocytose et l'acidification de l'endosome entraînera un changement de conformation des protéines E2/E1. E2 se détache d'E1, ce qui exposera le peptide de fusion dans l'E1. Cette action favorise la fusion de l'enveloppe virale à la membrane de l'endosome [36]. Le virus va ainsi expulser sa nucléocapside à l'intérieur du cytoplasme cellulaire.

#### c) La réplication

Cette étape est caractérisée par une réplication lente [33]. Au sein de la cellule, le virus va synthétiser ses protéines virales et répliquer le génome viral. Contrairement au virus de la rougeole, ce génome ARN de polarité positive va servir tel quel de messenger. L'ARN positif génomique est répliqué par l'ARN-polymérase-ARN-dépendante virale en une molécule d'ARN de polarité négative qui servira de matrice pour la synthèse de nouveaux génomes ARN de polarité positive. Ceux-ci pourront recommencer un cycle de traduction-réplication ou être encapsidés dans de nouveaux virions.

Dans le cadre de la synthèse des virus à ARN à polarité positive, les protéines virales sont synthétisées sous forme de précurseurs, généralement un polypeptide de grande taille. Celui est ensuite clivé par les enzymes lytiques pour donner les protéines structurales et non structurales virales. Cependant, il existe une particularité chez la famille des *Togaviridae*, les protéines non structurales p90 et p150 sont directement traduites à partir d'une extrémité du génome parental. Les protéines structurales C, E1, E2 sont synthétisées par un ARN subgénomique (ARN+) représentant l'autre partie du génome synthétisé à partir d'une matrice ARN-[1] [50].

#### d) L'assemblage et la libération

La protéine C, une fois synthétisée, polymérise pour former la capsid virale et incorpore une nouvelle copie de l'ARN génomique. La formation de la nucléocapside se déroule donc dans le cytoplasme. Alors que les protéines E1 et E2, formées à partir

d'une poly protéine sont clivées à l'intérieur du réticulum endoplasmique, leurs glycosylations se passent dans l'appareil de Golgi. C'est probablement la raison pour laquelle la formation de l'hétéromère E2/E1 s'avère nécessaire pour le transport de l'E1 vers l'appareil Golgi où se produit aussi l'assemblage de particules virales puis à la surface cellulaire. La maturation de ces particules virales dépend de la densité de nucléocapside. La libération du virus se fait par bourgeonnement cytoplasmique.

#### 4. La clinique

Le virus de la rubéole est l'agent pathogène le plus important pour l'humain dans sa famille. En effet, l'homme est son unique réservoir connu à ce jour [1]. Ce virus s'installe dans le nez et la gorge d'une personne infectée. Tout comme pour la rougeole, la transmission de la rubéole peut se faire :

- Horizontalement : le virus est directement transmis par l'intermédiaire des gouttelettes de sécrétion produites lors de la toux ou de l'éternuement ou simplement par la prise de parole [35]. Le contact prolongé avec les objets souillés par les sécrétions naso-pharyngées du malade peut aussi suffire à être contaminé. C'est la rubéole acquise ou la rubéole postnatale bénigne que l'on contracte souvent dans l'enfance. Elle ne dure que quelques jours, et les symptômes de nombreux enfants ne sont pas spécifiques et si légers qu'ils ne se rendent pas compte de leur infection.
- Verticalement : c'est le cas de la femme enceinte non immunisée. Le virus est transmis de la mère à son fœtus à travers la barrière placentaire le placenta. La rubéole peut entraîner des conséquences redoutables pour le fœtus. C'est la rubéole congénitale.

##### 4.1. Les manifestations cliniques chez l'enfant et l'adulte

La rubéole est une maladie virale commune de l'enfance. Les signes cliniques sont très trompeurs. Elle existe souvent sous forme frustre ou inapparente. Elle se propage de la même façon qu'un rhume, et est moins contagieuse que la rougeole. Les points de départ du virus se probablement situés au niveau de la muqueuse naso-pharyngée [1]. Le mécanisme d'infection de ce rubivirus n'est pas complètement élucidé. Une fois que le virus a pénétré dans l'organisme *via* la voie respiratoire supérieure et les tissus lymphoïdes naso-pharyngés, il va se multiplier dans les muqueuses respiratoires et le tissu lymphoïde. Ensuite *via* le système lymphatique, il

atteint les organes cibles tels que la rate ou ganglions cervicaux. Il gagnera la circulation générale pour disséminer dans tout le corps.

La période d'incubation est assez longue, les premiers signes n'apparaissent qu'après deux ou trois semaines de contamination comme pour les oreillons.

La phase d'invasion est courte et discrète chez l'adolescent et l'adulte, mais souvent muette chez l'enfant. Une fièvre modérée (ne dépassant pas 39°C) avec des céphalées, une fatigue, des nausées, une conjonctivite modérée [5], des glandes enflées surtout derrière l'oreille, des douleurs pharyngées puis des douleurs généralisées peuvent être remarquées dans cette deuxième phase. Ce sont des signes d'avertissement ou prodromes. Ils sont plus courants chez l'adulte que chez l'enfant.

La phase d'état est caractérisée par une éruption. La fièvre disparaît au bout de trois jours avec l'apparition inconstante de l'éruption. Il existe plusieurs formes d'éruption. Elle débute au niveau du visage, et a une tendance à se répandre le long du corps en respectant les extrémités [1].



Figure 14 : Eruption de la rubéole [30]

Typiquement, l'éruption est discrète, constituée de petites lésions maculeuses rosées de taille inégale. Elle évolue rapidement sans desquamation. Elle ne s'associe normalement pas à des démangeaisons. Une réinfection est possible, en général sans l'association à une éruption puisque l'infection se limite au niveau de la porte d'entrée du virus. Le virus ne passe alors pas dans le sang, donc il n'y a pas de signes systémiques.

Dans la forme atypique, l'éruption est intense, d'aspect morbilliforme (éruption maculeuse sur la figure) le premier jour puis d'aspect scarlatiniforme (confluence des lésions sur le bas du dos, les fesses et les racines des cuisses) le deuxième jour, pour

ensuite disparaître le troisième jour avec une desquamation fine [1] [5], inconstante. Un énanthème (taches de couleur rouge à pourpre sur le voile du palais) et un coryza discret sont aussi possibles. Chez les adultes, on peut aussi noter une splénomégalie (augmentation du volume de la rate), des douleurs au niveau articulaire et musculaire très fréquentes chez la femme ou des adénopathies cervicales qui peuvent devenir visibles, constantes, tendues, un peu douloureuses.

L'évolution se fait habituellement vers une guérison sans séquelles en quelques jours. Cependant, comme toutes les autres infections virales, des complications peuvent survenir. La plus courante est l'inflammation des articulations (polyarthrites) peu grave qui disparaît d'elle-même après un mois environ. Cependant, elle peut être la cause d'une poussée de polyarthrite rhumatoïde. Les autres complications sont rares mais graves : une thrombocytopénie (diminution de nombre de plaquettes dans le sang) transitoire accompagnée d'un purpura, ou une encéphalite [1]. Le purpura thrombopénique post éruptif dont le traitement consiste à utiliser des corticoïdes, touche plus souvent l'enfant que l'adulte, dix à vingt jours après la fin de l'éruption. Malgré la rareté de la méningo-encéphalite, elle a un taux de létalité assez important (20-50%) [1].

#### 4.2. La rubéole congénitale

Jusqu'à la moitié des personnes infectées par le virus ne présente aucun symptôme. Néanmoins, ces individus sont contagieux entre le dixième jour précédant l'éruption et les quatorze jours après sa disparition. Il est par conséquent évident que la rubéole peut être transmise par la personne qui ne sait pas encore qu'elle est contagieuse.

Les complications les plus sévères se passent généralement chez la femme enceinte non immune. Jusqu'à la vingtième semaine d'aménorrhée (absence de menstruation), toute primo-infection de la rubéole peut contaminer l'embryon lors de son passage dans le sang maternel. Il faut éviter à tout prix le contact entre l'individu infecté et les femmes enceintes, surtout au début de leurs grossesses. Cependant, ceci peut être difficile s'il s'agit des enfants dans leur entourage proche ou sur leur lieu de travail : la crèche, l'école, *etc.*

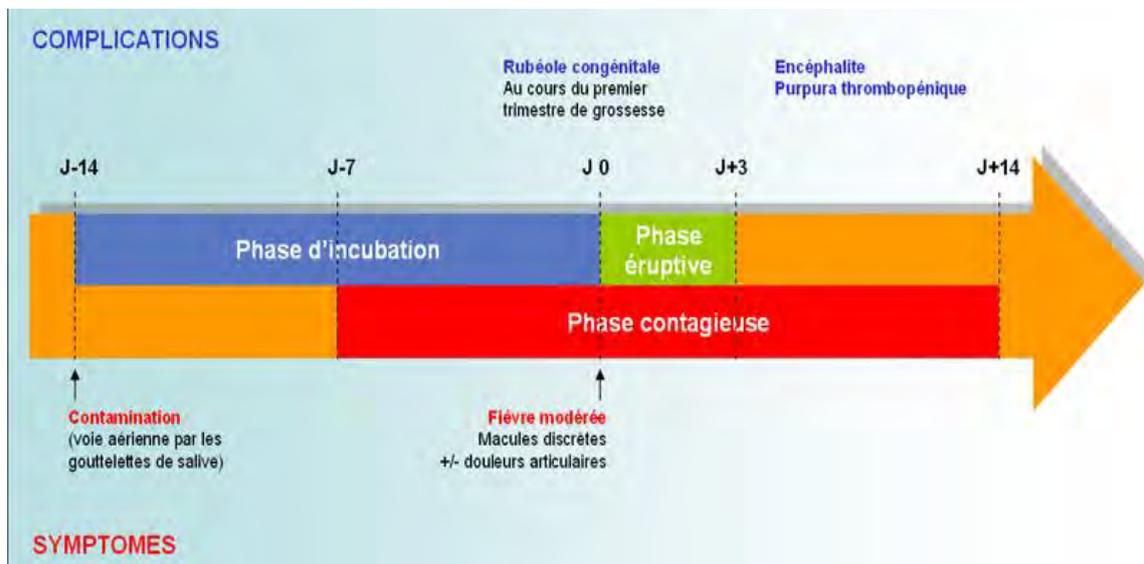


Figure 15 : Schéma de l'infectiosité de la rubéole [Université médecine de Marseille].

La probabilité de transmettre le virus au fœtus au cours de la grossesse est élevée [5]. Par le passage trans-placentaire, le virus se multiplie dans le placenta et/ou le fœtus, il provoque des dégâts importants tels qu'un ralentissement voire l'arrêt de mitoses, des cassures chromosomiques. Il est donc responsable d'infections chroniques *in utero*, qui peuvent toucher tous les organes [38] et persister pendant toute la gestation et même après la naissance. De nombreux cas de malformations congénitales ont été rapportés dans la littérature.

Si le risque d'infection fœtale est particulièrement élevé pendant les premiers et les derniers mois de la grossesse, les complications demeurent les plus graves pendant les vingt premières semaines d'aménorrhée. En effet, pendant le premier trimestre, les cellules embryonnaires sont immatures. Elles sont extrêmement sensibles à plusieurs facteurs dont la croissance intracellulaire virale, les anomalies causées par le virus sont permanentes et irréversibles. Il s'agit de l'embryopathie.

Au fil du temps, les cellules acquièrent la maturité et les organes fœtaux sont constitués. Les atteintes virales causent des lésions à évolution viscérale. En principe, elles sont transitoires. On parlera de fœtopathie.

#### 4.2.1. L'embryopathie

C'est un ensemble de malformations survenant chez l'enfant infecté précocement. La sévérité de l'infection fœtale est étroitement liée à l'âge de la grossesse au moment de la contamination. Le risque malformatif atteint son maximum au cours des huit premières semaines où se déroule l'embryogénèse [25], puis

diminue petit à petit mais persiste encore jusqu'à la vingtième semaine où tout danger semble alors écarté. Il peut se traduire par un avortement spontané ou un syndrome poly-malformatif [25] [39] [44] que l'on peut déceler à la naissance ou plus tard.

Un bilan d'anomalies, assez lourd, ne peut être donné définitivement qu'après plusieurs années à cause des lésions évolutives et tardives. Les malformations invisibles et redoutables à la naissance touchant notamment la vision, l'audition, le système cardiaque sont diagnostiquées pendant les cinq premières années de la vie. D'autres tissus peuvent aussi être touchés tels que l'appareil locomoteur, les glandes endocrines, et les dents [25] [39].

#### 4.2.1.1 Les manifestations oculaires

Les manifestations oculaires ont été identifiées comme le premier lien de gravité de la rubéole pendant la grossesse par l'ophtalmologiste MA. Gregg en 1941 [40] [42]. Toutes les parties de l'œil peuvent être isolément ou simultanément atteintes mais sur le plan anatomo-clinique, l'effet cytopathogène est plus marqué sur le cristallin, la cornée, l'iris, le corps ciliaire et l'épithélium pigmentaire de la rétine au niveau fœtal. Il engage à la fois le pronostic visuel et le pronostic vital. Il peut être responsable de multiples handicaps, parmi lesquels, on note une forte incidence de cataracte, de microphthalmie et de rétinopathie. La fréquence de ces anomalies peut atteindre 90% [25] [40].

➤ La cataracte est une opacification du cristallin. Le cristallin est une capsule mince et élastique, composée de cellules anucléés et de fibres spécifiques. Il joue le rôle de lentille biconvexe permettant à l'œil de faire la mise au point sur ce que nous regardons. La cataracte est très prédominante par rapport aux autres manifestations oculaires de la rubéole congénitale. Le virus pénètre probablement dans le cristallin avant que celui puisse développer correctement une barrière de protection. Cela peut créer un réservoir pour le virus. C'est la raison pour laquelle la progression de la cataracte peut n'être détectée qu'après la naissance. Cela explique aussi la bilatéralité et le caractère homogène de la cataracte. Cependant, l'atteinte unilatérale reste possible car un œil de l'embryon peut se développer plus rapidement, ou alors peut être plus vulnérable que l'autre mais l'œil normal présente souvent une anomalie chorio-rétienne assez caractéristique de l'embryopathie virale.

➤ La microphthalmie est caractérisée par un globe oculaire plus petit que la normale (16,6 mm de diamètre pour l'œil du nouveau-né). Il semble que ce soit le résultat d'une réplication généralement lente du virus causant un retard de croissance

de tissus oculaires pendant l'organogénèse. Elle peut être bilatérale ou unilatérale mais fréquemment associée à une cataracte et une rétinopathie (dans environ 50% des cas) ou autre maladie de l'œil, ce qui conduit à une perte partielle ou totale la vision.



Figure 16 : La cataracte congénitale et microphthalmie unilatérale au cours du syndrome de la rubéole congénitale [41]

➤ La rétinopathie, regroupant l'ensemble des dommages causés dans la rétine est aussi une anomalie commune des manifestations oculaires de la rubéole. Elle peut être uni ou bi latérale tout comme les anomalies précédentes ou centrale ou périphérique. Cette affection semble liée à la persistance du virus dans l'épithélium pigmentaire. Il peut s'agir d'une minime dispersion pigmentaire tout au long de la rétine ou dans la pire des situations, d'une atrophie du pôle postérieur. Malgré la conservation de fonction visuelle au début, la rétinopathie peut évoluer à tout moment pendant toute la vie. Une baisse brutale d'acuité visuelle peut survenir avec une vision périphérique modérément touchée suite au développement d'une néo vascularisation sous rétinienne.

Les atteintes oculaires peuvent aussi se manifester par un glaucome, ou des troubles rétractifs ou des troubles oculomoteurs, *etc.*

➤ Le glaucome est une maladie de l'œil responsable de lésions du nerf optique. À l'intérieur de l'œil, un liquide est produit en permanence : c'est l'humeur aqueuse. Elle est évacuée au travers d'un filtre situé à l'angle entre l'iris et la cornée. Si l'évacuation du liquide est ralentie, la pression à l'intérieur du globe oculaire s'élève anormalement et provoque une altération des fibres du nerf optique. Lorsque ce nerf optique est abîmé, le champ visuel est réduit car il assure le transport des images jusqu'au cerveau. A long terme, le glaucome peut induire une cécité irréversible. Le glaucome congénital peut être dû soit à un défaut d'absorption du mésoderme de l'angle irido-cornéen ou à l'absence de différenciation du canal de Schlemm [41]. Le

canal de Schlemm est une veine annulaire, située près du bord antérieur de la sclérotique (le blanc de l'œil) dans l'angle irido-cornéen. Il joue un rôle dans le drainage de l'humeur aqueuse.

L'atteinte glaucomateuse peut être associée à une cataracte ou une microphthalmie. Le cas échéant, le diagnostic devient extrêmement délicat car cela ajoute une difficulté pour bien observer les nerfs optiques au fond d'œil ou aux autres examens spécifiques.

Des troubles rétractifs sont souvent observés dans la population avec une forte myopie ou hypermétropie. Des troubles oculomoteurs pouvant être constatés chez plusieurs patients sont le résultat de lésions organiques de l'œil. Sa prévalence varie entre 9 et 60% [39] [40] [41] [42].

#### 4.2.1.2 Les manifestations auditives

Il s'agit de lésions de l'oreille interne (cochlée) entraînant soit une diminution de l'audition (hypoacousie), soit une surdité de perception [55]. C'est une anomalie fréquente, souvent la seule, lorsque l'infection survient après le quatrième mois de grossesse. Elle concerne la plupart des enfants atteints de rubéole congénitale (environ 80% des cas). Elle est souvent asymétrique, rarement complète.

Le virus provoque probablement des dégâts directs dans l'épithélium du conduit de la cochlée, ainsi que la mort cellulaire dans l'organe de Corti (organe de perception auditive dans l'oreille interne) [43]. Cela change la structure du conduit cochléaire. L'appareil vestibulaire, dont la fonction est le maintien de l'équilibre de l'axe du corps avec le maintien de la stabilité oculaire pendant le mouvement, ne semble pas épargné. La strie vasculaire, épithélium tapissant le mur latéral du canal cochléaire, est probablement aussi touchée. Des études ont montré que la lésion dans la strie vasculaire pouvait causer l'altération de la composition de l'endolymphe [28]. L'endolymphe est le liquide contenu dans le labyrinthe membraneux de l'oreille interne. Il transmet les vibrations du tympan aux cellules ciliées.

Les lésions auditives se manifestent typiquement dans les premiers mois de la vie ou se développent plus tardivement.

#### 4.2.1.3 Les manifestations cardiaques

Les manifestations cardiaques sont présentes chez 80% des enfants, dont 50% ont été contaminés pendant les deux premiers mois de grossesse. Par le système

vasculaire du fœtus infecté, le virus s'étend rapidement. Les vaisseaux et le cœur sont les premiers organes cibles.

Toutes les lésions sont possibles. Les plus fréquentes sont la persistance du canal artériel et la sténose (rétrécissement) de l'artère pulmonaire [1] [5]. Des cellules endothéliales endommagées peuvent agir comme source d'embols infectés de virus, et mener à la thrombose (formation d'un caillot sanguin) de petits vaisseaux sanguins [33]. Les lésions sont souvent directement retrouvées sur les muscles cardiaques. Elles affectent principalement l'oreillette gauche et les cloisons cardiaques. Elles peuvent conduire à une thrombose, une nécrose (mort de la cellule) et une hémorragie s'en suit généralement en l'absence d'intervention.

Les anomalies cardiaques accompagnent souvent les anomalies oculaires et auditives. En effet, la formation de ces organes est très rapprochée dans le temps. Une infection rubéoleuse jusqu'au trente-sixième jour de grossesse peut provoquer une cataracte, jusqu'au quarante-sixième jour une anomalie cardiaque, du soixante-deuxième jour à la seizième de gestation, elle peut perturber la formation de l'oreille interne [56].

#### 4.2.1.4 Les manifestations neurologiques

Le virus de la rubéole peut envahir les cellules du cerveau, du cervelet et perturber leur division. De ce fait, il empêche la formation et la migration de cellules nerveuses. Les examens ont montré qu'il y avait une dilatation ventriculaire significative et une réduction du volume de matière grise corticale. Une destruction focale des parois de vaisseaux sanguins cérébraux, une nécrose non inflammatoire du tissu cérébral, localisé dans les régions adjacentes aux vaisseaux endommagés sont les principales lésions vasculaires détectées [44].

La présence et la persistance du virus dans le SNC peuvent induire les dommages cérébraux avant et après la naissance. Bien que des enfants porteurs du virus apparaissant normaux à la naissance, on peut repérer dans leur enfance une microcéphalie (diminution de périmètre crânien) associée à un retard mental. D'autres troubles peuvent aussi être observés tels qu'une anomalie de l'électrocardiogramme, une hypotonie (diminution du tonus musculaire). L'autisme, et d'autres problèmes de comportement secondaires à la rubéole congénitale, peuvent se manifester tard ou de manière évolutive. La pan-encéphalite progressive est une séquelle rare qui survient pendant la deuxième décennie de l'enfant.

#### 4.2.1.5 Les autres manifestations

Dans le cadre du large spectre d'anomalies possibles du syndrome de rubéole congénitale, on peut trouver des atteintes osseuses et dentaires [1] [33]. Ce sont une hypoplasie (développement incomplet d'un organe) ou une agénésie (absence de formation d'un organe au cours de l'embryogénèse) de certaines dents, ou une micrognathie (développement incomplet de la mâchoire inférieure). Quant aux atteintes endocriniennes, elles peuvent être responsable des maladies chroniques telles que le diabète insulino-dépendants, ou un dysfonctionnement de la thyroïde.

#### 4.2.2. La fœtopathie

Il s'agit de l'infection virale au-delà de la huitième semaine d'aménorrhée. Elle est responsable d'infections chroniques, non cytolytiques, touchant les organes déjà formés qui continuent à évoluer après la naissance. Les symptômes de la fœtopathie sont souvent aperçus simultanément avec ceux de l'embryopathie à cause de la longue persistance du virus dans l'organisme, c'est l'embryo-fœtopathie. Le cas échéant, le tableau clinique s'avère très lourd, de la mort *in utéro* jusqu'aux nombreuses complications redoutables et définitives engageant le pronostic à long terme si l'enfant survit.

La fœtopathie évolutive n'est pas définitive, elle peut régresser avant ou après la naissance. Cependant, elle est généralement massive et diffuse, ce qui peut compromettre la vie de l'enfant. On peut remarquer un retard de croissance intra utérine, un poids faible à la naissance ou d'autres difficultés de développement ultérieur [1]. Ils sont constants.

Chez les enfants à d'apparence normale à la naissance, la survenue de diverses anomalies plus tard est possible. Elles peuvent régresser ou laisser des séquelles. Ce sont des lésions cérébrales (un retard psychomoteur, une méningo-encéphalite, *etc.* [44]), une pneumopathie interstitielle, un purpura thrombopénique, des lésions osseuses et une hépato-splénomégalie (augmentation du volume de foie et de la rate), *etc.* [1]. En ce qui concerne les lésions osseuses, elles sont uniquement radiologiques. En effet, à la radiographie, on voit la formation de stries longitudinales claires alternant avec des zones opaques et une minéralisation irrégulière au niveau des os longs [1] [44].

La plupart des enfants survivants demeurent très handicapée, victimes de plusieurs anomalies sévères. Ils doivent régulièrement faire des bilans. De plus, ils

sont la source d'infection pendant leur première année de vie parce qu'ils ont subi une multiplication virale intense pendant toute leur vie fœtale. Le virus est excrété dans le dans le pharynx, les larmes, les urines, les selles, le LCR, les sécrétions conjonctivales et la moelle osseuse [1].

## II. L'immunité contre la rougeole, les oreillons et la rubéole : de la physiopathologie à la vaccination.

### A. L'immunité

Le système immunitaire est classiquement défini comme l'ensemble des cellules et des molécules dont la fonction est d'assurer la défense de l'organisme contre les agents étrangers au soi biologique [61]. Les agents étrangers sont définis par un ensemble de tout ce qui n'est pas codé par le génome de l'organisme. Il existe deux types de mécanismes de défense :

- ❖ Les mécanismes de défense non-spécifique ou innée ou naturelle, comme la protection de la peau et les muqueuses, les cellules phagocytaires.
- ❖ Les mécanismes de défense spécifique ou acquise, comme l'action dirigée des lymphocytes et la production d'anticorps (Ac) spécifiques.

#### 1. L'immunité innée

##### 1.1. Les généralités

Faisant intervenir des acteurs rapidement disponibles, l'immunité innée permet de contrôler la plupart des infections courantes chez l'individu sain. La peau et les muqueuses constituent la première ligne de défense de l'organisme [61] [75].

Pour éliminer efficacement les micro-organismes qui ont réussi à franchir la barrière externe de l'organisme, une ligne de défense est ensuite déclenchée par les médiateurs chimiques. Ils agissent sur les différentes cellules ou protéines. Ce phénomène est en partie expliqué par la reconnaissance des pathogènes par des récepteurs dont les récepteurs de type Toll : les Toll-like receptors (TLR) [75] [81]. Ce sont des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires. Ils interviennent au cours des mécanismes de l'immunité innée en reconnaissant des motifs moléculaires conservés chez de nombreux pathogènes [75]. Le résultat est une réaction inflammatoire au site de l'agression, avec ou sans symptômes systémiques comme la fièvre. Par ailleurs, les effecteurs cellulaires et humoraux sont aptes à détecter rapidement la présence des agents infectieux dans leurs cellules hôtes.

Les cellules de l'immunité innée sont les monocytes/macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires basophiles, les cellules dendritiques (CD), les cellules NK, etc. [75] [81]. Nous ne nous intéressons ici qu'aux CD et qu'aux NK.

Les monocytes/macrophages et les CD sont des cellules qui sont capable de capter, d'apprêter et de présenter l'antigène (Ag). Par définition, les Ag sont des éléments capables de provoquer une réponse immune acquise lorsqu'ils sont reconnus comme étrangers. Ils sont présentés au système immunitaire adaptatif par les CD qui sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) professionnelles. Elles captent les Ag en périphérie et les transportent vers les organes lymphoïdes pour initier les réponses immunitaires [82]. Elles possèdent une capacité importante de capture d'Ag et une activité phagocytaire limitée quand elles sont matures [61] [62]. Si les macrophages et les CD sont infectés par le virus, ils peuvent produire de l'interféron (IFN)  $\alpha$  qui joue un rôle antiviral en inhibant la pénétration et la prolifération cellulaires du virus [61] [62].

Les NK sont des lymphocytes non B non T (aucun des marqueurs B ou T), originaires de la moelle osseuse [61] [62]. Elles exercent une activité cytotoxique à l'égard de cibles infectées par des pathogènes intracellulaires ou des virus. Elles reconnaissent les cellules infectées comme étant anormales et lysent celles qui tentent d'échapper à la toxicité des lymphocytes T [82].

Après la pénétration du pathogène dans les tissus, parmi les effecteurs humoraux, on trouve aussi les protéines du complément [61] [62]. Ces protéines plasmatiques existent sous forme inactive dans le sérum normal. Pour exercer leur mécanisme dont la capacité de lyser les bactéries, les virus, ou les cellules, elles doivent être activées. Elles sont impliquées dans d'autres mécanismes tels que l'augmentation de la phagocytose ou la régulation de la réponse immunitaire, etc. Cela constitue donc un moyen de défense de l'organisme hautement efficace qui se met en place avant le développement d'une réponse immunitaire spécifique.

## 1.2. L'immunité innée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

L'immunité innée va jouer un rôle important pendant la phase des prodromes. Elle fait intervenir rapidement les cellules NK et l'IFN (l'induction des IFN  $\alpha$ ,  $\beta$  et la production des IFN  $\gamma$  et d'IL 2 [61] [62]) pour empêcher la pénétration ou la prolifération d'agents infectieux dans l'organisme [66]. Après la pénétration par voie respiratoire, le virus va atteindre les cellules cibles pour se répandre dans tous les organes. L'interaction virus/cellule et la fusion entre les cellules membranaires impliquent la protéine F dans la famille *Paramyxoviridae*. Ces fonctions sont assurées par la protéine E1 dans la famille *Togaviridae*. La phase d'état, après la virémie, apparaît au moment où s'exerce la réponse immune.

Suite à la reconnaissance de motifs structuraux propres à l'agent infectieux, les différentes molécules de la famille d'IFN sont produites. Elles activent non seulement la 2'-5' oligoadénylate synthétase, une enzyme importante ouvrant la voie de la dégradation des ARN<sub>m</sub> viraux [67] [68] [69] mais encore la protéine kinase R dont l'expression entraîne le blocage de la synthèse protéique et donc la réplication virale [68]. Les IFN induisent également l'expression des molécules du CMH à la surface des cellules, ce qui augmente la présentation des Ag viraux aux LT CD8 cytotoxiques [67] [69] qui vont lyser les cellules infectées. Par ailleurs, l'activité des cellules NK va aussi être stimulée par les IFN [67]. Les NK exercent à la fois une cytotoxicité cellulaire directe par l'activité lytique contre les cellules infectées et la production des cytokines inflammatoires [69], ce qui aide à contrôler la multiplication virale.

Dans le cas de rougeole, au cours de la phase éruptive, il y a aussi mobilisation d'une grande quantité de monocytes/macrophages en même temps que cellules NK. La protéine H fixe les monocytes à la membrane de l'endothélium infecté, entraînant un gradient local de concentration de cytokines dont certaines induisent une mort cellulaire par apoptose [4] [66].

Toutefois l'immunité innée peut être perturbée par les protéines virales [65] [75] [76]. Dans la famille des *Paramyxoviridae*, il a été démontré que les protéines V et C diminuent l'induction d'IFN *in vitro* et interfèrent avec les voies de signalisation [73] [74] [83]. Ils sont cruciaux pour la virulence.

❖ La protéine V est capable d'inhiber la réponse produite par IFN en interférant directement avec la signalisation des protéines cellulaires STAT [69] [71] [72] [73]. Ces protéines sont à la fois des transmetteurs du signal et des activateurs transcriptionnels. Elles sont impliquées dans la régulation de plusieurs processus cellulaires tels que la croissance, la différenciation, la survie ou l'apoptose [71]. De plus, la protéine V peut interférer avec la signalisation dépendante de l'IL-6 [71] [72] [73]. L'IL-6 est une cytokine multifonctionnelle sécrétée par les cellules lymphoïdes et non lymphoïdes. Elle joue un rôle essentiel dans la prolifération et la différenciation cellulaire.

❖ Pour la rougeole, la protéine C qui joue aussi un rôle important de l'inhibition de la réponse aux IFN. L'expression de la protéine C bloque la transcription de gènes activés par les IFN [70] [74].

## 2. L'immunité spécifique

### 2.1. Les généralités

La réponse immunitaire adaptative est déclenchée lorsqu'une infection dépasse les mécanismes de défense innée et dépasse le seuil de stimulation antigénique [60]. Cette réponse immunitaire est alors amorcée dans les organes lymphoïdes en réponse à l'AG présenté par les CD activées durant la réponse innée. Elle est capable de prévenir aussi les réinfections grâce à la mise en place d'une mémoire immunitaire. Il s'agit des LT et LB. Alors que les LB sont responsables de la réponse humorale (production d'Ac), les LT sont responsables des réponses cellulaires (régulation ou cytotoxicité).

#### ❖ Immunité à médiation cellulaire :

Les LT sont produits au niveau du thymus où ils s'expriment leurs propres récepteurs TCR [59] [60] [62].

Les LT quittent le thymus, et circulent de manière continue entre le sang et les organes lymphoïdes. Dans les organes lymphoïdes, les CD matures présentent les Ag aux LT *via* une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Le CMH est le système de reconnaissance du soi. Les protéines du CMH se divisent en deux classes. Les LT dont le récepteur reconnaît un complexe CMH-peptide présenté par une CD seront arrêtés dans leur migration puis s'activent, se divisent et se différencient en cellules effectrices. On distingue deux classes principales de LT [80] :

➤ Les lymphocytes T cytotoxiques LTc: ils présentent à leur surface la glycoprotéine CD8. Ces cellules sont fondamentales dans la protection contre les pathogènes intracellulaires comme les virus [76]. La cellule infectée exprime à sa surface des complexes CMH-I/peptides viraux qui vont être reconnus par le TCR du LT CD8, ce qui va directement tuer la cellule infectée. La cytotoxicité est exercée par différents mécanismes [59] [80]. Le premier mécanisme est l'induction d'apoptose des cellules en début de cycle viral par leur suicide avant la phase d'assemblage et de libération de nouvelles particules virales. Ces cellules infectées, mais sacrifiées à temps, ne propageront pas l'infection. Un autre mécanisme est la formation des pores membranaires par des perforines [83], des protéines cytolytiques sécrétées par les cellules T CD8, ce qui va entraîner la mort de la cellule à détruire.

➤ Les lymphocytes T auxiliaires ou helper : à leur surface on trouve la glycoprotéine CD4. Ces cellules, en reconnaissant les molécules présentées par

le CMH II, stimulent la réaction immunitaire auprès des autres cellules. Elles interagissent avec les macrophages et produisent également des cytokines induisant la prolifération des LB et LT. Elles sont ainsi impliquées dans la coopération avec les LB et donc la production des Ac. Dans cette lignée, on note plusieurs types de cellules : les cellules régulatrices de l'immunité de type Th1, celles de type Th2, celles de types Th17 et les cellules folliculaires Th F. Les principales molécules sécrétées par les cellules Th1 sont l'IFN et l'interleukine (IL) 2 [59] [61] [62]. Les IFN vont activer les macrophages. La phagocytose est stimulée ce qui favorise la destruction intracellulaire des micro-organismes. L'IL2 est une cytokine qui facilite la présentation de l'antigène aux cellules T, participe à la réaction inflammatoire, et entre autres, induit la prolifération de ces cellules. Les cellules Th2 donnent naissance à des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) qui sont impliquées dans la maturation des LB [59] [61] [62] et probablement dans la production d'Ac en long terme.

❖ Immunité à médiation humorale :

C'est la production d'Ac spécifiques par les LB dans le but d'éliminer les Ag. Ils forment dans leur ensemble une famille de protéines plasmatiques, les immunoglobulines (Ig). On distingue cinq classes des Ig : IgA, IgM, IgG, IgD, IgE [60]. Le tableau ci-dessous résume leur activité au cours des infections virales :

Les cellules effectrices	Activité
AC, entre autres, les IgA sécrétoires	Bloquent la liaison du virus aux cellules cibles
IgM, IgG, IgA	Bloquent la fusion de l'enveloppe virale et de membrane plasmique de la cellule hôte
IgG	Augmente la phagocytose des particules virales
IgM	Agglutine les particules virales

Après leur formation, les Ac sont excrétés sous forme circulante dans le sang et les liquides biologiques. Les Ac protecteurs peuvent être assimilés aux Ac neutralisants. Ils sont dirigés contre les Ag de surface du virus (l'enveloppe dans notre cas). En effet, ces Ac neutralisants perturbent les premiers temps de la multiplication virale: l'attachement (par interposition entre la surface virale et les récepteurs de la

membrane cytoplasmique), la pénétration, et la décapsidation [76]. Toutefois, ils ne pénètrent pas dans les cellules et sont donc sans action sur la réplication. Les Ac viraux appartiennent essentiellement aux IgA dans les sécrétions muqueuses, et aux IgG et IgM dans le sérum [61] [62]. Les IgM antivirales disparaissent généralement quelques semaines après la primo-infection [61] [62].

Sans le premier contact avec l'Ag, les effecteurs actifs de l'immunité acquise n'existent pas. Leur formation et multiplication ne se produisent qu'à la suite de la reconnaissance de l'Ag. Ils apparaissent progressivement, d'où la lenteur de la réponse immunitaire acquise. De plus, cette réponse est limitée dans le temps à l'éradication de l'antigène dont elle garde la mémoire. C'est la raison pour laquelle lors d'un second contact avec le même Ag, des cellules mémoires permettent une réponse plus rapide, plus intense, plus durable et plus efficace. C'est sur cette caractéristique que repose le principe des vaccins puisque les objectifs sont d'induire une protection durable contre l'agent pathogène. Par le biais des rappels vaccinaux, on trouve une réponse qui est plus adaptée aux Ag du pathogène.

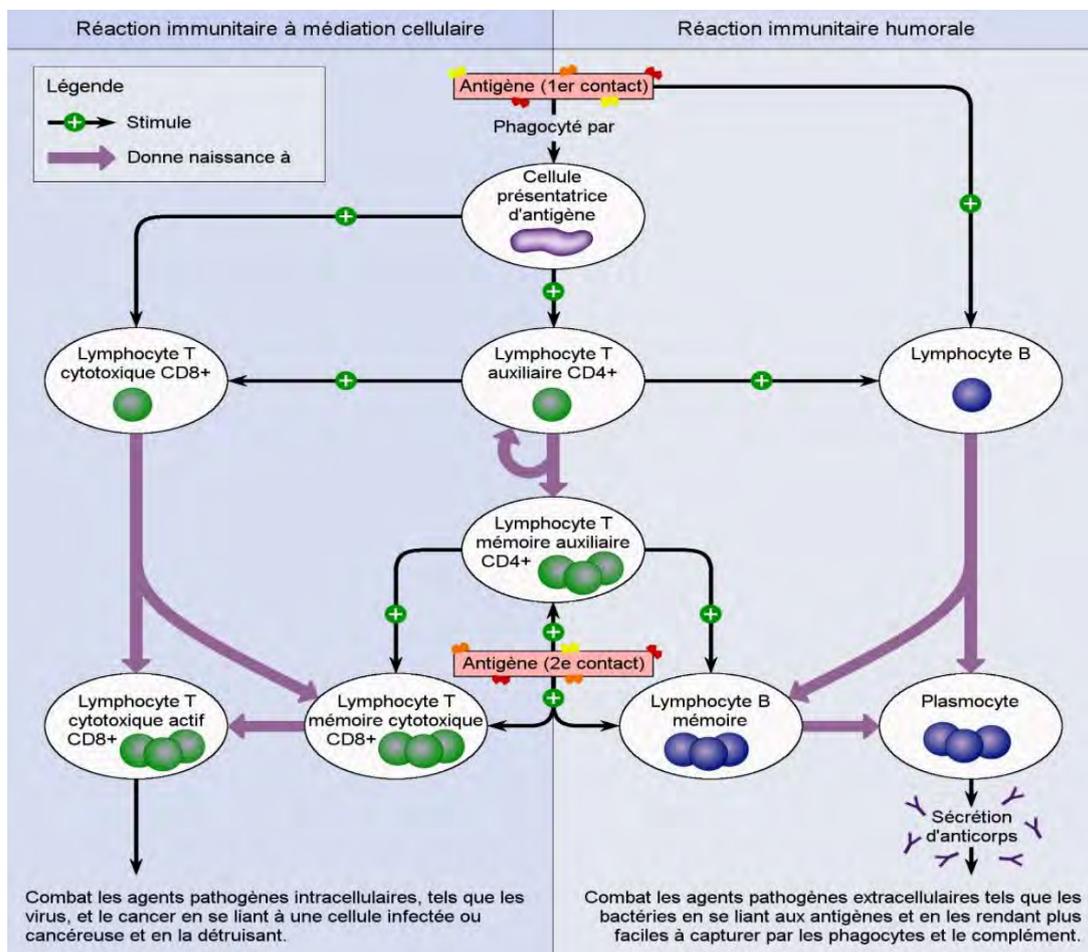


Figure 17 : Les réponses immunitaires vis-à-vis de l'antigène [76]

## 2.2. L'immunité adaptative contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

❖ La réponse cellulaire : Le complexe antigène virus/anticorps en présence du complément va probablement altérer la membrane des cellules. Les lésions cellulaires sont favorisées par une augmentation de l'expression de protéines d'adhésion qui attachent les cellules T à la surface des cellules endothéliales et épithéliales infectées. Dans le cas de la rougeole, au fur et à mesure de la disparition de l'éruption, le taux d'IL-4, d'IL-10, d'IL-13 augmente et certaine augmentation persiste chez certains malades pendant des semaines [4].

❖ La réponse humorale : En général, l'apparition des Ac totaux dirigés contre les protéines virales coïncide avec la survenue de l'éruption [4]. Ils sont détectables dans le sérum et les sécrétions dès l'éruption et peuvent persister plusieurs années après la guérison.

Quand les titres d'Ac restent longtemps élevés, cela peut être le signe de la persistance de l'infection virale ou d'une stimulation antigénique répétée. Des Ac dirigés contre la plupart des protéines spécifiques des virus sont produits. La proportion de chaque Ac est corrélée au taux de protéine virale correspondante synthétisée. En général, il existe une bonne corrélation entre la protection et les taux d'Ac neutralisants circulants [16].

Pour tous les virus, les Ac neutralisants et protecteurs sont ceux dirigés contre les protéines de fusion et d'hémagglutinine. Il s'agit de la F et H dans le cas des virus paramyxovirus, et de la protéine E1 dans le cas du virus rubéole.

Si la réponse immunitaire réussit à vaincre l'agent agresseur, elle se traduira soit par neutralisation soit par phagocytose de ce dernier, soit par lyse des cellules infectées. Toutefois, cette immunité est relative et non absolue. En cas d'exposition, une personne immunisée peut se réinfecter. La plupart des réinfections sont asymptomatiques. Le risque d'une réinfection et d'une virémie dépend du niveau d'Ac sériques.

## 3. Le cas particulier de la rougeole

L'infection par le virus de la rougeole donne lieu à une situation paradoxale. Même s'il y a une élimination du virus et une immunité à vie induite par une réponse immunitaire efficace, l'infection entraîne secondairement un déficit immunitaire transitoire de quelques semaines, voire plusieurs mois surtout chez les enfants souffrant de malnutrition et de dénutrition. Cette immunosuppression relativement

longue et généralisée est souvent la cause des maladies opportunistes qui conduisent à la mort des patients dans le pays en voie de développement. Elle est caractérisée par un dysfonctionnement de l'ensemble des cellules immunitaires, ce qui se manifeste par l'apparition de réactions d'hypersensibilité retardée, les troubles lymphocytaires, les troubles fonctionnels des CPA [10]

❖ Une lymphopénie est concomitante du rash qui pourrait être due à une modification du trafic cellulaire ou/et à une augmentation de cellules en apoptose [4] [66]. En effet, des cellules infectées par le virus sont responsables de la destruction des follicules lymphoïdes et des centres germinaux d'où la diminution transitoire mais profonde d'un ensemble des lymphocytes. Cela entraînera certainement une perturbation des fonctions lymphocytaires.

❖ D'autres cellules touchées par le virus peuvent être la cause de l'immunodépression immédiate [74]. Le virus morbilleux est capable d'infecter les CPA. Les fonctions de présentation d'antigène sont par conséquent très perturbées voire perdues. Ainsi, les monocytes infectés par le virus de la rougeole ne présentent plus les antigènes viraux. De plus, l'infection de ces cellules réduit la synthèse de l'IL-12 [16] [65], une cytokine importante dans l'immunité cellulaire. Par ailleurs, l'infection des CD immatures qui sont en train d'entamer leur processus de maturation, provoque une perte de capacité à soutenir la prolifération des T. Le blocage de la prolifération des T est expliqué par :

➤ une maturation anormale de CD<sub>40</sub>, une molécule exprimée sur la membrane des cellules dendritiques. Physiologiquement, l'interaction entre la molécule CD<sub>40L</sub> exprimée à la surface des cellules T et son récepteur CD<sub>40</sub> induit la différenciation terminale des cellules dendritiques en cellules mûres effectrices, capables d'induire une expansion des LT [61] [62]. *A contrario*, la molécule CD<sub>40</sub> infectée conduit à une modification de la signalisation intracellulaire qui se traduit par une activation inefficace des LT et une induction de l'IL-10, inhibant la production de certaines cytokines comme IL-2 et IFN.

➤ le contact entre les cellules non infectées et celles infectées qui est étroitement lié à l'expression des glycoprotéines virales H et F sur les cellules infectées [10]. Il semble que ce soit le clivage de la protéine F qui empêche la voie de signalisation impliquée dans l'activation des T sains. Ces derniers sont ainsi arrêtés en phase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> du cycle de réplication cellulaire [65].

Les protéines virales peuvent être aussi les acteurs de l'immunodépression. La protéine virale la plus abondante, la nucléoprotéine sous la forme libre se lie aux récepteurs membranaires à la surface des lymphocytes et des cellules thymiques. Elle diminue donc la production d'Ac et réduit la réaction d'hypersensibilité retardée. Par ailleurs, les protéines V et C induisent une leucopénie et une perte de prolifération lymphocytaire.

## B. Les principes de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

L'ère de la vaccination contre les maladies infantiles a débuté aux Etats-Unis dans les années 1960, suivie d'un décalage assez important pour l'Europe dont, la France dans les années 1980. La situation dans les pays européens à l'ère de la vaccination est très contrastée. Certains pays comme la Finlande ou la Suède arrivent à bien contrôler la circulation des virus. Dans d'autres pays tels que la France, l'Italie, la situation devient parfois très critique malgré les efforts déployés.

En France, pour contribuer à assurer la protection contre certaines maladies graves grâce à la vaccination, un calendrier vaccinal est mis chaque année à la disposition de la population générale. Tous les vaccins ne sont pas obligatoires. Comme nous avons vu dans les chapitres précédents, la rougeole, les oreillons et la rubéole sont des maladies bénignes chez les enfants mais elles peuvent évoluer vers des situations très compliquées chez l'adulte. La vaccination contre ces trois infections n'est obligatoire ni en France ni dans les pays de la communauté Européenne. Elle est cependant fortement recommandée pour prévenir ces maladies donc éviter une éventuelle épidémie dont les conséquences peuvent être très compliquées. C'est probablement le seul moyen efficace pour lutter contre ces maladies. De plus, le vaccin est très bien toléré et ses complications sont exceptionnelles comparées à celles des maladies correspondantes.

### 1. La place du vaccin ROR dans le calendrier vaccinal français

Les vaccins sont généralement utilisés dans le but de faire soit la prévention de l'infection, soit la modification (atténuation) de l'expression clinique de la maladie. Grâce aux travaux d'Enders et de Peeble, les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ont été mis au point et développés dans les années 1960-1970 aux États-Unis. Ils sont connus sous le nom vaccin ROR pour Rougeole-Oreillons-Rubéole en France ou MMR pour Measles-Mumps-Rubeolus dans les pays anglo-saxons [96]. Il

s'agit d'un vaccin injectable que l'on peut administrer à partir de 12-14 mois, après la disparition des Ac maternels mais avant que ces infections puissent survenir chez l'enfant.

Les médecins sont globalement favorables aux vaccins contre les maladies ROR [96]. A partir de 1986, un programme de vaccination a été mis en place : l'association de vaccin rougeole-rubéole. À l'origine une seule dose était administrée, mais en 1989 une deuxième dose est recommandée par les centres Américains. En France, cette seconde dose est intégrée au calendrier vaccinal en 1996 [96]. La seconde dose n'agit pas comme un stimulant mais elle peut inciter la production d'Ac chez le faible pourcentage de personnes n'ayant pas développé d'immunité après la première injection. Cette seconde vaccination ne constitue donc pas un rappel puisque l'immunité apparaît rapidement après la vaccination (figure 18) et que cette immunité acquise est de longue durée. Cependant, cette seconde dose constitue un rattrapage pour les enfants n'ayant pas séro-converti, pour un ou plusieurs des antigènes, lors de la première vaccination. Selon les recommandations, la première dose de vaccin trivalent peut être injectée à 12 mois, la deuxième dose entre 13 et 24 mois [108]. Cette limite est abaissée à 9 mois pour les enfants en collectivités. Dans ce cas, un rappel est fait dans les trois à six mois qui suivent et une seconde dose sera administrée avant l'âge de 6 ans.



Figure 18 : Calendrier simplifié des vaccinations 2014 [108]

Actuellement, d'après le nouveau calendrier vaccinal, la seconde dose est recommandée pour tous, à l'âge de 16-18 mois. Cette seconde dose peut cependant continuer à être administrée plus tôt, à condition de respecter un intervalle d'un mois entre les deux doses. Au cas où cette seconde dose n'a pas pu être effectuée au cours de la seconde année, elle pourra être administrée plus tard. En théorie, tous les enfants, sans exception, à l'âge de 24 mois, devraient avoir reçu deux doses de ce vaccin trivalent [96] [108]. Pour faciliter l'adhésion à la vaccination ROR, ce vaccin bénéficie d'un statut particulier avec un dispositif de gratuité mis en place par la caisse d'assurance maladie pour les enfants dès l'âge de < 1 an et jusqu'à 17 ans inclus.

Les jeunes adultes (18 - 30 ans) non vaccinés et non immuns devraient aussi bénéficier d'une injection de vaccin. Pour les femmes en âge de procréer, la vaccination nécessite une contraception efficace pendant 2 mois (principalement en raison de la valence rubéole associée), mais une vaccination pratiquée pendant la grossesse ne contre indique pas la poursuite normale de celle-ci.

## 2. La vaccination

Il existe plusieurs familles de vaccins, nous ne nous intéressons ici qu'aux vaccins atténués qui sont fabriqués à partir de virus infectieux ayant accumulé des mutations leur ayant fait perdre le caractère infectieux. Ces vaccins conservent leur caractère antigénique et stimulent l'immunité mais ont été suffisamment affaiblis en laboratoire pour ne pas provoquer l'apparition des affections.

### 2.1. Les vaccins

En France, on peut trouver des vaccins contre la rougeole seule mais plus aucun vaccin contre les oreillons et la rubéole seuls. Il s'agit du vaccin monovalent ROUVAX® contre la rougeole. Les vaccins trivalents disponibles en France actuellement sont les vaccins trivalents PRIORIX® et M-M-Rvaxpro®. Comme leur nom l'indique, ces vaccins regroupent plusieurs vaccins conjugués. Cette association simplifie le geste vaccinal, améliore son acceptation et concourt à améliorer simultanément la couverture vaccinale vis-à-vis de ces trois maladies. L'efficacité de ces deux vaccins combinés est comparable.

### 2.2. Les caractéristiques générales des vaccins

Les vaccins sont constitués d'une souche virale et d'excipients. Après beaucoup de passages successifs en culture sur plusieurs types de cellules, plusieurs virus vivants ont été atténués [115].

❖ Les vaccins contre la rougeole sont constitués de la souche d'Enders d'Edmonston ou de la souche Schwartz. Alors que la souche d'Enders d'Edmonston est dérivée du virus de la rougeole qui fut isolé en 1954 par Enders et Peebles, la souche Schwartz qui est plus efficace et mieux tolérée est issue de la souche d'Edmonston A. La souche Edmonston A fut créée au milieu des années 1960 [113]. Ce sont des souches qui sont propagées dans une culture de cellules embryonnaires de poule. Selon l'OMS, il n'y a pas de preuve d'une transmission interhumaine des souches vaccinales et les vaccins anti rougeoleux assurent une bonne protection contre tous les géotypes du virus sauvage [113].

En Europe, les vaccins contre la rubéole contiennent la souche Winstar RA 27/3 qui est créée à partir d'une culture de cellules diploïde WI-38 venant de fibroblastes de poumons humains [112]. Il n'a pas été mis en évidence une transmission du virus vaccinal à des sujets contacts non immunisés

Quant aux oreillons, les vaccins sont composés de la souche Jeryl Lynn, qui est aussi produite à l'aide de culture de cellules embryonnaires de poule [114]. Avant 1994, une autre souche, l'Urabe am9 était longuement utilisée dans les vaccins. Selon le rapport de l'OMS relatif aux vaccins anti-ourliens, l'incidence de méningite à liquide clair serait plus importante avec les vaccins anti-ourliens de souche Urabe am9, Leningrad-Zagred, Hoshin. Toutefois, l'OMS précise que cette conclusion n'est pas définitive en raison des variabilités d'études. Enfin, aucun cas de transmission de la souche Jeryl Lynn n'a été documenté d'une personne vaccinée à une personne réceptive [114].

❖ Les excipients et résidus de fabrication sont nombreux et différents selon les vaccins. Tous ces vaccins contiennent un antibiotique, la néomycine. Elle sert à empêcher la contamination par d'autres virus ou bactéries lors de la fabrication du vaccin. Elle peut induire des réactions allergiques chez certains patients lors de l'administration du vaccin. Ces vaccins contiennent aussi d'autres ingrédients qui restent inactifs quant à la protection virale. Pour nourrir les virus cultivés sur cellules d'embryon de poulet ou sur cellules diploïdes venant de fibroblastes de poumons humains, on utilise une solution tampon saline de sérum fœtal de bovin qui fournit des facteurs de croissance. Les vaccins contiennent donc des traces résiduelles d'œuf, d'albumine bovine ou d'albumine recombinante humaine. Le risque d'hypersensibilité à ces protéines ne peut être exclu. En revanche, le vaccin ne contient pas d'agent de conservation qui pourrait potentiellement être dangereux.

### 2.3. Les principes de la vaccination

Dans la partie précédente, nous avons vu le mécanisme de défense que l'organisme utilisait pour lutter contre les agents étrangers. Lorsque l'organisme est confronté pour la première fois à un agent pathogène, il réagit en spécialisant certaines cellules pour produire des Ac spécifiques contre cet agent. L'immunité induite par l'infection naturelle protège l'hôte à deux niveaux :

- les cellules infectées peuvent être éliminées par les LTc
- l'anticorps peut soit bloquer l'entrée de l'agent pathogène, soit réduire la charge virale une fois l'infection commencée.

Grâce à la coordination efficace de mécanismes de défense, le système immunitaire parvient aussi à fabriquer les cellules mémoires vis-à-vis de cet agent pathogène. Ces cellules mémoires seront stockées pendant plusieurs années dans l'organisme, et réactivées rapidement au moindre contact avec le pathogène; ce qui permet à l'organisme d'éliminer rapidement l'intrus avant de développer la maladie.

La vaccination va faire jouer ce système d'immunité spécifique. C'est une immunoprophylaxie active. Un vaccin est bien spécifique à une maladie. Suite à l'introduction d'une préparation antigénique d'un agent pathogène, une réponse immunitaire protectrice durable vis-à-vis de cet agent sera induite, c'est-à-dire une réponse immunitaire initiale à médiation cellulaire suivie d'une réponse à médiation humorale comme celle qui suit l'infection naturelle. La protection conférée par la vaccination est ensuite médiée par les Ac et les LT (T auxiliaires et T cytotoxiques).

Bien que ces vaccins soient de bons immunogènes, ils présentent certains désavantages liés à :

- leur instabilité biochimique (virus vivant), d'où la nécessité d'utiliser des stabilisants qui peuvent être des sources de contamination et de respecter la chaîne de froid pour leur conservation
- leur instabilité génétique qui expose le patient aux risques de réversion de la virulence et conduire à les déconseiller chez certains sujets à risque telles que les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées chez lesquels ils pourraient entraîner des maladies graves

### III. L'épidémiologie

La rougeole, les oreillons et la rubéole constituent le triangle de maladies virales infantiles qui peuvent théoriquement être éradiquées par la vaccination. En effet, l'incidence de ces infections a considérablement baissé depuis l'introduction des vaccins et la vaccination a complètement changé l'épidémiologie de certains pays. Toutefois, ces maladies ont pu faire leur retour avec une recrudescence saisonnière (fin hiver début printemps) dans beaucoup de pays depuis quelques années à commencer par des épidémies remarquables de rougeole en 2008.

Étant donné que le réservoir viral est exclusivement humain, et la transmission est directement aérienne, les virus se propagent avec une vitesse plus ou moins importante en fonction de la durée et de la fréquence du contact entre patient et individu sain. L'incidence des maladies varie en fonction de l'âge et de la zone géographique. Dans les pays tropicaux, les infections surviennent à un âge plus précoce, et avec des variations régionales importantes. La propagation est ralentie dans les pays industrialisés où il y a des bonnes conditions socioéconomiques, la promiscuité est ainsi limitée. Dans les pays où il n'y a pas de politique de vaccination contre ces maladies, ce rythme est accéléré. Ces maladies peuvent laisser des conséquences redoutables, et causer de nombreux décès des jeunes enfants en particulier dans le cas de la rougeole. Il existe actuellement des moyens de diagnostics efficaces. Il est donc nécessaire de bien diagnostiquer les cas, de savoir reconnaître les personnes immunisées d'où la nécessité d'outils diagnostique fiables.

#### A. Les marqueurs biologiques de la rougeole, des oreillons et de la rubéole

L'aspect clinique ajouté à la notion de contact suffit le plus souvent à porter un diagnostic des formes classiques de la rougeole et les oreillons. Pour la rougeole, le diagnostic différentiel avec d'autres exanthèmes peut être établi dû à des caractères particuliers de l'éruption cutanée. Pour des oreillons, le diagnostic se base sur la parotidite et/ou le syndrome méningé. Cependant, la clinique ne permet pas toujours le diagnostic d'infection rubéoleuse puisque les signes sont extrêmement douteux pour toutes ses formes. C'est la raison pour laquelle son diagnostic de certitude doit être confirmé au laboratoire. Les examens biologiques seront aussi réalisés en cas de formes atypiques ou dans le cadre des études épidémiologiques où le diagnostic biologique s'avère indispensable.

En fonction du contexte clinique ou de la gravité des symptômes, le diagnostic biologique fait appel à :

❖ L'approche directe qui permet de détecter la présence du virus ou de ses composants, donc la mise en évidence des ARN et des Ag viraux dans les produits biologiques. Elle repose sur la culture virale, le diagnostic rapide et la biologie moléculaire. Parmi ces méthodes, la biologie moléculaire est la plus utilisée parce qu'étant très sensible, elle peut déceler la présence virale même au cas où la culture virale est impossible, ou dans certains liquides biologiques tels que LCR, liquide amniotique (LA), liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), *etc.*

❖ L'approche indirecte ou la sérologie virale qui est basée sur l'apparition des AC antiviraux ou la modification significative du taux d'AC dans le sang. Une infection aiguë ou récente pourra être mise en évidence par la présence d'IgM spécifiques sur un premier prélèvement ou sur l'élévation d'au moins quatre fois du titre des IgG sur deux prélèvements espacés de dix à vingt jours, en absence de vaccination dans les deux mois précédant le prélèvement [63].

#### 1. Le diagnostic direct ou la recherche des virus

##### a) La culture virale

La culture cellulaire est une étape indispensable pour accéder à la mise au point des vaccins. Elle permet d'analyser les gènes viraux et de caractériser les souches malgré la difficulté et la lenteur de l'isolement du virus. Etant donné que ce sont des parasites intracellulaires obligatoirement, les virus sont très fragiles dans le milieu extérieur, donc parfois extrêmement difficilement à cultiver *in vitro*. De plus, l'effet cytopathogène (ECP), qui correspond aux lésions observables au microscope optique est très discret et tardif [1]. Même si c'est un élément évocateur du virus, le résultat final se montre parfois assez décevant. Ce sont les raisons pour lesquelles cette méthode longue et coûteuse est toujours réservée à des laboratoires très spécialisés. Cette technique n'est donc pas utilisée en diagnostic de routine.

Lors que la culture est réalisée, elle nécessite un prélèvement qui peut se faire au cours de la phase prodrome ou d'état à partir des sécrétions respiratoires, de la salive, des urines, du LCR dans les formes méningées, *etc.* [4]. Le virus est cultivé sur les cellules eucaryotes entretenues au laboratoire. Il n'existe pas un type de culture polyvalent permettant la pousse de tous les virus. Le virus morbillieux demande un milieu très spécifique, des cellules de rein humain, d'amnios humain, ou de rein de

singe [1], ceux des oreillons et de la rubéole se développent dans les cellules humaines ou animales d'origines diverses.

b) Le diagnostic direct rapide ou méthode d'immunocytodiagnostic

L'immuno-cytodiagnostic viral passe par la culture du virus mais donne un résultat plus rapide car il consiste à utiliser des Ac dirigés contre les protéines virales. Ces Ac sont souvent marqués par un fluorochrome pour détecter le matériel viral dans le cytoplasme ou le noyau. Le virus est généralement recherché à partir des prélèvements riches en matériel viral tels que des sécrétions muqueuses, du sang, de l'urine ou de la biopsie. Les cellules infectées vont présenter une fluorescence spécifique que l'on peut visualiser à l'aide d'un microscope optique. Les syncytia de famille *Paramyxoviridae* sont lents à se constituer alors que le virus de la rubéole donne des cassures chromosomiques et un ralentissement des mitoses [1].

c) La biologie moléculaire

La méthode de transcription inverse suivie de réaction de polymérisation en chaîne (RT-PCR) consiste à amplifier les gènes viraux permettant de déterminer la quantité de l'ARN viral au départ dans le prélèvement et de le séquencer. En plus de la détection du génome viral, les méthodes de biologie moléculaire qui permettent le génotypage des virus, s'avèrent très utiles dans le cas d'une épidémie parce que cela permet de suivre son évolution. On peut ainsi déterminer l'origine géographique des souches virales, ce qui est indispensable pour comprendre la diffusion du virus dans les foyers infectieux [4]. En utilisant la RT-PCR, on peut repérer :

- le virus de la rougeole dans le LCR, les lymphocytes, le sang, les prélèvements respiratoires, la salive, les urines quelques jours avant le début jusqu'à douze jours après l'éruption. On analyse et amplifie le gène N et H
- le virus des oreillons dans le LCR, les prélèvements de salive ou de gorge, les urines sept jours avant jusqu'à neuf jours après l'apparition des symptômes. C'est la raison pour laquelle cette technique qui est très sensible et spécifique est uniquement applicable pendant la phase aiguë [84]. Le gène SH est analysé pour déterminer les différents phénotypes [84].
- le virus de la rubéole dans le LA, le sérum, le LCR du nouveau-né, ce qui permet de déceler un éventuel syndrome congénital. Le gène E1 du virus va être analysé puis amplifié.

## 2. Le diagnostic indirect

Il s'agit ici de caractériser les Ac spécifiques éventuellement présents dans le sérum ou dans la salive du sujet. La sérologie est pratiquée comme un diagnostic de référence [1]. Pour détecter ces Ac spécifiques, plusieurs techniques peuvent être appliquées telles qu'une inhibition de l'hémagglutination, une fixation du complément, etc. La technique la plus utilisée est le test ELISA [4].

La technique la plus appropriée est le test ELISA sur le sérum. Cependant, ce test n'est interprétable que si la personne n'a pas été récemment vaccinée. Les Ac les plus dosés sont les IgM et IgG. Il faut savoir que le titre d'Ac n'est pas interprétable isolément, il n'a pas de valeur diagnostique sans le contexte clinique. Il n'y a pas de norme en cette matière, ce n'est pas une constante biologique.

### a) La rougeole

À partir d'un prélèvement sanguin, le diagnostic repose sur :

- La présence des anticorps IgM dès les premiers jours de l'éruption et sa persistance jusqu'à environ deux mois plus tard [4]. Toutefois, si le prélèvement est réalisé dans les trois premiers jours de la phase d'état, il est possible d'avoir un test négatif, ce qui ne fait absolument pas éliminer le diagnostic [88]. Un second prélèvement environ huit jours plus tard est recommandé pour observer l'apparition des Ac.
- L'élévation franche des IgG sur deux prélèvements espacés de dix jours. Les IgG peuvent apparaître à peu près en même temps que les IgM, ensuite elles vont persister longtemps après l'infection [88]. La recherche est importante pour détecter une séroconversion ou une immunité ancienne. Dans le cadre de PESS, la synthèse des IgG au niveau du LCR permet d'affirmer le diagnostic. Un rapport des Ac anti-rougeole sérum/LCR  $< 40$  objective une synthèse intrathécale des Ac anti-rougeole [1]. L'avidité ou la force de liaison entre les Ag multivalents et les anticorps IgG spécifiques qui y correspondent a également été développée pour ce diagnostic [88].

Une autre alternative de la sérologie pour détecter les IgM est la salive. Il existe un kit pour ce genre de prélèvement. Ce kit est disponible auprès des Agences Régionales de Santé (ARS). En dehors de l'hôpital, à partir du troisième jour de l'éruption, l'utilisation du prélèvement salivaire est même recommandée. Si le médecin ne dispose pas de kit de prélèvement, il peut faire la demande au médecin inspecteur

de la santé publique. Le prélèvement salivaire est non invasif, l'échantillon est recueilli à l'aide d'un écouvillon en mousse dans la muqueuse buccale. Compte tenu de la présentation de la maladie, on peut utiliser cette méthode même chez les jeunes enfants car elle n'est pas douloureuse [79]. De plus, cette méthode est très fiable pour déceler les ARN viraux. La détection de l'ARN viral est plus efficace que la détection des IgM spécifiques lorsque le recueil de salive est effectué dans les premiers jours de l'éruption [4] [79]. En utilisant une technique immuno-enzymatique, des IgM salivaires sont capturées donc détectées par l'ELISA.

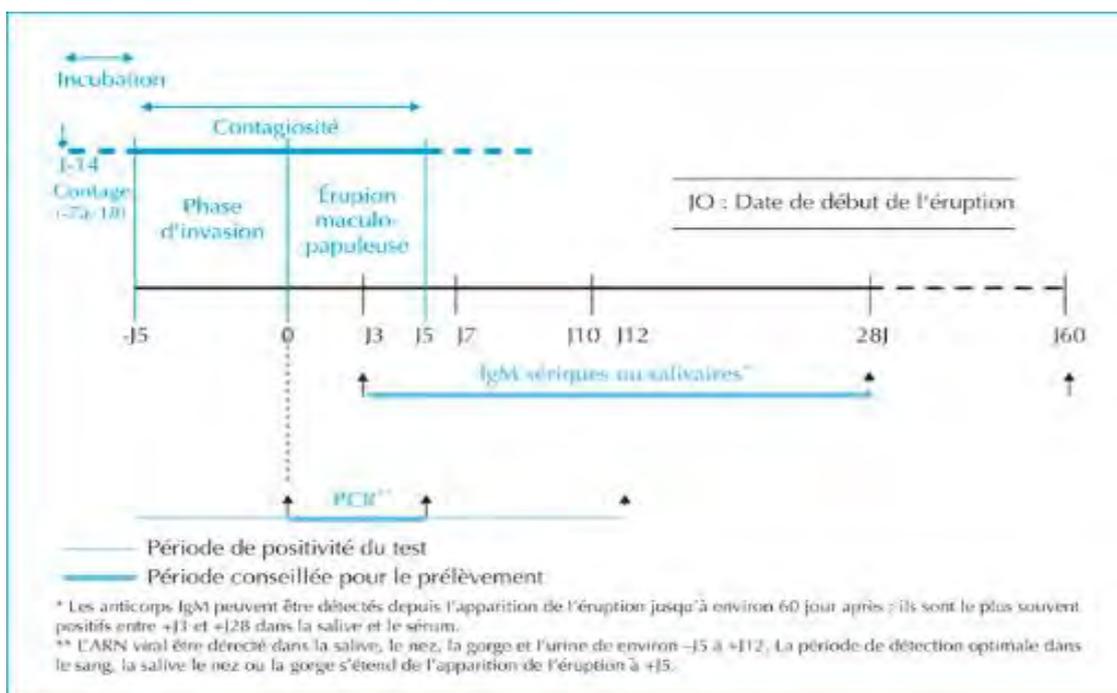


Figure 19 : Période de positivité des examens biologiques [77]

## b) Les oreillons

Les Ac neutralisants sont supposés être essentiels pour la protection contre l'infection du virus des oreillons. Les IgM sont identifiés dans le sérum ou le plasma obtenu lors de la phase aiguë. Elles sont détectables quelques jours après l'apparition des premiers symptômes et atteignent un pic vers le septième jour. Leur persistance dure environ quelques mois. Elles apparaissent entre le premier et le troisième jour de la parotidite et sont toujours présentes dès le premier jour de la méningite [1] [85]. Cependant, elles peuvent être absentes ou retardées s'il s'agit d'une nouvelle infection par un virus ourlien d'un sérotype différent (ou après une vaccination) [78] [84], ce qui ne mène pas à une bonne interprétation des résultats. Dans ces cas, le dépistage des IgG en phase aiguë et en phase de convalescence et leur titrage ou d'autres tests supplémentaires peuvent être utilisés pour confirmer le diagnostic. Les IgG

apparaissent quelques jours plus tard après les IgM. La présence d'IgG spécifiques aux oreillons n'est pas nécessairement un indice de la présence d'Ac neutralisants [86] et, par le fait même, d'immunité. Toutefois, les IgG en absence d'IgM montrent que le sujet a déjà été infecté par le virus des oreillons.

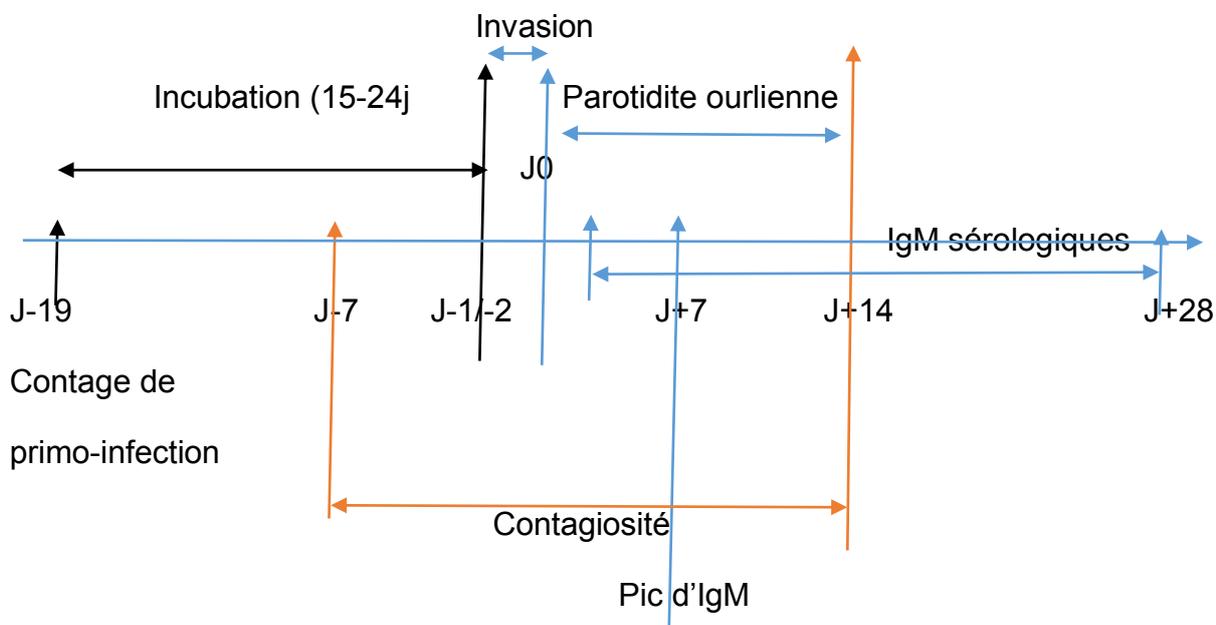


Figure 20 : Période de positivité des oreillons

### c) La rubéole

Compte tenu de la gravité de la rubéole pendant la grossesse, le recours au diagnostic biologique est surtout demandé lors du dépistage prénatal, chez la femme enceinte et chez les nouveaux nés où un syndrome congénital est suspecté. Il faut examiner simultanément deux sérums, précoce et tardif (trois semaines à un mois après le contage) au même laboratoire. La chronologie des prélèvements sériques est liée à l'évolution du taux des Ac spécifiques au cours de cette infection. Un titre d'Ac élevé et stable à l'examen des deux sérums ne permet pas d'éliminer une infection rubéolique actuelle s'il y a eu quelque retard au prélèvement du premier sérum.

Les Ac totaux apparaissent avec l'éruption, soit environ seize jours après le contage et s'élèvent rapidement jusqu'à un titre maximal. Un délai de trois jours jusqu'à plusieurs semaines peut exister entre l'apparition et le titre maximal des Ac. Ce délai est propre à chaque personne. La décroissance des Ac totaux se produit très progressivement jusqu'à un titre résiduel stable. Une recherche d'IgA peut être pratiquée dans des laboratoires spécialisés afin de différencier les primo-infections des réinfections. L'absence d'anticorps d'IgA permet d'exclure une primo-infection récente parce que c'est une apparition concomitante des IgM. Malgré le caractère transitoire,

les IgA persistent un peu plus longtemps c'est-à-dire plus de deux mois après éruption. Cette durée n'est pas fixe, cela peut être plus ou moins long selon les individus.

La fugacité des IgM est à la base de la recherche pour signaler une primo-infection. Cependant, les IgM ne permettent pas de distinguer chez une femme enceinte une infection primaire inapparente, dangereuse pour le fœtus et une réinfection sans danger *a priori*. Par ailleurs, les IgM rubéoleuses détectées à la naissance peuvent être le témoin de la fabrication des anticorps par le fœtus parce qu'étant donné que ce sont de grosses molécules, les IgM maternels ne peuvent traverser le placenta. C'est donc le signe de l'infection *in utero*, une rubéole congénitale qui pouvait déjà s'installer chez le nouveau-né. Les IgM du nouveau-né peuvent persister plusieurs mois [1] [38] [91]. Dans ces cas, il faudra renouveler les examens et renforcer les surveillances.

Les IgG peuvent apparaître quelques jours après les signes cliniques, jusqu'à trois semaines après le contagion. Les IgG spécifiques peuvent donc apparaître à peu près en même temps que les IgM. Le taux d'IgG atteint un plateau en un à deux mois. Ces IgG permettent de déterminer le statut immunitaire.

Pour dater une infection rubéoleuse chez la femme enceinte, on doit mesurer l'avidité des IgG [91]. Une faible avidité est évocatrice d'une infection aiguë et récente (inférieure à un mois), contrairement à une forte avidité [90] [91]. Elle présente une réinfection ou une infection ancienne (supérieure à deux mois).

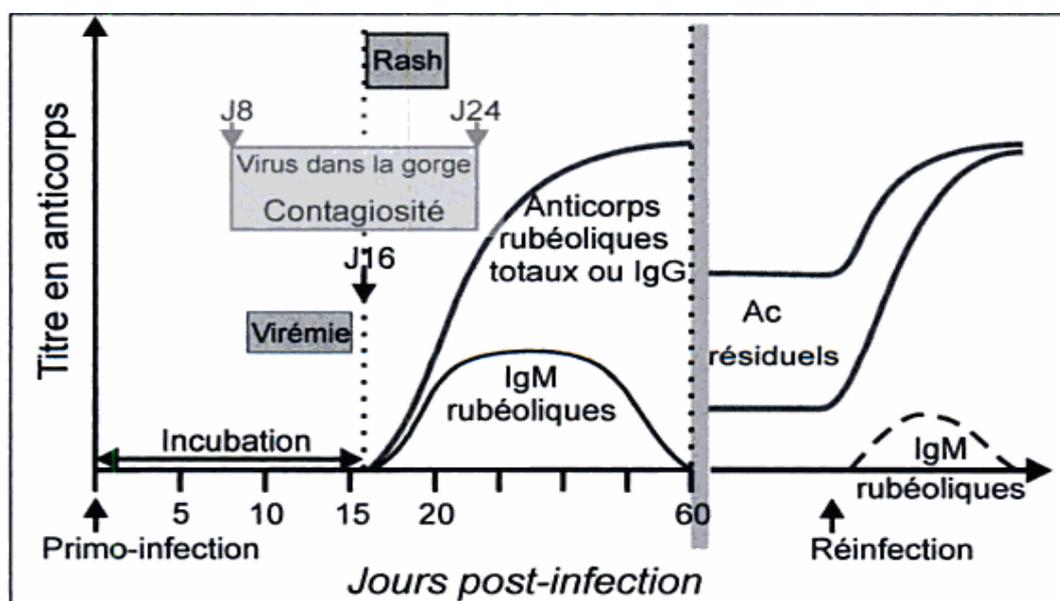


Figure 21 : Cinétique des anticorps rubéoleuse au cours de l'infection primaire et de la réinfection [1]

d) Le cas particulier : dépister la rubéole chez la femme enceinte et conduite à tenir

La recherche d'Ac contre le virus de la rubéole dans le sang est essentielle chez les femmes en âge de procréer. Les IgG et les IgM spécifiques sont recherchées conjointement lorsqu'il y a un contage datant de plus de 15 jours ou des signes évocateurs d'une infection rubéolique. En cas de contamination du fœtus par la rubéole, il peut éventuellement avoir recours à un avortement. Si une femme n'a jamais été vaccinée ou infectée par le virus avant la première grossesse, elle sera en surveillance rapprochée pendant toute sa grossesse.

En général, un diagnostic est effectué au début de la grossesse pour déterminer le statut immunitaire de la femme enceinte, il y a deux prélèvements sanguins successifs, à quinze jours d'intervalles dans le même laboratoire. Les résultats sérologiques sont à interpréter avec prudence :

- Si le taux d'Ac a augmenté significativement entre les deux sérums, la femme développe soit une primo-infection menaçante pour l'embryon, soit une réinfection sans danger après une rubéole ancienne.
- Si les taux sont faibles, l'immunité est ancienne. Il n'y a alors aucun risque pour le fœtus ou le bébé à naître.
- Si les taux sont négatifs, la future mère n'a jamais contractée la rubéole. Mais on ne peut pas la vacciner puisque le vaccin est contre-indiqué chez la femme enceinte. Néanmoins, la vaccination chez cette personne est impérative après l'accouchement, avant la sortie de maternité.

Chez les femmes enceintes séronégatives, il est fortement conseillé d'éviter toute contamination qui pourrait se produire dans les milieux exposés tel qu'un milieu médical ou les crèches [89] et un contrôle sera réalisé à la vingtième semaine d'aménorrhée.

L'infection primaire au cours de la grossesse a un impact très important sur le développement fœtal comme nous avons vu dans le chapitre précédent. Un diagnostic anténatal d'atteinte fœtale peut être envisagé si la rubéole maternelle a eu lieu avant la dix-huitième semaine d'aménorrhée. Une interruption thérapeutique peut être proposée si la rubéole a été contractée dans les douze premières semaines de la grossesse. Au cas où il y aura une séroconversion, il faudra affirmer l'infection rubéoleuse primaire en recherchant d'IgM spécifiques. Il semble qu'après

augmentation de leur titre, ces IgM diminuent environ de moitié toutes les trois semaines. En conséquence, un titre stable d'IgM spécifiques sur deux prélèvements successifs effectués à environ un mois d'intervalle permet quasiment d'exclure une primo-infection récente.

Chaque laboratoire possède une technique dont le taux de détection d'Ac peut beaucoup varier. Il est toujours possible que, dans le premier sérum testé, des Ac soient présents à un taux inférieur au seuil de la technique utilisée. Dans ces conditions, une apparente séroconversion ne reflète en fait qu'une augmentation du taux des Ac pouvant correspondre à une réinfection dont les risques pour le fœtus sont quasi nuls [89]. En cas de doute, d'autres tests complémentaires sont réalisés sur ces échantillons dans les laboratoires spécialisés.

La maturation des IgG rubéoliques au cours de l'infection est souvent très rapide et de ce fait, si un indice d'avidité faible est un bon signe de primo-infection récente, un indice plus élevé est souvent d'interprétation difficile. Dans la réinfection, on ne trouve principalement les IgG anti-rubéoliques, les IgM peuvent parfois être présents.

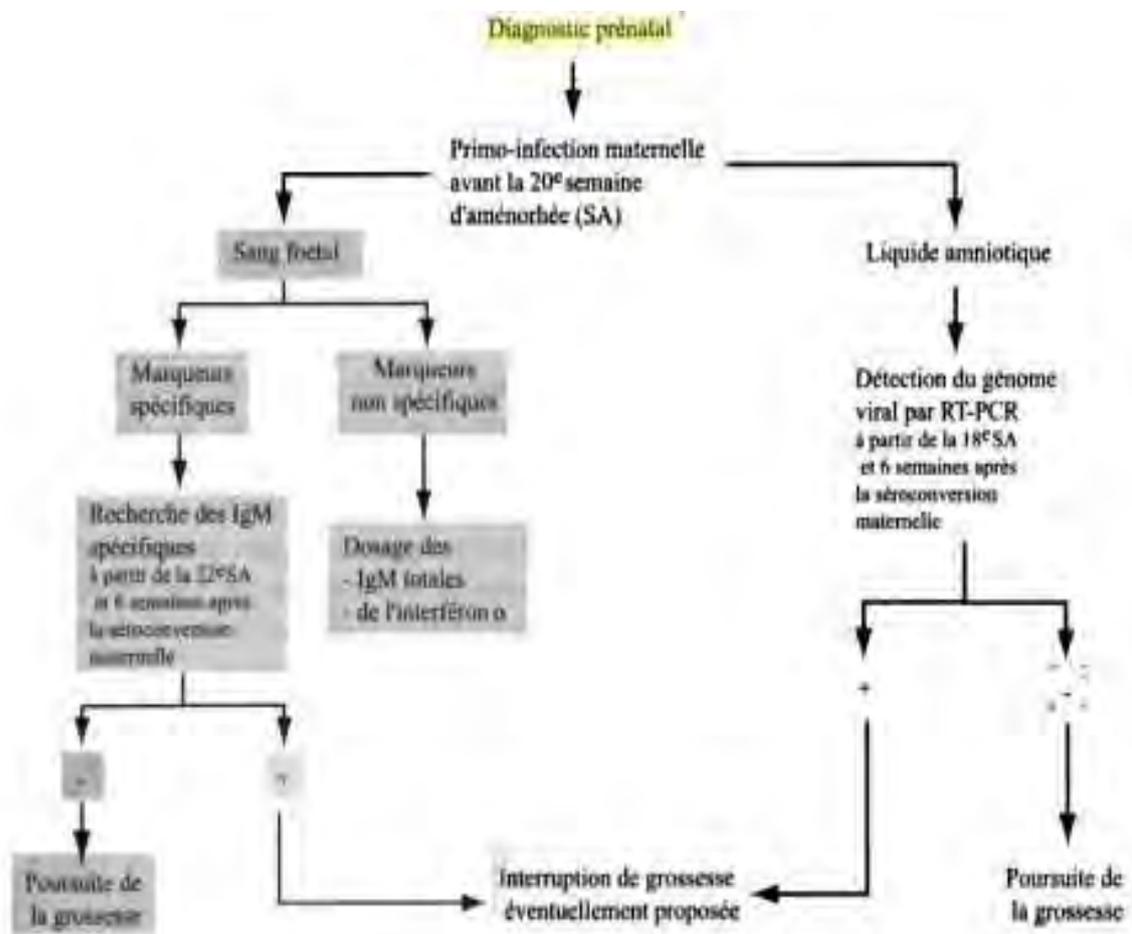


Figure 22 : Stratégie du diagnostic prénatal de la rubéole [7]

## B. En France

### 1. La rougeole

La rougeole est une maladie cosmopolite. Connue comme une maladie infantile dont la cible est le plus souvent le nourrisson, la rougeole reste jusqu'à ce jour l'une des infections les plus contagieuses dans le monde entier. Au sein de la population non vaccinée, la maladie survient et circule d'abord chez les enfants en âge scolaire puis s'étend au reste de la population. À l'inverse de cette tendance, dans la population vaccinée, ce sont les adolescents qui sont les plus touchés, la maladie s'étend ensuite aux plus jeunes. Cette maladie semble se répandre plus efficacement chez les adolescents que les nourrissons. Le phénomène semble expliqué par le fait que le virus est présent dans les sécrétions naso-pharyngées dès la fin de l'incubation jusqu'au cinquième jour après le début de l'éruption et se transmet par les gouttelettes de sécrétion respiratoires.

Avant la mise en œuvre d'une vaccination de routine des nourrissons contre la rougeole, plus de 500000 cas survenaient en moyenne chaque année [92]. Jusqu'à 2006 cette maladie faisait encore partie des maladies les plus surveillées par le réseau Sentinelles. C'est un réseau composant des médecins généralistes libéraux, volontaires, répartis sur tout le territoire français qui constituent un véritable système de surveillance car ils assurent le recueil continu des informations. Ceci permet de suivre et/ou prévenir la distribution en temps réel de données épidémiologiques à l'échelle nationale. De 1986 à 2008, le réseau Sentinelles a assuré la déclaration hebdomadaire es cas de rougeole diagnostiqués cliniquement, sur la base d'une éruption maculo-papuleuse généralisée d'une durée plus de trois jours et associée à un des signes suivants : une forte fièvre, un coryza, une toux, une conjonctivite, le signe de Koplik.

Le vaccin contre la rougeole a été introduit dans le calendrier français en 1983 pour tous les enfants en bas âge. Suite à des campagnes de promotion de la vaccination, la couverture vaccinale à l'âge de deux ans a progressé régulièrement. L'incidence de cette maladie a été fortement diminuée. Cependant, une stagnation est constatée depuis la fin des années quatre-vingt-dix aux alentours de 85% avec d'importantes disparités régionales [92]. La rougeole étant devenue plus rare, les estimations de l'incidence sont devenues moins précises. Les complications sont suivies par le réseau national de la santé publique (réseau Renaroug pour les encéphalites et les PESS) et la létalité par l'INSERM [92]. Alors qu'une bonne

couverture vaccinale a permis le retrait de la rougeole de la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO) en 1986, cette maladie y est à nouveau inscrite en 2005. C'était le témoin d'une résurgence de l'infection. Pour lutter contre ce phénomène, la France a renforcé son système de surveillance avec la confirmation biologique des cas.

Grâce à la DO, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a pu suivre l'évolution des épidémies apparue. Les données montrent des vagues épidémiques depuis la fin de 2008 s'intensifiant année après année [94]. Une accélération a été observée en 2010 et un pic phénoménal a été constaté en 2011. Depuis 2008 jusqu'en 2014, en France, on comptait plus de 23300 cas dont près de 1500 ayant présenté une pneumopathie grave, 34 une complication neurologique (31 encéphalites, 1 myélite, 2 Guillain-Barré) et 10 étant décédés [94]. On remarque que l'épidémie commençait effectivement en octobre 2008 avec 604 cas déclarés. Le rythme de cette épidémie s'est rapidement accéléré avec 1547 cas en 2009 [93] [95], 5075 cas en 2010 [93] [95] pour avoir atteint 14969 individus dans l'année 2011.

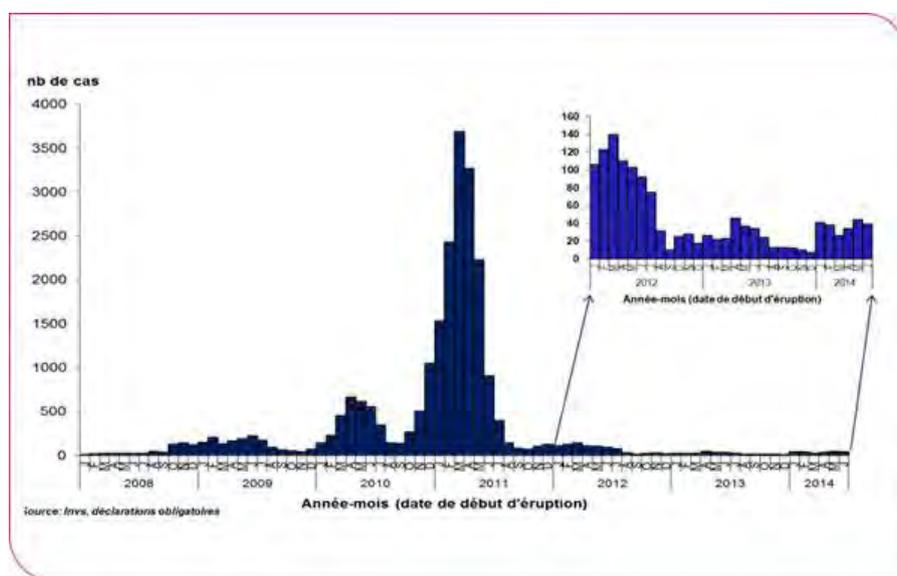


Figure 23 : Cas de rougeole par mois - Déclarations obligatoires, France, Janvier 2008 – juin 2014 [94]

On observe nettement une distribution saisonnière de la maladie. Le pic infectieux se situe toujours en fin d'hiver et début de printemps : 659 cas sont déclarés en avril 2010, 3642 cas en mars 2011. Depuis ce mois de mars, il semble qu'il y a une décroissance du nombre des cas atteints. En effet, les nombres de cas signalés en 2012, 2013 sont respectivement 859, et 259 [94]. Les données obtenues au centre national de référence (CNR) en 2012 sont en concordance avec les observations faites

par l'InVS sur le recueil des DO de rougeole. Ceci a confirmé une diminution de 3/4 du nombre des échantillons reçus au CNR, passant de 3105 en 2011 à 709 en 2012, et également une baisse des échantillons positifs par biologie moléculaire, passant de 64 % en 2011 à 22,8 % en 2012 [94].

Toutefois, le seul moyen efficace pour interrompre la circulation virale et éventuellement éviter une épidémie est la vaccination d'au moins 95% de la population. La vérification du statut vaccinal et sa mise à jour avec les doses de vaccin pour toute personne âgée à partir d'un an restent donc impératives [94], ce qui permettrait de protéger les populations les plus vulnérables (les enfants de moins d'un an, les femmes enceintes, les immunodéprimés, etc.). La vague de grande ampleur de rougeole qui sévit en France depuis 2008, est liée à une couverture vaccinale insuffisante. Toutes les régions du territoire français ont été plus ou moins touchées par une épidémie en 2009 particulièrement dans le Sud de la France. La région Midi-Pyrénées semblait être aussi une des régions qui avaient une diffusion active du virus.

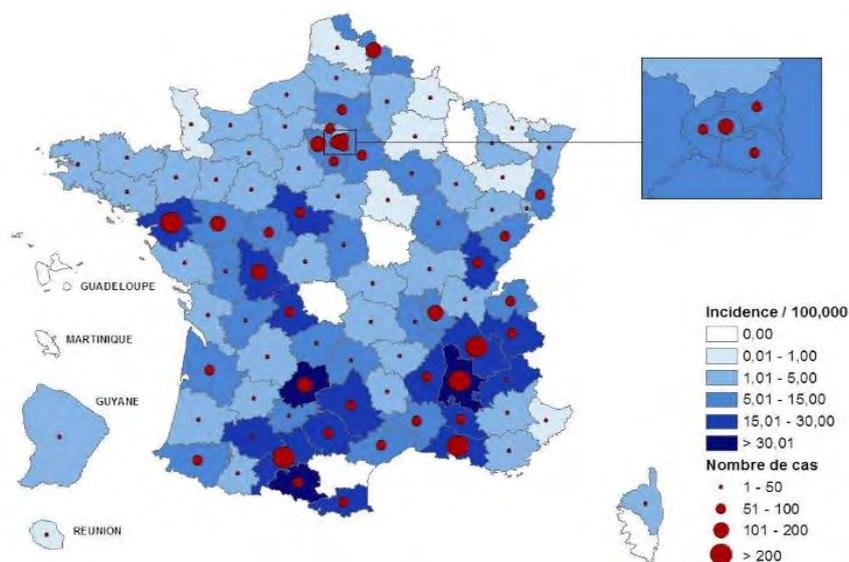


Figure 24 : Le nombre de cas survenus et taux d'incidence par départements en 2010 [95]

Le nombre de cas de rougeole dans le Sud a été corrélé au taux de vaccination enregistré à l'époque. Ce taux était assez faible (ne dépassant pas 75%) dans les régions concernées, ce qui était très favorable à la formation d'un réservoir de sujets réceptifs à la maladie. Une source potentielle des foyers épidémiques actifs a ainsi été constituée dans notre région. Néanmoins, depuis 2013, les données collectées montrent qu'il y a une incidence décroissante du nombre de cas notifiés dans tout le pays. Une délocalisation a été observée comme le montre la carte ci-dessous.

L'incidence la plus forte est à ce jour localisée dans le Nord. Ceci pourrait être la traduction d'un rattrapage vaccinal, donc une amélioration de la couverture vaccinale.

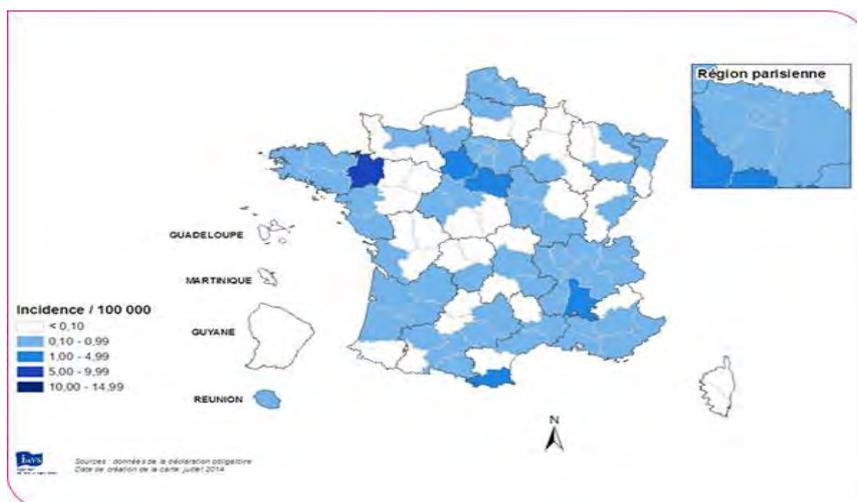


Figure 25 : Carte montrant la disparité Nord/Sud de la rougeole 2013-2014 [94]

Les dernières publications de l'InVS (222 cas notifiés) seraient peu en faveur d'une prochaine reprise importante de l'épidémie. Toutefois, une sous-estimation de la situation réelle pourrait conduire à une pandémie voire une autre épidémie. Ces éléments incitent tout le monde à redoubler les vigilances parce qu'il existe toujours une communauté d'enfants et d'adolescents insuffisamment vaccinés qui sont propices à la survenue des foyers épidémiques. Depuis 2008, il y a un déplacement de l'âge de la maladie vers les enfants de moins d'un an, les adolescents et les jeunes adultes. Une évolution s'est donc progressivement déroulée dans la distribution des cas en fonction de l'âge :

- ❖ Les enfants de moins d'un an : en 2010 les cas chez les nourrissons de moins d'un an représentent 8,3% des cas dont 57% avaient moins de neuf mois (tranche d'âge qui ne sont plus protégés par les anticorps maternels mais trop jeunes pour être vaccinés).

- ❖ Due à la vaccination, il y avait une décroissance de la circulation du virus. Les enfants qui n'étaient pas vaccinés atteignent un âge plus avancé sans rencontrer la maladie. C'est la raison pour laquelle plus de moitié des cas atteints avaient 15 ans voire plus. À ces âges, les complications de la maladie telles que les pneumopathies et les encéphalites étaient plus fréquentes et plus graves. Des données préliminaires d'une enquête séro-épidémiologique menée par l'InVS de septembre 2009 à juin 2010 montrent que plus d'un million de jeunes adolescents et adultes résidant en France métropolitaine ne sont pas immunisés vis-à-vis de la rougeole.

En parallèle du déplacement de l'âge de la rougeole vers des âges plus élevés, les complications observées chez ces personnes sont aussi en forte augmentation pendant les années 2010 et 2011. Cela a été la principale cause du nombre d'hospitalisation, voire de décès.

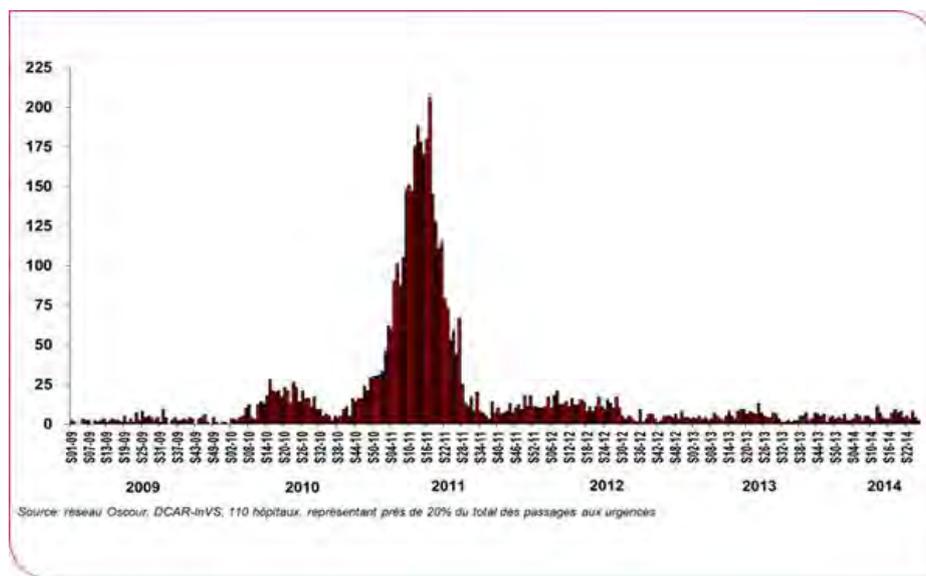


Figure 26 : Nombre de passages hebdomadaires aux urgences pour rougeole - France métropolitaine du 01/01/2009 au 30/06/2014 [94]

Le nombre d'hospitalisations élevé peut avoir comme conséquence d'augmenter le risque de rougeoles nosocomiales. En effet, depuis le début de l'épidémie, les 3/4 des cas nosocomiaux déclarés se trouvaient aux urgences, en services de médecine et pédiatrie. Ceci était en partie expliqué par les caractéristiques du virus et sa contagiosité. Il est donc nécessaire dans l'urgence de mettre en place la prévention en milieu de soin et de développer la vaccination des professionnels de santé [123].

## 2. Les oreillons

Les médecins traitants ne sont pas forcément familiarisés avec les oreillons en raison du succès des programmes de vaccination entrepris au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle. C'est la raison pour laquelle sans les signes cliniques évocateurs, son diagnostic semble difficile. De plus, un cas infecté sur trois est asymptomatique. Toutefois, plusieurs éclosions de la maladie ont eu lieu au cours des dernières années. Le contagion est souvent associé à la vie en collectivité : crèche, école, etc. En 2012, une épidémie d'oreillons dans le Sud-Ouest de la France a été rapportée dans un groupe de jeunes soldats [98]. Pendant cette épidémie, il n'y a pas eu de complications neurologiques.

Les oreillons se transmettent par voie aérienne ou par contact direct avec la salive. Ils évoluent sur un mode endémique, avec une poussée épidémique entre janvier et mai, atteignant les collectivités d'enfants ou d'adultes jeunes. Avant la mise en place de la vaccination, la maladie touchait les enfants entre 4 et 6 ans, 15% des cas survenant après la puberté [7].

Depuis la recommandation de la vaccination, l'infection devient plus grave. Contrairement aux idées reçues, la vaccination ne rend pas les gens malades. Elle a contribué à une nette diminution de l'incidence des oreillons en France. Cette incidence est passée de 476000 de cas par an en 1986 à quelques milliers ces dernières années. Le taux d'incidence annuelle était estimée 859 cas pour 100000 habitants en 1986. Ce taux a passé à 9 cas pour 100000 en 2011 [51] [97].

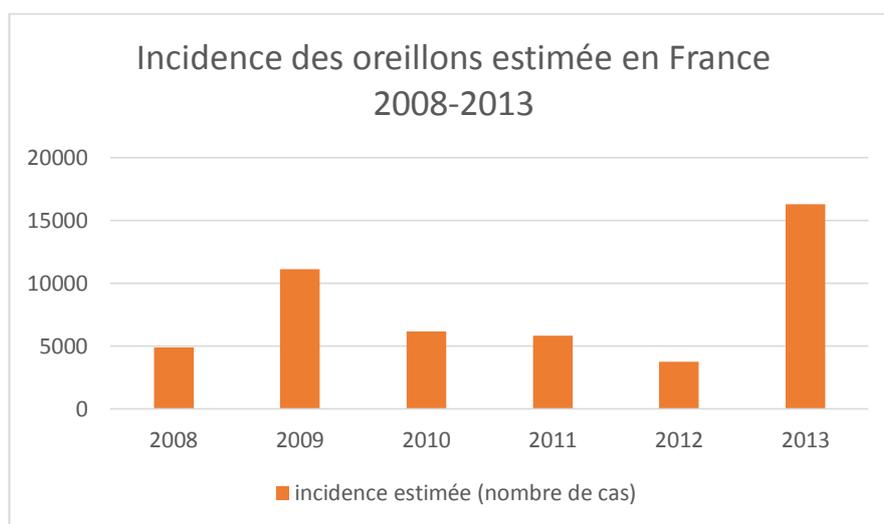


Figure 27 : Nombre de cas d'oreillons déclaré en France depuis 2008 (les données du réseau Sentinelles)

La gravité de l'infection dépend de l'âge auquel survient l'infection. Le point critique est l'insuffisance de la couverture vaccinale. Tout comme la rougeole, une insuffisance de couverture vaccinale favorise la survenue de l'infection plus fréquente au-delà de la puberté. L'âge médian est plus tardif. Les données de l'enquête de séroprévalence confirment cette tendance. L'âge estimé était 16 ans et demi en 2011. En 2009, 2010, les cas de plus de 20 ans étaient majoritaires. En 2011, pour 100 000 habitants, il y avait de 9 à 26 cas chez les enfants de 0 à 14 ans, 11 cas chez les jeunes adultes de 15 à 24 ans [51] [97]. Les complications des oreillons (méningite, surdité, orchite...) à ces âges sont souvent très redoutables et inquiétantes. Le nombre d'hospitalisations pour cause d'oreillons est passé de 75 en 2004 à 111 en 2010 et 37% des cas avaient plus de 30 ans [97].

Incidence des oreillons et des méningites ourliennes en France, 1983-2009

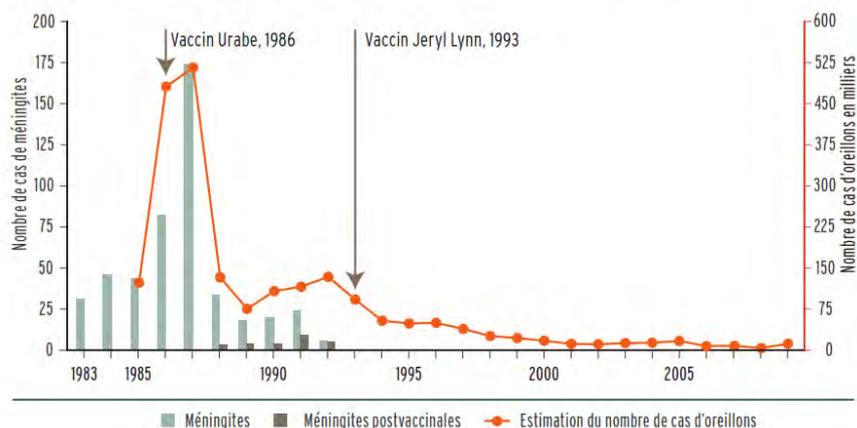


Figure 28 : Evolution de l'incidence des oreillons et des méningites ourliennes [96]

Il existe une disparité entre le Nord et le Sud envers cette maladie. Dans le Nord, les groupes de séronégatifs sont plus importants chez les personnes de 10 à 30 ans, alors que dans le Sud, ces séronégatifs sont prédominants chez les 6 à 19 ans. Ces données reflètent bien la situation de la France, dont la couverture vaccinale est insuffisante vis-à-vis de la vaccination ROR.

### 3. La rubéole

La rubéole est une infection moins contagieuse que la rougeole, qui sévit de façon endémique en France. Elle est entrecoupée par des épidémies d'intensité renforcées tous les six à neuf ans. Elle se manifeste selon des schémas saisonniers.

La rubéole qui se déclare chez les adolescents et adultes présente une symptomatologie plus sévère que chez les enfants. Une enquête de séroprévalence réalisée en 2009-2010 en France métropolitaine a permis d'estimer à 4% le taux de femmes de 20-29 ans réceptives contre 13% chez les hommes du même âge [100]. Ceci pourrait refléter l'impact du rattrapage vaccinal sélectif pratiqué dans les années 1980. Pour les autres tranches d'âge, les différences significatives n'étaient pas constatées entre les hommes et les femmes.

Les enfants voire les adultes non vaccinés constituent un risque majeur pour les femmes enceintes en raison du risque de malformations congénitales. Les campagnes de vaccination recommandent d'immuniser les jeunes enfants des deux sexes et les femmes en âge de procréer dans le but d'interrompre la circulation du virus sauvage. Ceci permet donc de réduire le risque d'exposition au virus et de protéger ainsi les femmes enceintes. En dépit de ces campagnes, des épidémies sont encore signalées dans les collectivités d'adultes, entre autre, chez la femme enceinte

chaque année. En effet, les femmes en âge de procréer sont encore très nombreuses à ne pas avoir eu d'anticorps anti-rubéoleux avant leur première grossesse. Elles sont donc susceptibles de développer une primo-infection.

En France, seules les infections rubéoleuses durant la grossesse et les rubéoles congénitales sont référencées par le Renarub, un réseau d'informations provenant des laboratoires d'analyse de biologie médicale privés et publics qui recherchent les anticorps spécifiques anti-rubéole. Il a été mis en place en 1976 par le laboratoire national de la santé et coordonné depuis 1993 par l'InVS. Chaque trimestre, ces laboratoires sont sollicités pour dénombrer les cas de femmes enceintes ayant des IgM spécifiques et les cas de nouveau-nés avec un diagnostic d'infection congénitale. Les données collectées par ce réseau montrent que les infections diagnostiquées en cours de grossesse sont en baisse depuis 2000. En 2009, sept cas d'infections rubéoleuses maternelles certaines et probables ont été recensés en France métropolitaine, et aucun dans les DROM-COM. Le ratio infections maternelles/nombre de naissances vivantes (NV) est inférieur à 1/100000, donc moins de dix cas par an depuis 2006. Néanmoins, ce ratio a été de 1, 64/100000 en 2012 avec 13 cas rapportés dont aucune malformation congénitale. C'était le ratio le plus élevé pendant les cinq dernières années. Ce chiffre évoque une persistance du virus en France, ce qui n'est pas du tout conforme à l'objectif d'élimination des virus rougeole, oreillons, rubéole repoussé à 2015 que la France s'est engagée auprès de l'OMS.

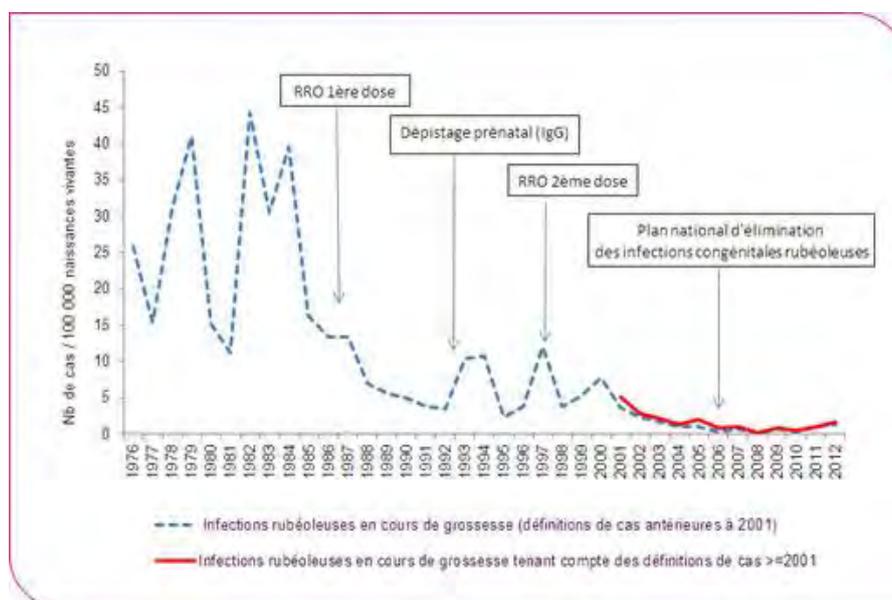


Figure 29 : Evolution du ratio infections rubéoleuses chez les femmes enceintes sur naissances vivantes – France métropolitaine, 1976-2012 (RRO=Vaccin trivalent Rougeole-rubéole-oreillons) [99]

Alors que le nombre annuel d'interruptions médicales de grossesse liée à une infection au cours de la grossesse était comprise entre dix et vingt à la fin des années 1990 et au début des années 2000, il a été inférieur à cinq cas entre 2003 et 2008 [96] [99]. Une sous-estimation est cependant possible en raison du caractère asymptomatique et atypique de la maladie. Elle peut passer inaperçue et n'est donc pas détectée dans la moitié des cas. Une évaluation de l'incidence de la maladie devient difficile et compliquée. De plus, cette incidence est aussi augmentée avec le défaut de couverture vaccinale. En effet, les distributions géographiques et de l'âge des cas déclarés ne sont pas homogènes :

- ❖ Les niveaux de couverture vaccinale en France sont hétérogènes. Ces niveaux sont en fonction des départements ce qui pourrait favoriser l'éclosion de foyers localisés de circulation virale. On a constaté que les treize infections maternelles de 2012 sont survenues dans cinq régions : Bretagne (1 cas), Ile de France (6 cas), Languedoc-Roussillon (4 cas), PACA (un cas) et Poitou-Charentes (1 cas). La région Languedoc-Roussillon a été la plus touchée avec un taux d'infection de 13/100000 NV [99].

- ❖ Entre 2003 et 2006, les ratios infections/ NV les plus élevés étaient observés chez les jeunes femmes de moins de 20 ans (13,1 à 20,1 cas/100000 NV selon l'année). Dans les années suivantes ce ratio était nul pour cette tranche d'âge. Cette baisse de l'incidence chez les femmes de cet âge semble être le résultat du rattrapage vaccinal. Par contre, ces ratios étaient les plus élevés chez les femmes de 20-24 et 25-29 ans et depuis 2008, les femmes âgées entre 40-44 ans avaient un ratio vraiment élevé. Les taux d'infections observés pour chaque tranche d'âge ont été respectivement représentés dans la figure ci-dessous [99]:

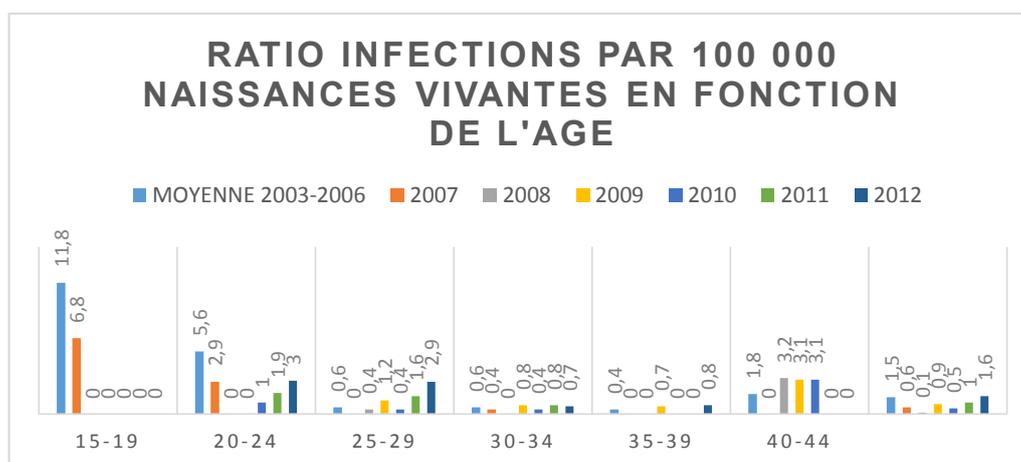


Figure 30 : Taux d'infections rubéoleuses selon l'âge des femmes enceintes par année en France métropolitaine, 2003-2012.

La probabilité de voir l'enfant à naître atteint est directement corrélée à l'âge de la grossesse. Tout comme les infections rubéoleuses durant la grossesse, le nombre de nouveau-nés présentant une rubéole congénitale malformative RCM a beaucoup baissé. Depuis 2006, le nombre de cas reste inférieur à deux [101]. Sur la période 1997 – 2006 : 33 naissances avec une RCM et 86 d'interruptions médicales de grossesse IMG ont été notifiées [101]. Aucune infection congénitale n'a été diagnostiquée en 2008. En 2009, un enfant est né atteint d'une rubéole congénitale malformative et un cas d'infection congénitale malformative a été confirmé suite à une interruption médicale de grossesse [99]. Une infection congénitale a été diagnostiquée en 2010 et aucun nouveau-né n'était atteint d'un syndrome de rubéole congénitale malformative. L'incidence des RCM est ainsi diminuée. Elle est passée de 1,1 pour 105 NV en 1997 à 1,0 en 2000, et était pour la première fois nulle en 2006 [101] depuis la création du réseau Renarub. De plus, cette incidence restait nulle en 2007 et 2008.

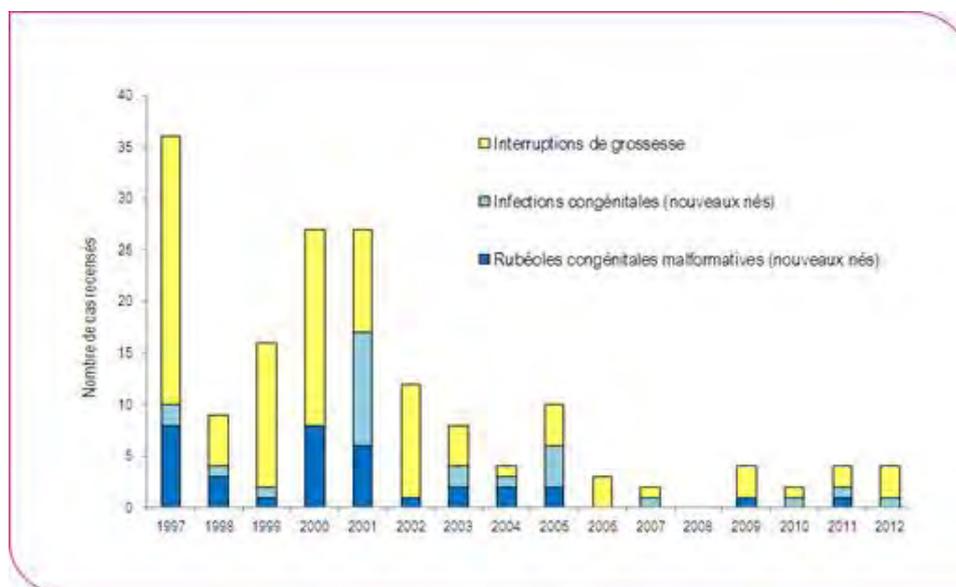


Figure 31 : Evolution du nombre d'infections maternelles ayant donné lieu à des interruptions de grossesse ou à la naissance d'enfants atteints de rubéoles congénitales malformatives – 1997 à 2012 [99]

Malgré la baisse de l'incidence des infections rubéoleuses au cours de la grossesse et des rubéoles congénitales, le virus continue à circuler en France. Pour que tous les foyers épidémiques du virus soient complètement écrasés, et que la faible circulation résiduelle du virus soit totalement arrêtée, des efforts doivent être maintenus, renforcés voire redoublés. Le rattrapage de la vaccination chez les adolescentes et jeunes femmes non immunes doit être renforcé, ce qui permettra d'augmenter le résultat de la lutte contre cette infection sur le territoire français.

## C. En Europe

Depuis quelques années, certains pays de la zone européenne doivent faire face à des épidémies étendues. Basé sur les données collectées par le système de surveillance de 32 pays européens, EUVAC-net, le réseau de surveillance communautaire européen pour les maladies transmissibles permet de publier en temps réel les données qui lui sont communiquées [92]. La rougeole, les oreillons et la rubéole, éradiqués dans plusieurs pays grâce à la vaccination, restait encore épidémiques en Europe. Malgré un plan élaboré pour éliminer ces maladies, une recrudescence des cas a été signalée dans plusieurs pays à partir de l'année 2008. Il s'agit soit de cas autochtones, soit de virus sont importés *via* les voyages dans la région européenne. Cela conduit à une épidémie virale durable d'un pays à l'autre et souligne la nécessité de mettre en place une stratégie coordonnée au sein de la région européenne. De plus, dans tous les pays, il existe des populations qui ne sont pas vaccinées et qui sont susceptibles d'être exposées aux maladies.

### 1. La rougeole

En 2007-2011, le virus de la rougeole a librement circulé dans l'ensemble de l'Europe :

- ❖ Une vague de cette infection a touché tout le territoire français. Dans la même période, d'après le rapport de l'European center for disease prevention and control (ECDC), cette vague épidémique a aussi fortement eu lieu dans d'autres pays d'Europe de l'Ouest tels que la Suisse, l'Allemagne, l'Irlande, l'Espagne, le Royaume-Uni, les Pays-Bas et l'Italie. Très peu de pays n'ont pas eu de cas autochtones. Dans ces pays, les analyses ont montré qu'il existait une couverture vaccinale supérieure ou égale à 95 %.

- ❖ Une augmentation particulièrement importante a aussi été observée en 2010 avec 30367 cas dans quatre pays : la Bulgarie, la France, l'Italie et l'Allemagne [92] [102]. Parmi ces pays, la Bulgarie a rapporté près de 24000 cas avec 24 décès [103]. Ce chiffre n'a malheureusement pas diminué en 2011, au contraire, on a constaté 30917 cas pour la France, l'Italie, la Roumanie et l'Espagne [103]. La majorité des cas dans ces pays concernaient des adolescents et des adultes dont les antécédents de vaccination n'étaient pas connus ou qui n'avaient pas été vaccinés.

Au final, la survenue ininterrompue de flambées de rougeole et l'incidence élevée dans ces pays révèlent les faibles taux de la couverture vaccinale et rendent impossible l'élimination de la rougeole dans la région européenne en 2010.

## 2. Les oreillons

Comme le virus de la rougeole, celui des oreillons est toujours présent en Europe. Dans des rapports de l'ECDC, près de 950000 cas ont été signalés de 2000 à 2008 [106]. Selon ces rapports, il semble qu'il y ait eu une diminution des cas entre 2006 et 2010. Néanmoins, cette baisse n'a pas duré pour les années suivantes. En effet, en 2010, plus de 11000 cas, en 2012, plus de 19000 cas (soit 1,5 fois par rapport à 2010) ont été rapportés auprès de l'ECDC dont 55% des cas confirmés par laboratoire [105]. Ceci correspond à une augmentation de l'incidence des cas confirmés : 2,1 pour 2010 et 2,91 pour 100000 habitants pour 2012 [105]. Les taux les plus élevés étaient enregistrés dans les dernières années en Belgique, en République Tchèque, au Royaume-Uni [105]. Trois pays ne rapportent pas leurs cas, en raison de l'absence de surveillance : la France, l'Allemagne et le Liechtenstein. Des épidémies ont été observées aux Pays-Bas, en Allemagne et en Ecosse en 2010. Parmi les cas confirmés, les oreillons étaient relevés dans tous les groupes d'âges, avec une prédilection pour les 15-24 ans, puis pour les 5-14 ans. Encore une fois, on a constaté que la plupart des personnes n'étaient pas correctement vaccinées.

## 3. La rubéole

En vue de prévenir le SRC, l'OMS avait pour but de complètement éliminer la rubéole sur le territoire européen en 2010. Toutefois, cet objectif d'élimination a été repoussé pour 2015. En effet, des épidémies de rubéole ont été signalées ponctuellement par différents pays où la vaccination a été insuffisamment introduite. Ces épidémies peuvent être plus ou moins importantes comme l'ont expérimenté la Roumanie en 2002-2003 et l'Autriche en 2008 ou encore la Bosnie-Herzégovine en 2009. L'ECDC fait état d'un total de 1498 cas rapportés dans 22 pays en 2005 et l'OMS-région Europe de 47 cas de rubéole congénitale de 2001 à 2003 dans 21 pays [102]. En 2010, plus de 4500 individus ont contracté cette infection, ce nombre a presque doublé en 2011 avec 8320 cas notifiés [104]. La majorité des cas sont déclarés en Roumanie, et en Pologne. Les plus hauts taux de notification ont été observés parmi les adolescents âgés de 15 à 19 ans puis la tranche d'âge 10-14 ans. Les facteurs qui expliquent cette distribution d'âge étaient la période à laquelle le vaccin a été introduit, le nombre de doses recommandées et l'accessibilité aux centres

de santé. Le réseau de surveillance européen EUVAC-net a réalisé une évaluation épidémiologique auprès de 24 pays et a rapporté 526751 cas de rubéole pour 143 notifications de SRC au cours de la période 2000-2008 [104]. Une baisse significative de l'incidence médiane par million d'habitants a été constatée de 7,2 en 2000 à 0,3 en 2008. Jusqu'en octobre 2014, 97% des cas notifiés sont de provenance de la Pologne. Ce pays devra sensibiliser la population en matière de vaccination et mettre en application des stratégies afin de pouvoir atteindre les objectifs fixés pour 2015.

#### D. La couverture vaccinale

L'estimation de la couverture vaccinale à 24 mois est effectuée à partir de l'analyse des certificats de santé remplis par le médecin lors de l'examen obligatoire du nourrisson avant deux ans [121]. Les couvertures vaccinales sont très variables d'une région à l'autre.

D'après les données de l'InVS, le niveau de couverture vaccinale de la rougeole pour la première dose était de 35% en 1985. Il est passé au-dessus des 80% depuis 1995 et au-dessus de 87% depuis 2003. Les dernières données de 2007 et 2008 montrent une couverture respectivement de 90% et 89%.

Pour les oreillons, alors que la couverture vaccinale était de 54% en 1990, un énorme progrès est enregistré depuis 2009. Ce taux de couverture passait à 89%.

Pour la rubéole, en 1990, il n'y avait que 64% de la population qui a été vacciné. En 2003, ce chiffre a atteint les 87%. En 2007 et 2008, la couverture vaccinale passait à 89,5% et 88,9%.

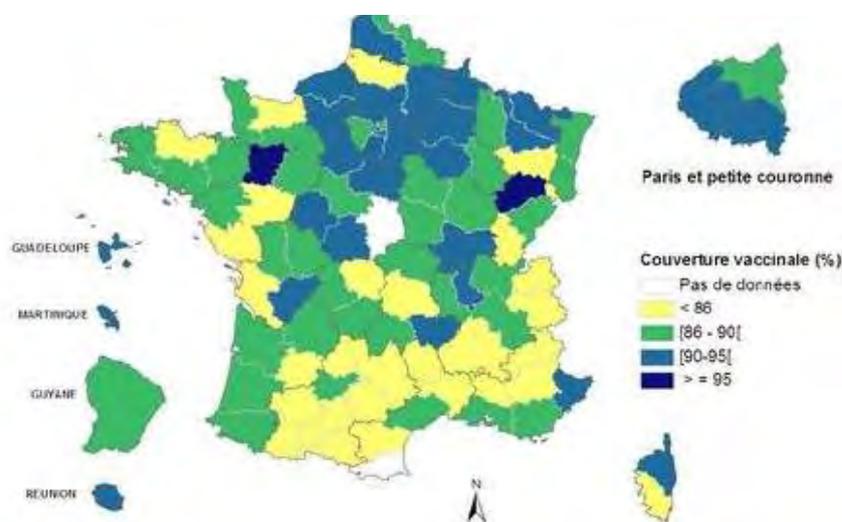


Figure 32 : Couverture vaccinale des enfants de 24 mois contre la rougeole, les oreillons et la rubéole [DRESS/InVS]

Le maintien d'une couverture vaccinale élevée demeure une priorité pour une lutte efficace contre les maladies à prévention vaccinale. Elle permet d'éviter un glissement épidémiologique vers des classes d'âges plus élevés voire l'apparition d'épidémie.

#### 1. L'efficacité des vaccins

Pour évaluer l'efficacité de la vaccination contre la rougeole, on regarde la proportion de personnes vaccinées protégées contre la maladie et la durée de cette protection. Pour définir la protection contre la maladie, on tient compte de deux aspects:

- l'aspect sérologique, où l'on considère la séroconversion qui suit la vaccination comme équivalente à la protection contre la maladie
- l'aspect épidémiologique, où l'on estime l'efficacité du vaccin par le pourcentage de réduction de l'incidence de la maladie pouvant être imputé à la vaccination.

L'immunogénicité des vaccins ROR (isolés ou combinés) est élevée. La séroconversion survient généralement dans les semaines suivant la vaccination. Les taux de séroconversion sont respectivement supérieurs à 95 % pour les souches rougeole [116], 96% pour les souches oreillons [96], 99% pour la souche rubéole [118]. La réponse immunitaire la mieux corrélée avec la protection est la sécrétion d'Ac neutralisants. Cette concentration d'Ac post-vaccinaux diminue ensuite progressivement au cours du temps avec une réponse anamnétique prolongée. Chez certaines personnes dont le taux d'Ac induit par la vaccination est devenu très faible voire indétectable, la mémoire immunologique en effet persiste et après un contact avec le virus, la plupart des personnes qui ont été vaccinées produisent une réponse immunitaire protectrice. On observe cependant pour la rougeole tout comme la rubéole des titres en moyenne plus faibles d'Ac maternels chez les enfants de mères vaccinées par rapport aux mères qui ont eu la maladie naturelle [116] [118].

Les études sérologiques et épidémiologiques dans les pays qui utilisent la vaccination ont mis en évidence l'efficacité des vaccins. Leur pouvoir protecteur varie de 90 à 95% suivant les études. Selon le rapport de l'OMS sur le virus ourlien, lors des flambées d'oreillons aux Etats-Unis, l'efficacité contre les manifestations cliniques était comprise entre 63 et 96% [114]. Une efficacité de 95% a été démontrée chez les enfants ayant été vaccinés dix ans auparavant lors d'une épidémie de rubéole en Ardèche [115]. Par ailleurs, cette belle expérience est bien confirmée par la Suède et

la Finlande, les pays où les trois maladies sont maintenant pratiquement éradiquées. Dans ces pays, les taux d'incidence des trois maladies sont inférieurs à 0-5 pour 100000 habitants [96].

La protection des personnes immunisées par la vaccination est considérée comme durable ou pour la vie entière. Néanmoins, deux doses de vaccin trivalent ROR sont recommandées actuellement en France. La question posée est : pourquoi deux doses de vaccins ? Il existe une corrélation entre le titre d'Ac et la protection mais il faut savoir qu'une dose de vaccin trivalent ROR ne permet pas de protéger 100% la population vaccinée. Lors de la première injection, 5 à 10 % de la population vaccinée ne développent pas de réponse immunitaire protectrice. Il est donc nécessaire de proposer à ces non-répondeurs une deuxième chance d'être protégés par la vaccination. L'administration de la seconde dose est primordiale pour atteindre l'immunité collective nécessaire à l'objectif d'élimination de ces maladies. La seconde dose vaccinale permet ainsi à 95 % des personnes qui n'ont pas été protégées après la première dose de développer des Ac protecteurs et d'assurer chez eux aussi une protection durable. Cette deuxième dose entraîne également chez les personnes immunisées une réponse qui permet de renforcer l'immunité cellulaire, marquée par à la fois une augmentation de la concentration d'Ac et la production d'Ac à forte avidité contre le virus. Après l'administration de deux doses, la proportion de personnes n'ayant pas atteint un niveau d'Ac protecteurs contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est donc très faible et peut être estimée au regard du nombre de cas déclarés chez les patients qui ont reçu deux doses vaccinales. Ces éléments permettent de répondre à la question ci-dessus. La seconde dose de vaccin a donc pour but de diminuer la proportion de sujets réceptifs et de permettre une interruption de la transmission virale. Les pays parvenus à un taux de couverture vaccinale de 95% sont ceux qui arrivent à interrompre la circulation du virus et à éliminer ces maladies infantiles.

En France, la diminution de l'incidence des trois maladies dans les régions où les vaccins ont été largement utilisés, permet une bonne évaluation de leur efficacité sur le terrain. En effet, depuis l'introduction de la vaccination ROR, des résultats remarquables ont été notés. Près de 2 millions de méningites, 60000 encéphalites, 170 pan encéphalites subaiguës sclérosantes, plus de 5600 séquelles neurologiques dont plus de 600 surdités, 590000 pneumonies, plus d'un million d'otites moyennes aiguës, plus de 300000 orchites, 3000 malformations congénitales et plus de 12000

décès ont été évités [119]. Ces résultats ont montré un bénéfice net du programme français de vaccination ROR.

## 2. La stratégie de vaccination

En France, les problématiques des oreillons et de la rubéole restent identiques à celle de la rougeole : une vaccination efficace nécessite l'administration de deux doses et l'effet conjugué d'une couverture vaccinale insuffisante et d'une exposition plus faible dans l'enfance expose à la survenue de cas chez l'adolescent et l'adulte jeune. Ces infections infantiles sont considérées comme des maladies éradicables pour plusieurs raisons :

- il existe un seul sérotype du virus
- il existe un seul réservoir naturel qui est l'homme
- il existe un vaccin efficace contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Cependant, ces maladies s'avèrent difficile à contrôler à cause de leur nature très contagieuse, de leur ressemblance avec des maladies causées par d'autres agents. Néanmoins, ces problèmes peuvent être surmontés et plusieurs efforts sont actuellement dirigés vers l'élimination de la rougeole, tout comme la rubéole et les oreillons. L'élimination est définie comme une interruption soutenue de la transmission du virus dans une zone géographique donnée, tout en se protégeant de la réintroduction du virus grâce au maintien de la vaccination [96]. Le vaccin actuel est efficace à 95 % quand il est administré dans les conditions optimales. Ceci suggère qu'en utilisant une seule dose de vaccin, il y aura accumulation d'enfants susceptibles dans la population, même lorsque tous les enfants auront été vaccinés. La stratégie adoptée par l'OMS pour lutter contre la rougeole et la rubéole comprend trois phases [102] : une phase de contrôle, une phase de prévention des épidémies et une phase d'élimination.

❖ La phase de contrôle consiste en une réduction significative de cas de rougeole et de rubéole et de mortalité associée, grâce à l'augmentation de la couverture vaccinale.

❖ La phase de prévention des épidémies est basée sur l'accentuation de la surveillance, afin de détecter des changements épidémiologiques de la maladie, comme par exemple le changement de la tranche d'âge où les enfants sont atteints de rougeole et de rubéole (augmentation des cas de rougeole chez les enfants plus âgés), les changements dans la fréquence des épidémies (durée entre deux épidémies

rallongée par rapport à la période pré-vaccinale) et l'identification des populations à haut risque afin de les immuniser. Pour réaliser ce travail, le programme d'immunisation doit être complété par les journées de vaccination nationales où les enfants sont vaccinés quel que soit leur statut vaccinal initial.

La phase d'élimination consiste à maintenir le nombre d'individus susceptibles en dessous du seuil critique requis pour soutenir la transmission du virus. La maintenance d'un taux d'incidence bas à l'intérieur d'un pays pourra conduire à une éventuelle suppression des infections naturelles.

#### CONCLUSION :

Grâce à la politique de vaccination, plusieurs maladies deviennent de plus en plus rares en Europe. L'élimination de la rougeole, des oreillons et de la rubéole dont la rubéole congénitale est possible. L'éradication est envisageable dans la mesure où on dispose d'un vaccin efficace et que le virus n'a d'autre réservoir que l'humain. La prévention doit être maintenue et renforcée pour que la réussite de l'éradication des virus soit pérennisée. Compte tenu de la rapidité de propagation des maladies, la réapparition dans certaines régions de maladies semblant jusque-là maîtrisées est un sujet de préoccupation permanent.

## **IV. Les traitements des maladies infantiles et le rôle du pharmacien à l'officine**

### **A. Les traitements préventifs ou la vaccination et les conseils associés**

#### **1. Les recommandations**

La prophylaxie autour d'un cas vise à limiter les nouveaux contacts et protéger ceux déjà exposés. La rubéole et les oreillons sont des infections moyennement contagieuses. Alors que dans les collectivités d'enfant, pour la rubéole, l'éviction n'est pas recommandée, pour les oreillons, l'éviction est de neuf jours après le début de la parotidite. La fréquentation des enfants pendant la phase aiguë de la rubéole n'est pas souhaitable. Dès la suspicion clinique de rubéole ou des oreillons, il est recommandé de :

- Informer le personnel de la collectivité et les parents de l'existence de cas dans la collectivité
- De vérifier en urgence le carnet de vaccination
- De recommander aux sujets contacts non vaccinés (surtout les femmes enceintes) de consulter leur médecin

*A contrario* de ces deux infections, la rougeole est très contagieuse. Une éviction scolaire et des collectivités doit être effectuée jusqu'à 5 jours après le début de l'éruption. Un isolement à domicile ou à l'hôpital avec des précautions doit être maintenu surtout vis-à-vis des personnes à risque et des sujets non immunisés. Le risque d'être infecté est estimé selon le statut vaccinal, un antécédent de rougeole clinique et l'âge [120]. Ceci permet de poser l'indication d'une vaccination ou d'une immunisation passive par immunoglobulines. La vaccination post-contage doit s'effectuer idéalement dans les 72 heures, mais doit malgré tout être réalisée si ce délai est dépassé. Une injection d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IV) en milieu hospitalier sous surveillance stricte est à envisager dans les 6 jours suivant l'exposition pour certains patients, notamment enfants de moins de 1 an, femmes enceintes et immunodéprimés.

L'enquête autour d'un cas se fait en collaboration avec l'ARS selon une répartition des tâches détaillée dans la circulaire de la direction générale de la santé (DGS). En plus des recommandations autour d'un cas, les personnes nées en 1980 et après, potentiellement réceptives à la rougeole, doivent compléter leur vaccination

jusqu'à obtenir en tout deux doses de vaccin trivalent. Cette mesure est élargie aux personnes nées avant 1980, potentiellement réceptives à la rougeole.

Les cas particuliers de cas groupés ou survenant en milieu de soins sont aussi spécifiquement détaillés dans cette circulaire. En effet, des mesures vaccinales particulières et supplémentaires sont proposées. Elles reposent sur la notion qu'en situation épidémique, la plupart des cas sont confirmés épidémiologiquement et que la valeur prédictive positive du diagnostic clinique est plus élevée qu'en situation endémique. La vaccination est ainsi recommandée aux contacts proches et en collectivité sans attendre les résultats de laboratoire.

La répartition des missions des acteurs de santé autour d'un cas de rougeole sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Structure	Missions
Clinicien	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Signale le cas suspect à l'ARS</li> <li>➤ Notifie le cas (fiche de déclaration obligatoire)</li> <li>➤ Identifie la source de contamination</li> <li>➤ Prononce l'éviction des collectivités ou arrêt de travail pour le malade</li> <li>➤ Recherche d'autres cas dans l'entourage familial du malade par interrogatoire</li> <li>➤ Identifie les sujets contacts dans l'entourage familial du malade par l'interrogatoire</li> <li>➤ Vérifie le statut vaccinal et vaccine, si nécessaire et selon les recommandations, les sujets contacts proches dans l'entourage familial</li> <li>➤ Évalue au cas par cas, en lien avec un service hospitalier, l'intérêt de l'injection d'immunoglobulines (Ig) polyvalentes en post-exposition à un cas confirmé pour les sujets contacts selon les recommandations</li> </ul> <p>Si cas regroupés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Prélève au moins 5 à 10 cas</li> <li>❖ Vaccine, selon les recommandations, les sujets contacts proches et en collectivité sans attendre résultats laboratoire</li> </ul>

Biologistes	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Signale les cas suspects</li> <li>➤ Confirme biologiquement les cas</li> <li>➤ Notifie (fiche de déclaration obligatoire)</li> </ul>
ARS	<p>En lien avec les médecins des services concernés (PMI, médecine scolaire, médecine du travail...), s'assure de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ La recherche d'autres cas et identifie les contacts extra-familiaux</li> <li>➤ La mise en place des mesures concernant les contacts extra-familiaux (voir cas clinique ou confirmé gardé par une assistante maternelle, en crèche ou en halte-garderie ou cas confirmé survenant en établissement scolaire ou cas confirmé survenant en milieu professionnel ou cas survenant en milieu de soins)</li> <li>➤ La vérification auprès du clinicien en charge du malade de la mise en place des mesures pour l'entourage familial et pour les contacts en milieu de soins</li> <li>➤ Du recueil de l'information quant à une confirmation biologique</li> </ul> <p>Vérifie la complétude de la fiche de déclaration obligatoire</p> <p>Envoie la fiche de déclaration obligatoire validée et complétée à l'InVS</p> <p>Si cas groupés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Contacte tous les professionnels de santé de la zone géographique concernée afin qu'ils signalent tous les cas cliniques ou confirmés</li> <li>❖ Rappelle les mesures préventives autour des cas aux professionnels de santé de la zone géographique concernée</li> <li>❖ Propose et fait parvenir des kits de prélèvements de salive aux médecins libéraux exerçant dans la zone géographique concernée ainsi que dans les Services d'Accueil des Urgences</li> <li>❖ Recherche d'autres cas dans l'entourage familial des cas. Parmi les cas recensés, ceux ayant déjà fait l'objet d'une déclaration obligatoire seront identifiés</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Si cas en collectivité, prévient le responsable de l'établissement ainsi que les services médicaux concernés</li> <li>❖ S'assure de l'éviction des collectivités ou arrêt de travail pour les malades</li> <li>❖ Informe l'InVS pour prendre contact avec le CNR qui peut se mettre en contact avec les biologistes des laboratoires concernés pour envoi des échantillons nécessaires dans les conditionnements adaptés</li> <li>❖ Analyse les données</li> <li>❖ Transmet un rapport d'investigation à l'InVS</li> <li>❖ Réalise un retour d'information aux professionnels de santé de la zone géographique concernée</li> </ul>
--	--

#### Les missions de différentes structures [120]

### 2. La vaccination et les conseils associés

En officine, les pharmaciens seront amenés à conseiller leurs patients lors de la délivrance d'un vaccin. Ils doivent être capables de les renseigner sur le schéma vaccinal, de les prévenir sur les éventuels effets indésirables des vaccins et de répondre à toute question.

#### a) Les contre-indications

Les vaccins trivalents ont les contre-indications liées à leur caractère vivant et à leur mode de production [107] [109] :

- Antécédent d'hypersensibilité à la suite d'une vaccination antérieure par un vaccin contre le ROR ou à l'un des constituants du vaccin tel que la néomycine
- Administration de gammaglobulines ou transfusion sanguine ou plasmatisque dans les trois mois précédant la vaccination (en raison de la présence potentielle d'Ac dirigés contre ROR acquis de façon passive)
- Toutes maladies présentant une fièvre élevée. La vaccination sera reportée d'une ou deux semaines dans ce cas
- Grossesse. Etant donné que ces virus augmentent chez la femme enceinte le taux d'avortement spontané, voire la prématurité, ou la malformation congénitale ou la mort à la naissance [117], il n'est pas recommandé de vacciner pendant la grossesse. Il faut s'assurer de l'absence de grossesse

avant toute vaccination. Une contraception est conseillée dans les trois mois suivant la vaccination

- Déficits immunitaires congénitaux ou acquis touchant l'immunité cellulaire, en particulier le SIDA
- Cas particulier des enfants nés de mères infectées par le VIH : le passage obligatoire des anticorps VIH maternels de type IgG à travers le placenta rend ininterprétable la sérologie de l'enfant jusqu'à 9 – 10 mois (la persistance des anticorps maternels a été détectée jusqu'à 14 mois). Il convient donc de déterminer le statut de l'enfant vis-à-vis de cette infection vers le 10<sup>ème</sup> mois :
  - Si l'enfant n'est pas infecté, le calendrier vaccinal peut être normalement appliqué
  - Si l'enfant est infecté, il est conseillé de prendre l'avis d'une équipe pédiatrique spécialisée. La vaccination peut être faite à condition que les lymphocytes CD4 soient supérieurs à 200/mm<sup>3</sup> (c'est-à-dire que l'enfant n'est pas en situation de déficit immunitaire grave)

Les valences rougeole et oreillons du vaccin étant produites sur culture cellulaire d'embryon de poulet, il est conseillé d'utiliser le vaccin avec précaution en cas d'antécédents d'allergie aux protéines de l'œuf.

En raison de la présence de sorbitol, le vaccin est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.

En cas de contre-indication à la vaccination, les immunoglobulines peuvent être utilisées par voie intraveineuse dans les 72 heures suivant l'exposition chez les sujets à risque.

#### b) Le mode d'administration

Les vaccins doivent être conservés à une température comprise entre 2 et 8 degrés, à l'abri de la lumière. Ils ne doivent pas être congelés. Toute rupture de la chaîne du froid même brève peut entraîner leur inactivation.

Les vaccins sont souvent présentés sous forme de kits prêts à l'emploi. Ils sont sous forme de poudre ou de lyophilisat, accompagnés d'une solution à reconstituer. Après leur reconstitution, ils doivent être immédiatement utilisés. Les vaccins peuvent se présenter sous forme d'une seringue pré remplie. La voie utilisée dans ce cas est la voie intramusculaire (IM) ou la voie sous-cutanée (SC) [111] :

❖ Les injections intramusculaires (IM) sont administrées à un angle de 90 degrés dans le muscle vaste externe (partie antérolatérale de la cuisse) chez les nourrissons de moins d'un an et dans le muscle deltoïde chez les sujets plus d'un an. Au cas où la masse musculaire ne serait pas suffisante, la partie antérolatérale de la cuisse pourra alors être utilisée.

❖ Les injections sous-cutanées (SC) doivent être administrées à un angle de 45 degrés. Cette voie est aussi la voie de préférence chez les personnes présentant une thrombo-cytopenie, des troubles de la coagulation ou prenant un traitement anticoagulant car la voie IM pourrait provoquer des saignements. Chez les nourrissons âgés de moins d'un an, le site d'injection habituel par voie SC est le tissu SC de la partie antérolatérale de la cuisse. Chez les sujets plus âgés, l'injection peut être faite dans la région supérieure des triceps du bras ou la région du deltoïde (la zone du haut du bras, sous l'épaule).



Figure 33 : Les différentes voies et techniques d'injection : voie IM (gauche) et voie SC (droite) [111]

### c) Les effets indésirables

La vaccination est en général bien tolérée chez l'enfant. Selon des données de pharmacovigilance, l'administration des vaccins trivalents ROR a une tolérance comparable à l'administration isolée des vaccins monovalents [115]. Chez l'adulte, on peut observer quelques réactions mineures.

Les effets indésirables les plus fréquents sont une fièvre élevée (39°C) avec des réactions aux sites d'injection (douleur, œdème, érythème) qui surviennent quelques jours après la vaccination. La seconde injection donne rarement ces réactions puisqu'une très grande majorité de sujets vaccinés possède alors déjà des Ac.

Lors de la primovaccination, la valence rougeoleuse peut provoquer des convulsions fébriles dont l'évolution est toujours favorable chez l'enfant, mais ce phénomène reste très rare (1 cas / 4 millions) [96] [116]. La valence ourlienne est susceptible d'induire une parotidite chez moins de 1% des sujets vaccinés. La valence rubéoleuse peut être la cause des atteintes articulaires : arthralgies et arthrites. Dans la plupart des cas, ces atteintes sont passagères et elles touchent essentiellement les femmes adultes. Le plus souvent, ces symptômes n'entraînent pas d'interruption d'activité et disparaissent rapidement. Des cas de purpura thrombopénique ont été signalés lors de la vaccination contenant la valence rougeole ou rubéole. Une thrombopénie transitoire survient rarement dans le mois suivant la vaccination (1 cas/100000 doses) [96] [116].

Le risque d'encéphalites lié aux vaccins est nettement inférieur au risque apporté par l'infection naturelle.

#### d) La conservation du vaccin

Il est important de rappeler au patient que les vaccins sont des produits biologiques fragiles qui peuvent perdre de leur efficacité, ou même être détruits, lorsqu'ils sont exposés à des températures hors de la plage recommandée. Les vaccins sensibles au froid perdent immédiatement de leur puissance s'ils gèlent. Une exposition répétée à des épisodes de chaleur entraîne une perte cumulative de puissance irréversible. Pour éviter toute rupture de chaîne du froid, même brève pendant le transport depuis la pharmacie vers chez soi, une pochette isotherme est souvent délivrée en accompagnement d'un vaccin. Ce vaccin devrait être gardé dans un milieu réfrigéré et à l'abri de toutes sources de lumière. Le diluant servant à reconstituer le vaccin peut être conservé à température ambiante ou au réfrigérateur. Il faut dire à la personne de

- retirer le vaccin de sa pochette isotherme de transport avant de le placer dans le réfrigérateur jusqu'à la date d'administration.
- ne jamais le déposer contre les parois, ni sur les étagères de la porte du réfrigérateur parce qu'il risque de tomber et d'être écrasé
- retirer le vaccin du réfrigérateur au maximum 1 heure avant l'injection.

#### e) La gestion de douleur

Lors de la dispensation du vaccin, on constate que la peur de la piqûre et de la douleur pourrait survenir chez les certaines personnes, ce qui pourrait faire retarder

ou refuser la vaccination. Il est donc nécessaire de rassurer ces personnes. Or, on a tendance à négliger l'importance de la douleur liée aux vaccinations. Les nourrissons subissent au cours de leur première année de vie plusieurs types de vaccins. Ils peuvent manifester des signes d'anxiété à l'approche d'une vaccination. Lutter contre cette douleur est bénéfique pour l'enfant, mais aussi pour la famille et le médecin qui peuvent aborder la vaccination avec plus de sérénité. L'administration d'un analgésique/antipyrétique oral n'est pas systématique avant et après une vaccination. Il n'est pas prouvé que l'administration d'analgésiques oraux (comme le paracétamol ou l'ibuprofène) au moment d'une injection réduit la douleur. Cependant, ceux-ci peuvent être préconisés en cas de réaction post vaccinale. Pour éviter ce problème, on peut avoir recours à une ou plusieurs des méthodes suivantes:

❖ En ce qui concerne les méthodes non médicamenteuses, les conseils à donner sont :

➤ Position assise [110]: il semble que le fait pour un parent de maintenir son enfant en position assise ou semi-assise (pour les nourrissons) ou le fait d'être assis plutôt que couché (pour les sujets de tous les autres groupes d'âge) contribuait à diminuer la douleur pendant la vaccination. Cela est peut-être dû au fait que la position assise et le fait pour un parent de tenir son bébé en position assise sont liés à un plus grand sentiment de contrôle personnel et à une diminution de l'anxiété, ce qui atténue la perception de la douleur.

➤ Allaitement maternel [110]: Encourager les mères qui allaitent à allaiter leur nourrisson avant, pendant et après la vaccination. L'allaitement au cours de la vaccination peut réduire la douleur et la détresse pour les raisons suivantes :

- présence d'une personne réconfortante
- détournement de l'attention (suction et distraction)
- sensation physique du contact peau à peau avec la mère
- goût sucré du lait maternel et autres substances chimiques dans le lait

➤ Administration d'une solution sucrée [110]: Une solution sucrée peut être donnée aux nourrissons de douze mois et moins qui ne peuvent être allaités pendant la vaccination une ou deux minutes avant l'injection du vaccin. En activant les récepteurs du goût sucré, la solution sucrée stimule la production d'opioïdes endogènes et agit comme une distraction. L'effet analgésique de la solution sucrée pourrait durer plusieurs minutes après son administration. En

raison de la durée de son effet, on s'attend à ce que la solution atténuée la douleur causée par l'administration de plusieurs injections. L'effet analgésique peut être augmenté lorsqu'on donne une sucette à l'enfant toute de suite après l'administration de la solution sucrée. La solution sucrée est spécifiquement recommandée pour la gestion des interventions médicales douloureuses.

➤ Frotter la peau au site d'injection [110]: le fait de frotter la région près de l'injection avant et pendant la vaccination contribuerait à diminuer la perception de la douleur en stimulant les neurones de grand diamètre (neurones du toucher) qui font concurrence aux neurones de petit diamètre (neurones de la douleur). Cette stratégie de gestion de la douleur a seulement été étudiée chez les enfants de quatre ans et plus. Le frottement doit être adapté à l'enfant, en fonction de sa volonté et de son seuil de confort. Chez les adultes, il a été démontré que l'application d'une pression au site d'injection préalablement à une injection réduisait la douleur pendant l'injection. Il n'est pas recommandé de frotter le site d'injection après avoir reçu un vaccin.

➤ Distractions [110]: l'attente génère le stress. Distraire la personne qui reçoit un vaccin constitue une stratégie de gestion de la douleur pour tous les groupes d'âge. Les parties du cerveau qui traitent les stimuli de la douleur sont moins actives lorsque la personne est distraite; lorsque l'attention est dirigée vers une distraction, il y a moins de ressources disponibles dans le cerveau pour porter attention à la douleur. On peut encourager les parents à choisir une stratégie de distraction pour leur enfant : leur parler doucement et leur sourire. Dans le but de rediriger l'attention de l'enfant vers autre chose autour de lui, on pourrait lui demander de respirer et d'expirer lentement et profondément au cours de la séance de vaccination. Cette méthode est très efficace pour réduire considérablement la douleur et la détresse que cause la vaccination.

➤ Ne pas dire à l'enfant « ça ne sera pas douloureux » [110], ne pas lui cacher puisque cela peut amener l'enfant à se méfier du fournisseur de soins. Il est préférable de lui expliquer pourquoi le médecin va lui faire la piqûre et qualifier le ressenti de la piqûre comme un pincement très court.

➤ Prévenir l'anxiété et les évanouissements [110]: il est important d'avoir recours à des techniques de réduction de l'anxiété chez les adolescents et les adultes pour réduire au minimum le risque d'évanouissement. Ces techniques consistent notamment à préparer les vaccins hors de la vue des patients, à

assurer aux patients une certaine intimité lors de la procédure et à administrer le vaccin lorsque les patients sont assis. Après la vaccination, les personnes qui semblent très anxieuses doivent rester assises et être gardées en observation.

➤ Après la piqûre, un câlin peut aussi calmer les nourrissons. L'enfant doit être félicité

Différentes stratégies de gestion de la douleur associée à la vaccination pour les enfants, en fonction des groupes d'âge sont présentées sont le tableau ci-dessous :

Age de l'enfant	Stratégie de gestion de la douleur
2 mois à 1 an	<p>Proposition assise droite et confortable sur les genoux de l'adulte</p> <p>Allaitement maternel</p> <p>Administration d'une solution sucrée</p> <p>Distraction proposée par le clinicien : raconter une histoire, compter tout fort, etc...</p> <p>Anesthésique local</p>
1 an à 2 ans	<p>Proposition assise droite et confortable sur les genoux de l'adulte</p> <p>Allaitement maternel</p> <p>Rediriger l'attention de l'enfant avec les jouets, les livres, etc.</p> <p>Ne pas dire à l'enfant : « ce ne sera pas douloureux »</p> <p>Anesthésique local</p>
3 à 6 ans	<p>Anesthésique local</p> <p>Rediriger l'attention de l'enfant avec les jouets, les livres, etc.</p> <p>Distraction provenant de l'enfant lui-même (vidéo, musique,...)</p> <p>Respirations et expirations lentes</p> <p>Proposition assise droite et confortable sur les genoux de l'adulte</p> <p>Pour des enfants plus de 4 ans, frotter le site d'injection avant l'administration du vaccin</p>

	Ne pas dire à l'enfant : « ce ne sera pas douloureux »
Age scolaire	Anesthésique local Distraction provenant de l'enfant lui-même (vidéo, musique,...) Rediriger l'attention de l'enfant avec les jouets, les livres, etc. Respirations et expirations lentes Proposition assise droite et confortable Frotter le site d'injection avant l'administration du vaccin Ne pas dire à l'enfant : « ce ne sera pas douloureux »

❖ En ce qui concerne les méthodes médicamenteuses:

➤ Application locale d'anesthésiques topiques [110]: La délivrance d'un vaccin ne nécessite pas obligatoirement la dispensation d'un anesthésique local. Cependant, sur certaines ordonnances, il y a la prescription à la fois de vaccins et d'anesthésiques locaux. Il s'agit des patches ou des crèmes anesthésiants. Ils permettent de prévenir la douleur liée à l'effraction cutanée mais pas la douleur musculaire. Les anesthésiques topiques locaux agissent en inhibant la production d'impulsions douloureuses et leur transmission aux terminaisons nerveuses qui se trouvent dans le derme. Ils diminuent la douleur lorsque l'aiguille pénètre la peau et réduisent le spasme musculaire sous-jacent associé à cette douleur. Étant donné que les effets sont cumulatifs lorsque les nourrissons ou les enfants sont exposés à une série de stimuli douloureux, le fait d'éviter le premier stimulus douloureux (aiguille qui pénètre la peau) permet d'atténuer l'expérience douloureuse dans son ensemble. Les anesthésiques topiques sont efficaces pour réduire la douleur au site d'injection d'un vaccin chez les sujets de tout âge.

En France, les anesthésiques sont commercialisés sous le nom EMLA®. Les Emla® patches ou crèmes contiennent deux anesthésiques d'action locale en quantité égale : lidocaïne et prilocaïne. Ces anesthésiques topiques n'altèrent pas l'immunogénicité des vaccins. La posologie dépend de l'âge. Chez les enfants de moins de trois mois, il ne faut pas appliquer plus d'un patch à la fois. Le pansement ou la crème doivent être appliqués au moins une heure avant la piqûre ou l'intervention. Ce délai est nécessaire pour que le pansement agisse

suffisamment ; il peut être porté jusqu'à 4 heures si besoin. Chez le nourrisson de moins de 3 mois, la durée d'application ne doit pas dépasser 1 heure. Après retrait du pansement, le résidu de médicament doit être soigneusement essuyé avec une compresse. L'anesthésie persiste alors une à deux heures. En général, l'application de ces anesthésiques locaux est au niveau de la face antérolatérale supérieure de la cuisse chez les jeunes enfants, et au niveau de la région deltoïde dans les autres cas. La crème est à appliquer en couche épaisse et à recouvrir avec un pansement occlusif fourni. Pour éviter la douleur causée par le retrait du pansement, on peut aussi utiliser du film alimentaire. Dans ce cas pour empêcher la crème de s'étaler, on pose autour une rondelle découpée dans une tétine.

Pour mettre en place le pansement [107]:

- il n'est pas nécessaire de désinfecter la peau ; en revanche, il faut s'assurer que la peau est propre et sèche puisqu'une peau trop grasse nuirait à l'adhérence du pansement
- ouvrir le pansement à l'aide du coin en aluminium, jeter la protection en aluminium et éviter de toucher la partie blanche du pansement qui contient l'anesthésique
- appliquer le pansement de manière à ce que la partie centrale recouvre bien l'endroit qui doit être anesthésié
- il ne faut pas presser sur la partie centrale car cela entraînerait un risque de fuite du produit sur la partie adhésive, mais appuyer fermement sur son pourtour pour assurer une bonne adhésion.

Après la vaccination, il est conseillé de ne pas appuyer sur la zone d'injection pendant quelques heures. Quelques effets secondaires mineurs peuvent survenir dans la semaine suivant l'administration du vaccin, tels qu'une douleur au site d'injection, une fièvre, un inconfort. L'administration d'un analgésique oral est préconisée en cas de fièvre supérieure à 38,5°C. Chez les nourrissons, pour soulager la douleur, on pourra poser un linge imbibé d'eau fraîche à l'endroit de l'injection. Si une induration au site d'injection apparaît et persiste, une crème de type Osmogel® peut être conseillée. Ce gel ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 30 mois.

Pour prévenir les complications vaccinales, on pourrait avoir recours à des traitements homéopathiques. Cela consiste à donner une dose de *Thuya occidentalis* 9CH la veille, une dose de *Thuya occidentalis* 5CH le jour de la vaccination; le lendemain une dose de *Thuya occidentalis* 7CH et le surlendemain : une dose de *Thuya occidentalis* 9CH [122].

## B. Les traitements curatifs et les conseils associés

A ce jour, il n'existe pas de traitements antiviraux spécifiques contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Pour soulager les patients de différents signes présents tels que la fièvre, la douleur, nous pouvons faire appel à des traitements symptomatiques. Ils peuvent être associés aux traitements des complications.

### 1. Les traitements de la fièvre

#### a) Les traitements allopathiques

La fièvre est une réaction normale de l'organisme. C'est un signe de défense, le plus souvent face à une infection. Il ne faut pas chercher à la faire disparaître par tout moyen. Une fièvre importante chez l'enfant ne signifie pas forcément qu'il y a quelque chose de grave. Toutefois il faudra redoubler de vigilance, surveiller la température et le comportement de l'enfant puis veiller à une hydratation suffisante.

La fièvre est présente dans ces trois maladies virales infantiles, particulièrement avant la phase d'état. Bien qu'elle reste généralement modérée dans les oreillons et la rubéole, elle s'avère assez élevée dans la rougeole.

En cas de fièvre chez l'enfant, les mesures physiques que nous pouvons conseiller aux parents à l'officine :

- Mettre l'enfant dans une pièce fraîche et aérée (entre 18 et 20 °C) et éviter les pièces surchauffées
- Ne pas trop couvrir l'enfant
- Donner le plus souvent possible à l'enfant de l'eau fraîche ou une boisson qu'il aime, pour qu'il boive avec plaisir. C'est capital pour éviter la déshydratation parce que cela peut mettre en danger la vie de l'enfant.

L'utilisation des antipyrétiques n'est pas systématique. Ce n'est pas nécessaire si la température ne dépasse pas 38,5°C comme dans le cas des oreillons et de la rubéole. En cas échéant, on cherche à améliorer le confort de l'enfant, plus que lutter contre la fièvre. En cas de persistance de la fièvre au-delà de 4 jours, une consultation

chez le médecin s'avère nécessaire parce que cela pourrait être un signe évocateur d'une infection secondaire.

Pour faire baisser la fièvre, à partir du 39°C que l'on observe souvent dans la rougeole, différents antalgiques/antipyrétiques tels que du paracétamol ou de l'ibuprofène peuvent être indiqués. L'aspirine ne doit pas être administrée chez l'enfant en cas de virose en raison de risque de l'apparition du Syndrome de Reye. Ce syndrome est une maladie aiguë et très grave qui peut toucher tous les principaux organes, en outre, le cerveau et le foie. En effet, on peut constater une insuffisance hépatique due à une accumulation rapide de dépôts de matières grasses dans le foie et une atteinte non inflammatoire du cerveau. Le pronostic vital est alors engagé. Habituellement, les victimes sont âgées de quatre à douze ans. Cependant, ce syndrome peut aussi apparaître chez l'adulte, bien que ces cas soient rarement signalés. On a noté que ce syndrome apparaissait généralement quelques jours après la prise de l'acide acétylsalicylique (aspirine) ou un produit contenant des salicylates [124] pour soigner une infection des voies respiratoires ou la varicelle. Ce traitement doit être interrompu dès les premiers signes du syndrome, c'est-à-dire des vomissements persistants et violents, des troubles de la conscience (confusion), ou un comportement anormal (agressivité). Il est donc très dangereux de l'utiliser sans avis médical.

Les antalgiques/antipyrétiques cités ci-dessus sont équivalents en terme d'efficacité. Selon les recommandations, un seul type de médicament est utilisé à la fois puisqu'il n'y a pas d'études montrant l'intérêt de l'administration en alternance ou en association de deux antalgiques/antipyrétiques. Toutefois, les médecins peuvent prescrire les antalgiques/antipyrétiques en association en cas d'échec de la monothérapie et à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication entre eux. Le paracétamol est utilisé en première intention, quant à l'aspirine, elle restera en dernier recours quand tous les autres traitements auront échoués.

Les caractéristiques de ces antalgiques/ antipyrétiques sont représentées dans le tableau ci-dessous :

Antalgiques /antipyrétiques	Posologie	Contre-indications	Effets indésirables
--------------------------------	-----------	--------------------	---------------------

Paracétamol [107]	Chez nourrisson/enfant: Max. = 60mg/kg/j Soit 15mg/kg/j toutes les 6h  Chez enfant>40kg ou adulte : max. = 4g/j soit 1g toutes les 6h	Hypersensibilité	Exceptionnel : thrombopénie, leucopénie, neutropénie
Ibuprofène [107]	Chez nourrisson/enfant: Max. = 20- 30mg/kg/j  Soit 10mg/kg toutes les 8h  Chez enfant>40kg ou adulte : max. = 1.2g/j soit 200- 400mg toutes les 8h	Hypersensibilité  Antécédent d'éruption cutanée, d'asthme ou de choc anaphylactique  Insuffisance hépatique sévère  Ulcère gastroduodéal  Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée  Lupus érythémateux disséminé	Troubles gastro- intestinaux: douleurs abdominales, nausées, vomissements, gastralgies, ...  Réactions d'hypersensibilité : rash, prurit, urticaire
Aspirine [107]	Chez nourrisson/enfant: Max. = 60mg/kg/j  Soit 15mg/kg/j toutes les 6h  Chez enfant>40kg ou adulte : max. = 3g/j soit 1g toutes les 8h	Hypersensibilité  Antécédents d'éruption cutanée, d'asthme ou de choc anaphylactique  Maladies ou risques hémorragiques.  Ulcère gastroduodéal  Insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque	Troubles gastro- intestinaux: douleurs abdominales, hémorragies digestives, ulcères gastriques, perforations  Réactions d'hypersensibilité : urticaire, rash, réaction cutanée

		Association avec les anticoagulants oraux : en cas de posologies d'aspirine $\geq 1$ g/prise ou 3 g/j OU en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodéal, aux doses $\geq 500$ mg/prise ou $< 3$ g/j Association avec le méthotrexate (dose $\geq 15$ mg/semaine).	Syndrome hémorragique : épistaxis, augmentation du temps de saignement
--	--	--	--

Parmi ces antipyrétiques/antalgiques, le paracétamol est le seul à être prescrit et à utiliser pendant tout le long de la grossesse et/ou de l'allaitement à dose thérapeutique sans provoquer d'effet malformatif ou fœto-toxique.

L'utilisation de l'ibuprofène et de l'aspirine est possible au début de la grossesse et sera formellement contre-indiquée à partir du 5<sup>ème</sup> mois de grossesse. Cependant, ces médicaments passent dans le lait maternel, donc leur utilisation pendant l'allaitement reste très restreinte, voire à éviter puisque c'est fortement déconseillé.

#### b) Les traitements homéopathiques

La fièvre n'est pas une maladie, mais une réaction naturelle de l'organisme face à une agression. Cela n'empêche pas de soulager la personne, en particulier les bébés. L'homéopathie offre une alternative intéressante aux antalgiques. Elle a aussi l'avantage de prendre en compte les caractéristiques de la fièvre:

- si la personne est rouge, chaude, qu'elle transpire et que ses pupilles sont dilatées : *Belladonna* 9CH
- s'il s'agit d'une fièvre peu élevée, oscillante : *Ferrum phosphoricum* 9CH
- si la fièvre s'accompagne de maux de tête : *Bryona* 9CH
- si la fièvre est élevée, d'apparition lente, la personne abattue et très chaude, sans sensation de soif : *Gelsemium* 9CH
- si la fièvre est brutale, intense, sans sensation de soif : *Apis mellifica* 9CH

- si la fièvre est brutale, intense, mais pas de sueur : *Aconitum napellus* 9CH

Posologie : 3 à 5 granules, 3 à 6 fois par jour, à espacer selon l'amélioration [122].

## 2. Les traitements de la rougeole

### a) Les traitements allopathiques

Selon l'intensité des symptômes de la maladie, une ou plusieurs mesures physiques peuvent être appliquée(s) en première intention tel que des antipyrétiques, une hydratation suffisante, *etc.*

Ces traitements consistent à diminuer voire faire disparaître les signes:

- un antipyrétique tel que du paracétamol contre la fièvre et les douleurs que l'on a abordée au chapitre précédent. C'est primordial chez les enfants de bas âges à cause du risque possible de convulsion.
- une désinfection rhinopharyngée, un lavage nasal à base de l'eau de mer isotonique est conseillé
- lors d'une conjonctivite, les yeux sont rouges, il y a un larmoiement clair, une désinfection oculaire est nécessaire: un lavage oculaire avec du sérum physiologique plusieurs fois par jour suivi d'un collyre antiseptique. Entre les gouttes, il faut patienter dix à quinze minutes. Si les paupières deviennent collantes ou s'il y a un écoulement purulent, cela peut être le signe d'une surinfection bactérienne.
- contre la toux sèche, un sirop antitussif peut être utilisé. Pour calmer l'irritation et adoucir la gorge due à la toux sèche, nous pouvons conseiller à la personne de boire de la tisane ou du thé auquel est ajouté du miel ou du citron. Le patient doit bien s'hydrater et se reposer. Cependant, l'apparition d'une pneumopathie doit être surveillée au cas où la toux s'aggrave ou si la toux sèche se transforme en toux grasse.
- les plaques rouges de la rougeole ne démangent pas et ne nécessitent donc pas de soins particuliers contrairement à la varicelle. Pour le traitement externe, une préparation magistrale à base d'oxyde de zinc peut être prescrite.

Des fortes doses de vitamine A peuvent être prescrites aux enfants qui ont la rougeole, en particulier ceux qui sont hospitalisés, ceux dont le système immunitaire est déprimé, ceux qui ont une carence en vitamine A ou ceux qui sont récemment arrivés d'un pays où le taux de décès associé à la rougeole est élevé [5].

Dans tous les cas, il est conseillé de veiller à ce que le malade s'alimente correctement puisqu'en général, on observe une perte de poids à cause d'une perte d'appétit assez importante et des maux de bouche. Les repas doivent être fractionnés en plusieurs fois dans la journée. Il faut maintenir une hydratation suffisante (boisson abondante) en cas de vomissements, et de diarrhées pour éviter les troubles électrolytiques. Si le malade a une photophobie, il est nécessaire de tamiser la lumière dans la chambre.

La consultation du médecin voire une hospitalisation est indispensable si les symptômes évoluent vers les formes graves et compliquées surtout chez les adultes ou les cas de facteur de risque (mucoviscidose, insuffisance respiratoire, etc.). Chez les enfants, il faut surveiller le poids en cas de diarrhées puisqu'une perte de plus de 5% du poids initial pourrait être un signal de danger. Au cours d'une encéphalite, des troubles du comportement, une somnolence importante, des convulsions peuvent être signalés. Les antibiotiques ne sont nécessaires qu'en cas d'infection bactérienne des oreilles (otite) ou des poumons (broncho-pneumonie). Pendant la convalescence, les enfants restent fragiles vis-à-vis des infections car leurs défenses immunitaires sont provisoirement amoindries.

#### b) Les traitements homéopathiques

Les souches les plus utilisées pour traiter la fièvre dans ce cas sont *Aconitum napellus*, *Belladonna* et *Ferrum phosphoricum* [122].

Dès l'apparition de la toux sèche, de la conjonctivite et surtout de la fièvre, il convient d'avoir recours à *Sulfur* 30CH pour empêcher que la maladie ne s'aggrave.

En cas d'écoulement nasal et de toux bruyante, il est plutôt recommandé d'avoir recours à *Aconitum napellus*. Par contre, il conviendra d'administrer au malade des granules de *Gelsemium sempervirens* lorsque celui-ci souffre d'une forte fièvre accompagnée d'un rhume, qu'il n'a pas soif et qu'il éprouve des difficultés à se mouvoir.

De manière générale, il est recommandé de prendre 1 dose de *Morbillinum* 30CH au début de la maladie suivie d'une dose dix jours plus tard, accompagné de 5 granules de *Belladonna* 9CH et 5 granules d'*Euphrasia officinalis* 5CH toutes les deux heures afin de freiner l'évolution de la maladie. L'*Euphrasia officinalis* est préconisé si l'écoulement nasal est peu irritant, l'écoulement oculaire est irritant et le bord des

paupières est rouge enflé. Cette souche va être remplacée par *Allium cepa* 5CH si l'écoulement nasal est irritant et l'écoulement oculaire est peu irritant.

Au cas où l'exanthème est plus rosé et les symptômes deviennent plus discrets, il est possible de terminer le traitement avec une dose de *Pulsatilla* 30CH une semaine plus tard ou 5 granules 3 à 6 fois par jour de *Pulsatilla* 15CH [122].

### 3. Les traitements des oreillons

#### a) Les traitements allopathiques

Les traitements de la douleur et les traitements anti-inflammatoires seront essentiellement utilisés si les douleurs sont trop importantes. Les antibiotiques ne sont pas indiqués puisque justement la cause est virale.

Dans les formes salivaires, non compliquées, le traitement se repose sur les soins de bouche, les antipyrétiques/antalgiques et les gargarismes à base d'eau chaude salée. La parotidite peut aussi être soulagée à l'aide l'application locale de compresse d'eau froide. Des aliments mixés ou à base de bouillie tiède ou froide en petite quantité peuvent être proposés en cas de douleur pour mâcher ou avaler. Les aliments acides tels que le jus d'orange stimulent fortement la production de salive, ce qui fait gonfler les glandes en renforçant les douleurs. Le fait de manger des aliments mous et d'éviter de consommer des aliments acides peut aider à mieux gérer les symptômes.

En cas de méningite, le repos, des antalgiques et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens vont être prescrits. En cas d'orchite, le même traitement sera proposé. Un repos au lit pendant quelques jours est exigé. Laisser pendre les testicules accentue l'inflammation, ils doivent donc être soutenus. Une bande de support entre les cuisses ainsi que de la glace enveloppée dans une serviette peuvent s'avérer efficace. Les antalgiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être prescrits en dernier recours si la douleur persiste. Cependant, aucun traitement ne peut prévenir l'éventuelle atrophie testiculaire.

En cas de pancréatite, des antalgiques et des antiémétiques pourront être proposés. Des douleurs testiculaires ou abdominales, des troubles de la conscience ou une raideur de la nuque peut être évocateur de complications

#### b) Traitements homéopathiques

Dès l'apparition des premiers symptômes, le remède idéal est l'*Aconitum* qui est très efficace pour calmer la fièvre et les états d'anxiété et de soif.

Lorsque les maux de tête sont intenses et que le malade a le visage rouge avec des difficultés pour dormir le remède homéopathique préconisé est la *Belladonna*. Lorsqu'on constate que les glandes gutturales sont dures et que la douleur part de la gorge jusqu'aux oreilles il est conseillé de prendre du *Phytolacca*.

Pendant la période de convalescence, il est préconisé de prendre du *Sulfur* 9CH. En présence d'une épidémie, il est conseillé de donner à titre préventif 3 granules de *Jaborandi* 5CH le matin au réveil et 3 granules de *Trifolium pratense* 5 CH le soir au coucher [122].

#### 4. Les traitements de la rubéole

##### a) Les traitements allopathiques

Tout comme la rougeole et les oreillons, il n'y a pas de traitements contre la rubéole. Des antalgiques comme le paracétamol peuvent permettre de maîtriser la fièvre et les maux de tête.

En l'absence d'un traitement spécifique de la rubéole congénitale, la démonstration d'une infection rubéoleuse survenue dans les trois premiers mois de la grossesse est une indication indéniable d'interruption de grossesse. La prévention est la seule alternative pour éviter la naissance d'enfants malformés et limiter le nombre d'interruptions de grossesse.

##### b) Les traitements homéopathiques

Divers traitements homéopathiques sont adaptés pour chaque phase de la maladie. Durant la phase d'invasion, on utilise *Ferrum phosphoricum* 5CH, à raison de 4 à 5 prises par jour. Lorsque cette phase est passée, il est conseillé de prendre une dose de *Pulsatilla* 15CH durant quatre jours, surtout lorsque les symptômes sont modérés.

Le médecin homéopathe peut aussi prescrire des remèdes en fonction des symptômes typiques. Si les éruptions sont intenses, il conviendra de remplacer ce traitement par la prise de *Belladonna* 5CH afin de favoriser le soulagement de la fièvre qui devient importante et proportionnelle aux éruptions. Il sera aussi possible d'avoir

recours à *Mercurius solubilis* si on est en présence de transpiration, de soif intense et d'adénopathie.

## Fiche traitements rougeole-oreillons-rubéole à l'officine

### ❖ Prévention: vaccins ROR (Priorix®, MMRvaxpro®)

- 1<sup>ère</sup> dose: 12 mois, 2<sup>ème</sup> dose; entre 16 et 18 mois
- Rattrapage possible pour tous adolescents et adultes, 2 doses à l'intervalle d'un mois

Conseils: - mettre le patch anesthésiant Emla ® (sur prescription) au moins une heure avant le rendez-vous chez le médecin

- en homéopathie : *Thuja* 9CH 1 dose la veille puis 15 CH 1 dose/semaine pendant 1 mois pour les éventuelles intolérances des produits contenus dans le vaccin. Ensuite *Silicea* 15CH et *Sufur* 15CH 1 dose de chaque le lendemain de vaccination pour soutenir le foie et les reins. *Morbillinum* 15CH 1 dose/semaine pendant 1 mois après le vaccin

### ❖ Traitements curatifs

- Aucun traitement curatif !!!
- Dans les formes non compliquées, uniquement traitements symptomatiques: par exemple: des analgésiques, antipyrétiques en fonction du poids tels que Paracétamol (Doliprane®); des anti-inflammatoires Ibuprofène (Advil®) en cas de douleur ou fièvre

Ne pas administrer de l'Aspirine chez les enfants car syndrome de Reye!!!

Pas d'antibiothérapie systématique!!!

- Dans les formes graves: consultation du médecin voire hospitalisation

Conseils: - Isolement du sujet malade si hautement contagieux (rougeole, oreillons)

- Prévenir l'entourage (famille, écoles,...)

- Beaucoup de repos

- Pensez à bien s'hydrater

## CONCLUSION

La rougeole, les oreillons et la rubéole sont trois maladies virales très contagieuses souvent considérées à tort comme banales et réservées aux enfants. Malgré la rapidité de la guérison (le plus souvent en quelques jours), elles sont pénibles à supporter. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif contre la rougeole, ni contre les oreillons ou la rubéole. La vaccination est le seul moyen sûr et efficace de les prévenir donc de protéger les enfants, les adolescents et les jeunes adultes contre ces maladies. Préconisé dès l'âge d'un an, le vaccin ROR permet de protéger les enfants contre ces trois infections. Ceci a non seulement un intérêt individuel mais aussi un intérêt collectif. Contrairement à de nombreuses idées reçues, il est important de contrer la survenue de ces trois maladies qui peuvent entraîner de graves complications.

Dans l'objectif d'une éradication de la maladie, la survenue d'un cas représente une urgence de santé publique. La politique vaccinale est différente d'un pays à l'autre, elle est souvent appréciée par le biais des taux de couverture vaccinale. Grâce à la connaissance des taux de couverture vaccinale, les corrections nécessaires peuvent être apportées pour atteindre l'objectif souhaité de couverture vaccinale dans la population cible. Si le traitement dépend surtout de mesures symptomatiques, la prise en charge des patients en contact avec un cas index repose sur l'administration du vaccin ou d'immunoglobulines en fonction de l'âge du patient, de son statut immunitaire et du temps écoulé depuis le contact. Le pharmacien d'officine joue un rôle capital auprès du public aussi bien dans la prévention que dans le traitement de ces maladies infantiles. Il a souvent plus d'occasion que le médecin de sensibiliser et informer le public à la vaccination, à l'importance de connaître son statut vaccinal, *etc.* Après de la famille, il développera des conseils spécifiques en matière de traitements symptomatiques. Ses conseils personnalisés peuvent conduire à une décision de vaccination ou d'orientation vers le médecin en facilitant une compréhension approfondie.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. Mammette. Virologie médicale. Collection Azay. 2002, 804p. – ISBN 2-7297-0663-1.
- [2] CDC. Photos of Measles and People with Measles.
- [3] P. Reinert. Complications neurologiques de la rougeole: les encéphalites. Médecine thérapeutique/Pédiatrie. 2010; 13(5): 353-8. Doi : 10.1684/mtp.2011.0332.
- [4] P. Lebon et F. Freymuth. Virus de la rougeole : immunodépression, diagnostic. Médecine thérapeutique/ Pédiatrie. 2010; 13(5): 343-52.
- [5] WHO. Rougeole – rubéole, aide-mémoire 286 - 367. Consulté le 5/11/2014
- [6] MA. Dommergues. La rougeole : une maladie pas comme les autres. Médecine thérapeutique/Pédiatrie. 2010; 13(5): 337-42. DOI : 10.1684/mtp.2011.0330
- [7] JM. Huraux. Traité de virologie médicale. De Boeck Secundair. 2003. 704p. ISBN : 2 84371 203 3.
- [8] Dynamique de l'ARNome du virus de la rougeole. Virologie.2007;11(3): 231-45. Doi : 10.1684/vir.2007.0093
- [9] K.M.J. Sparrer, S. Krebs, et al. Complete Genome Sequence of a Wild-Type Measles Virus Isolated during the spring 2013 Epidemic in Germany. Genome Announc. 2014; 2(2): e00157-14. Doi:10.1128/genomeA.00157-14
- [10] Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. J Gen Virol. 2006; 87(10): 2767-2779. Doi: 10.1099/vir.0.82221-0
- [11] C. Devaux, P. Cattaneo. Measles virus phosphoprotein gene products: conformational flexibility of the P/V protein amino-terminal domain and C protein infectivity factor function. J Virol. 2004; 78(21), 11632–11640.
- [12] Paramyxovirus Glycoprotein Incorporation, Assembly and Budding: A Three Way Dance for Infectious Particle Production. Viruses. 2014; 6(8): 3019–3054.
- [13] Y. Yanagi, M. Takeda, S. Ohno, F. Seki. Measles Virus Receptors and Tropism. Jpn. J. Infect. Dis. 2006; 59 (1), 1-5.

- [14] Cotton Rat (*Sigmodon hispidus*) Signaling Lymphocyte Activation Molecule (CD150) Is an Entry Receptor for Measles Virus. PLoS One. 2014; 9(10): e110120. Doi: 10.1371/journal.pone.0110120
- [15] B. Grigorov, D. Gerlier. Récepteurs cellulaires du virus de la rougeole et dissémination in vivo. Virologie. 2010, 14(5): 322-33.
- [16] de Swart, R. L. and al. Predominant infection of CD150<sup>+</sup> lymphocytes and dendritic cells during measles virus infection of macaques. PLoS Pathog. 2008; 4(12): 10 1371.
- [17] Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus. Nature. 2011; 480, 530–533. Doi:10.1038/nature10639
- [18] M. Matéo et M. Lopez. Nectine-4, une protéine clé pour la transmission du virus de la rougeole. Med Sci (Paris). 2012; 28: 363–365. DOI : 10.1051/medsci/2012284010
- [19] RS. Noyce, DG. Bondre, MN. Ha, et al. Tumor Cell Marker PVRL4 (Nectin 4) Is an Epithelial Cell Receptor for Measles Virus. 2011; 7(8):e1002240. Doi: 10.1371/journal.ppat.1002240.
- [20] R. Perry, N. Halsey. The clinical significance of measles: a review. The Journal of Infectious Diseases. 2004; 189 Suppl 1, S4-16. Doi: 10.1086/377712.
- [21] S. Delpout, R. S. Noyce, et C. D. Richardson, « The Tumor-Associated Marker, PVRL4 (Nectin-4), is the Epithelial Receptor for Morbilliviruses ». Viruses, 2014, vol. 6, n° 6, p. 2268-2286.
- [22] A. Béhin et P. Pradat. Neurologie. Inter-med, collection dirigée par Olivier Blétry. 2002, 327p. ISBN: 2-7040-1078-1
- [23] G. Manikkavasagan, M. Ramsay. The rationale for the use of measles post-exposure prophylaxis in pregnant women: a review. J Obstet Gynaecol 2009; 29: 572-5. Doi: 10.1080/01443610903104478.
- [24] G. Ohji, H. Satoh, K. Mizutani, et al. Congenital measles caused by transplacental infection. Pediat. Infect Dis J 2009; 28: 166-7. Doi: 10.1097/INF.0b013e31818a5d83.

- [25] M. Guillet. Rubéole congénitale en 2010 et vaccination. *Antibiotiques*. 2010; 12, 171-180. Doi: 10.1016/j.antib.2010.07.001
- [26] Centers for Disease Control and Prevention. Rubella and congenital rubella syndrome control and elimination - global progress, 2000-2012. *MMWR*. 2013, 62(48); 983-986.
- [27] V. Prasad et al. Rubella virus capsid protein structure and its role in virus assembly and infection. *PNAS*. 2013; 110(50):20105-10. Doi: 10.1073/pnas.1316681110.
- [28] J. Dammeyer. Congenital rubella syndrome and delayed manifestations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010; 74(9):1067–1070. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.06.007>
- [29] L. Cloete, et al. The influence of secondary structure, selection and recombination on rubella virus nucleotide substitution rate estimates. *Virology Journal*. 2014; 11(1): 166. Doi: 10.1186/1743-422X-11-166
- [30] CDC. Rubella photos. <http://www.cdc.gov/rubella/about/photos.htm> consulté le 10/10/2014
- [31] M. Beatch, T. Hobman. Rubella Virus Capsid Associates with Host Cell Protein p32 and Localizes to Mitochondria. *J Virol*. 2000; 74 (12): 5569-5576
- [32] M. Beatch, et al. Interactions between rubella virus capsid and host protein p32 are important for virus replication. *J Virol*. 2005; 79(16):10807-20. Doi: 10.1128/JVI.79.16.10807-10820.2005
- [33] J. Lee and D. Bowden. Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13(4): 571-587. Doi: 10.1128/CMR.13.4.571-587.2000
- [34] C. Claus et al. Analysis of the selective advantage conferred by a C-E1 fusion protein synthesized by rubella virus DI RNAs. *Virology*. 2007; 369(1): 19–34.
- [35] RF. Edlich, KL. Winters, WB. Long, KD. Gubler. Rubella and congenital rubella (German measles). *Am J Med*. 2005; 118(3):319-28. Doi: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.v15.i3.80

- [36] H. Cong et al. Identification of the Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein as a Cellular Receptor for Rubella Virus. *J. Virol.* 2011, 85(21):11038. Doi: 10.1128/JVI.05398-11.
- [37] Rubella virus pseudotypes and a cell–cell fusion assay as tools for functional analysis of the rubella virus E2 and E1 envelope glycoproteins. *J Gen Virol.* 2006, vol. 87, no. 10, 3029-3037. Doi: 10.1099/vir.0.82035-0.
- [38] O. Picone, L. Grangeot-Keros. Rubéole et grossesse. *EMC-gynécologie Obstétrique.* 2005, 2, p 343-353. Doi: 10.1016/j.emcgo.2005.09.002.
- [39] R. Duszak. Congenital rubella syndrome-major review. *Optometry.* 2009; 80:36-43. Doi: 10.1016/j.optm.2008.03.006
- [40] A. Merdassi, R. Limaiem, F. Turki et al. Manifestations ophtalmologiques de la rubéole congénitale. *Pédiatrie.* 2011; vol 18, issue 8, p870-873. Doi : 10.1016/j.arcped.2011.05.009
- [41] D. Lahbil, L. Souldi, L. Rais et al. Les manifestations ophtalmologiques de la rubéole congénitale : aspects cliniques et épidémiologiques. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 2007; 303; p13-20
- [42] P. Vijayalakshmi, G. Kakkar, A. Samprathi, R. Banushree. Ocular manifestations of congenital rubella syndrome in developing country. *Indian J Ophtalmol.* 2002; vol 50, issue 4, p307-11.
- [43] B. Cohen, A. Durstenfeld, P. Rohem. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. *Trends in hearing.* 2014, vol 18, 2331216514541361. Doi: 10.1177/2331216514541361.
- [44] K. Ulla, B. Griffiths et al. Costs of congenital Rubella syndrome (CRS) in Oman: evidence based on long-term following up of 43 children. *Vaccine.* 2006; vol 24, issue 40-41, p 6437-45.
- [45] S. Smith and I. Gemmil. Oreillons: résurgence d'un virus vaincu. *Canadian Family Physician* 2011; 57(7):e244-e248.

- [46] CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook - 12th Edition Second Printing. 2012, 324p. consulté le 15/11/2014
- [47] S. Rubin, M. Eckhaus, et al. Molecular Biology, Pathogenesis and Pathology of Mumps Virus. 2014, vol 235, issue 2, p242-52. Doi: 10.1002/path.4445.
- [48] Gene-Specific Contributions to Mumps Virus Neurovirulence and Neuroattenuation. J. Virol. 2001, vol. 85, no. 14, 7059-7069. Doi: 10.1128/JVI.00245-11
- [49] T. Kubota, N. Yokosawa , N. Fujii. Association of mumps virus V protein with RACK1 results in dissociation of STAT-1 from the alpha interferon receptor complex. 2002; 76 (24): 12676-82. Doi: 10.1128/JVI.76.24.12676-12682.2002
- [50] Prescott, Harley, Klein, et al. Microbiologie. De Boeck. 3<sup>ème</sup> édition. 2010, 1086p. ISBN: 978-2-8041-6012-8
- [51] MO. Vareil, G. Rouibi, et al. Epidemic of complicated mumps in previously vaccinated young adults in the South-West of France. Med. Mal. Infect. 2014, 44 (11-12): 502-8. Doi: 10.1016/j.medmal.2014.09.006
- [52] A. Chang and RE. Dutch. Paramyxovirus Fusion and Entry: Multiple paths to a common end. Viruses. 2012, 4, 613 – 636. Doi : 10.3390/v4040613
- [53] T. Mouchel et coll. Le virus ourlien et l'orchite : vers une approche physiopathologique. Progrès en Urologie. 2002, 12, 124-128.
- [54] MC. Bonnet, A. Dutta, C. Weinberger, SA. Plotkin. Mumps vaccine virus strains and aseptic meningitis. 2006; 24 (49-50): 7037-45. Doi:10.1016/j.vaccine.2006.06.049
- [55] JR. Madell, CA. Flexer. Pediatric audiology. Diagnostic, technology and management. Thieme. 2008, 329p. ISBN: 978-1-60406-001-0
- [56] W. Tyor, T. Harrison. Mumps and rubella. 2014, vol 123, p591-600. Doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00028-6.
- [57] CDC. Mumps. <http://www.cdc.gov/mumps/about/photos.html> consulté le 20/11/2014

- [58] A. Hviid, S. Rubin, K. Mühlemann, « Mumps ». *The Lancet*. 2008, vol. 371, n° 9616, p. 932-944.
- [59] H. Jiang, L. Chess. How the immune system achieves self-nonself discrimination during adaptive immunity. 2009; vol 102, p95-133. Doi: 10.1016/S0065-2776(09)01202-4.
- [60] Inserm. Système immunitaire. Centre national de la recherche scientifique. [http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doscel/decouv/xtxt/zvie/immuNiv2\\_1.htm](http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doscel/decouv/xtxt/zvie/immuNiv2_1.htm) consulté le 6/5/2014
- [61] GR. Burmester. A. Pezzutto. Bases, analyses biologiques, pathologies. Atlas de poche d'immunologie. 2<sup>ème</sup> édition française. Médecine - Sciences Flammarion. 2005, 321p. ISBN: 2-257-16076-2
- [62] C. Janeway, P. Travers, et al. Immunobiologie. Le système immunitaire fondamental et pathologique. 2<sup>ème</sup> édition française. De boeck. 2003, 781p. ISBN : 2-7445-0150-6
- [63] CHU Caen. Centre national de référence CNR de la rougeole et des Paramyxoviridae respiratoires humaines. Pôle biologie et pharmacie. <http://www.chu-caen.fr/service-129.html> consulté le 7/11/2014
- [64] De Swart. The pathogenesis of measles revisited. 2008; 27(10 Suppl):S84-8. Doi: 10.1097/INF.0b013e31816857fe.
- [65] DE. Griffin. Measles virus-induced suppression of immune responses. 2010; 236: 176–189.
- [66] D. Gerlier, H. Valentin. Measles virus interaction with host cells and impact on innate immunity. 2009; 329: 163-91.
- [67] Inhibition of Major Histocompatibility Complex Class II-Dependent Antigen Presentation by Neutralization of Gamma Interferon Leads to Breakdown of Resistance against Measles Virus-Induced Encephalitis. *J Virol*. 2001; 75(7): 3059–3065.

- [68] Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol.* 2008 vol. 89, issue 1, p1-47. Doi: 10.1099/vir.0.83391-0
- [69] M. Flynn and B. Mahon. Cell Mediated and Humoral Immune responses to Mumps Virus: Recent Developments. *Recent Research Developments in Virology.* 2003 (5) 97-115.
- [70] Shaffer, J. Bellini, P. Rota. The C protein of measles virus inhibits the type I interferon response. *Virology.* 2003, vol 315, issue 2, p389-397.
- [71] Palosaari, J. Rodriguez, C. Horvath. STAT protein interference and suppression of cytokine signal transduction by measles virus V protein. *J. Virol.* 2003, vol 77, no 13, p 7635-7644. Doi: 10.1128/JVI.77.13.7635-7644.2003
- [72] CM. Ulane et al. Composition and assembly of STAT-targeting ubiquitin ligase complexes: paramyxovirus V protein carboxyl terminus is an oligomerization domain. 2005, vol 79, no 16, p 10180-9. Doi: 10.1128/JVI.79.16.10180-10189.2005
- [73] Paramyxovirus evasion of innate immunity: Diverse strategies for common targets. *World J Virol.* 2013; 2(2): 57–70.
- [74] GD. Parks, MA. Alexander-Miller. Paramyxovirus Activation and Inhibition of Innate Immune Responses. 2013, vol 425, issue 24, p 4872-92. Doi: 10.1016/j.jmb.2013.09.015
- [75] SE. Turvey, DH. Broide. Chapter 2: Innate Immunity. 2010; 125 (2 Suppl 2): S24–S32.
- [76] Santé et services sociaux Québec. Chapitre I : principes généraux. Protocole d'immunisation du Québec, 6<sup>ème</sup> édition. 2009. 514p. ISBN: ISSN: 1925-069X.
- [77] J. Gaudelus. Les recommandations des autorités françaises en matière d'élimination de la rougeole et de la rubéole et de la prévention du syndrome de rubéole congénitale. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie.* 2010, vol 13, issue 5, p385-91. DOI: 10.1684/mtp.2011.0339

- [78] SR. Vaidya, DT. Chowdhury, NS. Kumbhar, et al. Circulation of two mumps virus genotypes in an unimmunized population in India. 2013, 85(8):1426-32. Doi: 10.1002/jmv.23600
- [79] Oral fluid for the serological and molecular diagnosis of measles. *Int J Inf Dis.* 2010, vol 14, issue 11, e991–e997. doi:10.1016/j.ijid.2010.06.009.
- [80] A. Coutinho, I. Caramalho, E. Seixas, J. Demengeot. Thymic commitment of regulatory T cells is a pathway of TCR-dependent selection that isolates repertoires undergoing positive or negative selection. 2005; 293:43-71.
- [81] KS. Zänker. General introduction to innate immunity: Dr. Jekyll/Mr. Hyde quality of the innate immune system. 2008; 15:12-20. Doi: 10.1159/000135683.
- [82] Z. Błach-Olszewska. Innate immunity: cells, receptors, and signaling pathways. 2005; 53(3):245-53.
- [83] JM. Dzik. The ancestry and cumulative evolution of immune reactions. *Acta Biochim Pol.* 2010; 57(4):443-66.
- [84] E. Royuela, A. Castellanos, C. Sánchez-Herrero, et al. Mumps virus diagnosis and genotyping using a novel single RT-PCR. 2011; 52(4):359-62. Doi: 10.1016/j.jcv.2011.09.007.
- [85] F. Reid, J. Hassan, F. Irwin, et al. Epidemiologic and diagnostic evaluation of a recent mumps outbreak using oral fluid samples. 2008; vol 41, issue 2, p134-7.
- [86] DR. Latner, M. McGrew, NJ. Williams, et al. Estimates of mumps seroprevalence may be influenced by antibody specificity and serologic method. 2014; 21(3):286-97. Doi: 10.1128/CVI.00621-13.
- [87] G. Salmón-Mulanovich, DL. Blazes, et al. Rapid response to a case of mumps: implications for preventing transmission at a medical research facility. *Salud publica de Mexico.* 2009; 51(1):34-38.
- [88] WHO EPI team. Manuals for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. 2<sup>nd</sup> edition. 2007; 109p. Code: WHO/IVB/07.01 consulté le 5/12/2014

- [89] HAS. Recommandations en santé publique: surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. 2009; 25p. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/depistages\\_prenatals\\_obligatoires\\_\\_synthese\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/depistages_prenatals_obligatoires__synthese_vf.pdf) consulté le 5/12/2014
- [90] KP. Wandinger, S. Saschenbrecker, K. Steinhagen, et al. Diagnosis of recent primary rubella virus infections: significance of glycoprotein-based IgM serology, IgG avidity and immunoblot analysis. 2011; 174(1-2): 85-93. Doi: 10.1016/j.jviromet.2011.04.001.
- [91] OO. Agbede, OO. Adeyemi, AW. Olatinwo. Significance of IgG-Avidity in Antenatal Rubella Diagnosis. 2013; 7(3):131-7.
- [92] N. Guérin. Épidémiologie française et européenne : les données les plus récentes. Médecine thérapeutique/Pédiatrie. 2010; 13 (5) : 328-36. Doi: 10.1684/mtp.2011.0329
- [93] C. Baudon, I. Parent du Châtelet, D. Antona, et al. Caractéristiques de l'épidémie de rougeole démarrée en France depuis 2008 : Bilan des déclarations obligatoires pour les cas survenus jusqu'au 30 avril 2011. Bull Epidemiol Hebd. 2011; 33-34: 353-8.
- [94] InVS. Rougeole. Point d'actualités. Point au 25 juin 2014. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole/Points-d-actualites> consulté le 14/12/2014
- [95] Conférence de presse. L'épidémie de rougeole explose, entraînant une augmentation des hospitalisations et des formes sévères. Ministère chargé de la Santé et Institut de veille sanitaire. 2011; 22p.
- [96] Inpes. Guide des vaccins. Direction générale de la Santé – Comité technique des vaccinations. Edition 2012, 486p. ISBN: 978-2-9161-9228-4
- [97] E. Coffinières, C. Turbelin, D. Riblier, A. Aouba, et al. Mumps: burden of disease in France. 2012; 30(49) : 7013-8. Doi: 10.1016/j.vaccine.2012.09.070
- [98] A. Gobet, A. Mayet, L. Journaux, et al. Mumps among highly vaccinated people: investigation of an outbreak in a French Military Parachuting Unit, 2013. 2014; 68(1) : 101-2. Doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.004

- [99] InVS. Rubéole. Données épidémiologiques. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rubeole/Donnees-epidemiologiques> consulté le 16/12/2014
- [100] A. Lepoutre, D. Antona, L. Fonteneau, et al. Séroprévalence des maladies à prévention vaccinale et de cinq autres maladies infectieuses en France. Résultats de deux enquêtes nationales 2008-2010. Bull Epidemiol Hebd. 2013; no41-42, p526-34
- [101] I. Parent du Châtelet, L. Bouraoui, L. Grangeot-Keros, et al. Bilan de 10 années de surveillance des infections rubéoleuses durant la grossesse à travers le réseau de laboratoires Rénarub en France métropolitaine, 1997-2006. Bull Epidemiol Hebd. 2008; no14-15, p102-6
- [102] J. Gaudelus. Elimination de la rougeole et prévention de la rubéole congénitale. Plan stratégique pour la région européenne de l'OMS. Médecine thérapeutique/Pédiatrie. 2010; vol 13, issue 5, p375-84.
- [103] B. Simone, P. Carrillo-Santistevé, PL. Lopalco. Healthcare workers' role in keeping MMR vaccination uptake high in Europe: a review of evidence. Eurosurveillance. 2012; 17 (26): pii=20206
- [104] ECDC. Measles and rubella monthly monitoring reports. Surveillance reports. Vaccine preventable diseases and invasive bacterial infections. consulté le 16/12/2014
- [105] ECDC. Mumps. Annual epidemiological report 2014 - vaccine-preventable diseases. Surveillance reports. consulté le 16/12/2014
- [106] Institut scientifique de santé publique. Maladies infectieuses pédiatriques à prévention vaccinale - tendances et évolutions en Belgique et dans les communautés, 2011. Service maladies infectieuses au sein de la population générale. 2012; 84p. ISSN: D/2012/2050/81
- [107] Vidal. <http://www.vidal.fr/> consulté le 26/12/2014
- [108] Inpes. Calendrier des vaccinations 2014. <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/calendrier/calendrier-vaccination.asp> consulté le 05/01/2015

- [109] GlaxoSmithSkine Inc. Monographie du produit – Priorix®. 2014, 24p. No de contrôle : 178447
- [110] A. Taddio, M. Appleton, R. Bortolussi, et al. Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice guideline. *Can Med Assoc J.* 2010, 182(18): 1989- 1995
- [111] CDC. Vaccins and immunizations. Recommendations and guidelines – vaccine administrations consulté le 14/01/2015
- [112] WHO. Rubella vaccines: WHO position paper? *Weekly Epidemiological Record.* 2011, no 29, 86, p301–316.
- [113] WHO. Measles vaccines: WHO position paper? *Weekly Epidemiological Record.* 2009, no 35, 84, p349 – 360.
- [114] WHO. Mumps vaccines. WHO position paper? *Weekly Epidemiological Record.* 2007, no 7, 82, p49 – 60.
- [115] J. Gaudelus. Vaccinologie. *Progrès en pédiatrie.* 2008, 465p. ISBN: 978-2-7040-1243-5
- [116] J. Gaudelus. Rougeole: son élimination passe par une amélioration de la couverture vaccinale. *Antibiotiques.* 2010, no 12, p67 – 74.
- [117] X. Badilla, A. Morice, ML. Avila-Aguero, et al. Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J.* 2007, 26(9):830-5
- [118] M. Guillet. Rubéole congénitale en 2010 et vaccination. *Antibiotiques.* 2010, no 12, p171 – 180.
- [119] P. Reinert, B. Soubeyrand, R. Gauchoux. Evaluation de 35 années de vaccination rougeole – oreillons – rubéole en France. *Archives de pédiatrie.* 2003, no 10, p948 – 954. Doi : 10.1016/j.arcped.2003.09.028
- [120] CIRCULAIRE N°DGS/RI1/2009/334 du 4 novembre 2009 relative à la transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas de rougeole et la mise en œuvre de mesures préventives autour d'un cas ou de cas groupés. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/09\\_334t0pdf.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/09_334t0pdf.pdf) consulté le 16/01/2015

[121] I. Pruvost, S. Lowingerova-Fauvet, P. Debacket et al. Evaluation de l'application du calendrier vaccinal de l'enfant en médecine libérale. Archives de Pédiatrie. 2012, vol 19, issue 3, p 248 – 253. Doi : 10.1016/j.arcped.2011.12.013

[122] DJ. Sayous. Le grand livre de l'homéopathie. Eyrolles, 2<sup>nd</sup> édition. 2012, 407p. ISBN : 978-2-212-55382-6

[123] G. Monsel, C. Rapp, TA. Duong, D. Farhi et al. Rougeole de l'adulte : une maladie émergente n'épargnant pas le personnel médical. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2011, vol 138, issue 2, p 107-110. Doi:10.1016/j.annder.2010.12.015

[124] A. Selves, S. Ruiz, L. Crognier, J.-M. Conil et al. L'aspirine et ses dangers : syndrome de Reye chez un adulte jeune. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2013, vol 32, issue 11, p 814 – 816. Doi:10.1016/j.annfar.2013.08.009

## Table des matières

<b>Liste des abréviations</b> .....	6
<b>Liste des figures</b> .....	8
<b>INTRODUCTION</b> .....	10
<b>I. Les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole</b> .....	11
A. La rougeole .....	11
1. La découverte .....	11
2. La structure du virus .....	11
3. Cycle viral .....	14
4. La clinique.....	17
B. Les oreillons .....	22
1. La découverte .....	22
2. La structure du virus .....	23
3. Le cycle viral .....	25
4. La clinique.....	26
C. La rubéole .....	30
1. La découverte .....	30
2. La structure du virus .....	31
3. Le cycle viral .....	32
4. La clinique.....	34
4.1. Les manifestations cliniques chez l'enfant et l'adulte.....	34
4.2. La rubéole congénitale .....	36
4.2.1. L'embryopathie .....	37
4.2.2. La foetopathie.....	42
<b>II. L'immunité contre la rougeole, les oreillons et la rubéole : de la physiopathologie à la vaccination.</b> .....	44
A. L'immunité .....	44
1. L'immunité innée .....	44
1.1. Les généralités.....	44
1.2. L'immunité innée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole .....	45
2. L'immunité spécifique .....	47
2.1. Les généralités.....	47
2.2. L'immunité adaptative contre la rougeole, les oreillons et la rubéole .....	50
3. Le cas particulier de la rougeole.....	50
B. Les principes de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.....	52
1. La place du vaccin ROR dans le calendrier vaccinal français .....	52

2. La vaccination .....	54
2.1. Les vaccins .....	54
2.2. Les caractéristiques générales des vaccins .....	54
2.3. Les principes de la vaccination.....	56
<b>III. L'épidémiologie .....</b>	<b>57</b>
A. Les marqueurs biologiques de la rougeole, des oreillons et de la rubéole .....	57
1. Le diagnostic direct ou la recherche des virus .....	58
2. Le diagnostic indirect.....	60
B. En France.....	66
1. La rougeole .....	66
2. Les oreillons .....	70
3. La rubéole .....	72
C. En Europe .....	76
1. La rougeole .....	76
2. Les oreillons .....	77
3. La rubéole .....	77
D. La couverture vaccinale.....	78
1. L'efficacité des vaccins.....	79
2. La stratégie de vaccination.....	81
<b>IV. Les traitements des maladies infantiles et le rôle du pharmacien à l'officine .....</b>	<b>83</b>
A. Les traitements préventifs ou la vaccination et les conseils associés .....	83
1. Les recommandations .....	83
2. La vaccination et les conseils associés .....	86
B. Les traitements curatifs et les conseils associés.....	95
1. Les traitements de la fièvre .....	95
2. Les traitements de la rougeole .....	99
3. Les traitements des oreillons.....	101
4. Les traitements de la rubéole .....	102
<b>Fiche traitements rougeole-oreillons-rubéole à l'officine .....</b>	<b>104</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>105</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>106</b>

---

## **RESUME :**

Depuis l'introduction de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, la mortalité et la morbidité liées à ces maladies ont été réduites de façon drastique. Malgré les efforts déployés pour les éradiquer, ces maladies persistent encore sur le territoire. Ce phénomène reflète l'insuffisance de la couverture vaccinale. L'image bénigne de ces maladies, la méconnaissance des effets délétères et le scepticisme vis-à-vis de la vaccination ont conduit la population à diminuer sa demande de vaccination. Afin de diminuer leur nombre, il est important de relancer la prévention de ces infections par la vaccination. Le pharmacien sera amené à informer les patients, à les accompagner, les conseiller et les aider dans leur démarche de vaccination.

---

### **Measles, mumps, rubella: Why vaccinate?**

**Impact of vaccination on the epidemiology of these diseases and the role of community pharmacists in their prevention and support**

Since the introduction of vaccination against measles, mumps and rubella, there have been an important decrease of mortality and morbidity. Despite efforts to eradicate them, these diseases still remain on the territory. This reflects the lack of vaccine coverage. Benign image of these diseases, ignorance of deleterious effects and skepticism of vaccination led the population to reduce its demand for immunization. To reduce their number, it is important to boost prevention of these diseases using vaccination. The pharmacist will have to inform patients, to accompany them, advise them and help them in their vaccination approach.

---

## **DISCIPLINE ADMINISTRATIVE: PHARMACIE**

---

**MOTS-CLES : rougeole, oreillons, rubéole, diagnostic, épidémiologie, vaccination, conseil officinal**

---

Université Toulouse III Paul Sabatier  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, chemin des Maraîchers  
31062 TOULOUSE CEDEX 09