

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 18 octobre 2019
Par Mme SZCZAPA Valentine**

**ETAT DES LIEUX D'UNE PATHOLOGIE A PREVENTION VACCINALE :
LA ROUGEOLE**

Membres du jury :

Président : Mme GOFFARD Anne, Maitre de Conférence et Praticien Hospitalier

Directeur, conseiller de thèse : Mr CARNOY Christophe, Maitre de Conférence

Membres extérieurs : Mme HACHE Delphine, Docteur en Pharmacie
Mr WILS Franck, Docteur en Pharmacie



**Faculté de Pharmacie
de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques

Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique

M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A ma présidente du Jury : Madame Goffard,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury, pour votre enseignement durant ces années.

A mon directeur de thèse : Monsieur Carnoy,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury, de m'avoir accompagné, aidé et donné de nombreux conseils tout au long de la rédaction de ce travail. Vous avez toujours été disponible et je suis très honorée de vous avoir dans mon jury.

A Monsieur Wils, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir donné ma chance il y a maintenant plus de 2 ans. Merci pour vos conseils et l'expérience que j'ai acquis.

A Madame Hache, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et pour vos conseils lors de nos rencontres.

A mes parents,

A ma maman et mon papa, merci d'avoir été présents à chaque étape de ma vie, de m'avoir soutenue dans les bons et les mauvais moments. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi et merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je ne dirai jamais assez à quel point je vous aime.

A toi Romain,

Merci d'être celui que tu es et pour l'amour que tu me portes. Merci de me faire sourire, rire et de me rendre heureuse au quotidien. Tu es mon amour, mon meilleur ami, mon partenaire et nous avons de belles années à vivre devant nous.

Merci également à tes parents pour leur accueil et leur grande gentillesse.

A ma famille,

A ma grand-mère et mon grand-père qui sont un exemple pour moi pour la famille qu'ils ont fondé, leur amour. Merci pour votre amour et votre soutien.

A mes frères, Ludo et Fred, merci pour votre amour, votre gentillesse et vos conseils.

A ma marraine, Aude, merci pour ton amour, tes conseils, ta présence et ces soirées ciné.

A mes tantes et mes oncles, merci pour tout, merci de m'entourer et d'être là pour moi.

A mes amis,

J'ai eu la chance de vous rencontrer et de passer des moments inoubliables à vos côtés. Vous avez fait de ces années de belles et inoubliables années.

Mention spéciale

A Marie, merci pour ces 7 années ensemble remplies de fou-rires, de soirées confidences. Ces années n'auraient pas été les mêmes sans toi, tu es mon binôme et je suis fière de t'avoir pour amie.

A Margaux et Julien, avec qui nous formons un quatuor de choc. Merci pour tout, d'être vous et d'être présents. Vous êtes des amis incroyables et je suis fière de vous avoir à mes côtés.

A mes intégrateurs, la liste est longue. Les années de pharmacie m'auront permis de rencontrer de superbes personnes. Merci pour vos conseils, les folles soirées et les bons moments passés.

A mes anciennes collègues, Catherine, Virginie, Marion

Je vous remercie de m'avoir accueilli avec autant de gentillesse et de bienveillance. Merci pour vos conseils et votre expérience. J'ai de super souvenirs à vos côtés autant pour les journées de travail que pour les fous rires.

Sommaire

Introduction.....	3
I. La rougeole	5
A. Virologie de la rougeole	5
1. Classification et structure du virus.....	5
2. Cycle viral.....	7
C. Aspects cliniques.....	9
1. Transmission et incubation.....	9
2. Physiopathologie	10
a) Entrée du virus.....	10
b) Dissémination	11
3. Symptômes	12
a) La phase d'invasion	12
b) La phase éruptive	13
4. Complications.....	14
a) Les complications respiratoires.....	14
b) Les complications neurologiques	14
c) Autres complications.....	16
D. Diagnostic.....	16
1. Diagnostic indirect.....	17
a) Sérologie sur prélèvement sanguin.....	17
b) Détection d'IgM salivaires	17
2. Diagnostic direct.....	17
a) Culture cellulaire	18
b) Immunofluorescence.....	18
c) RT-PCR	18
E. Déclaration du cas.....	18
F. Traitement.....	19
1. Prise en charge du malade	19
2. Prévention du risque de transmission	19
II. La vaccination anti-rougeole	21
A. Bases immunologiques et vaccination.....	21
1. Le système immunitaire	21
2. La réponse immunitaire lors de la rougeole	21

a) L'immunité innée.....	21
b) L'immunité adaptative	22
3. Principe vaccinal	23
B. Historique de la vaccination anti-rougeole	25
1. Découverte et développement de la souche Edmonston	25
2. Développement des autres souches	28
C. Vaccins disponibles en France.....	29
1. Le PRIORIX ®.....	29
2. Le M-M-RVAXPRO ®.....	29
1. L'efficacité vaccinale	30
D. Couverture vaccinale et cas de rougeole	33
1. Dans le monde	33
2. En Europe	36
3. En France.....	38
E. L'hésitation vaccinale : lien entre vaccin ROR et l'autisme ?.....	42
III. Plans d'action contre la rougeole et rôle du pharmacien d'officine	45
A. Le plan stratégique mondial 2012-2020 contre la rougeole (et la rubéole).	45
B. Le calendrier vaccinal.....	46
C. Rôle du pharmacien et conseils associés.....	48
1. La vaccination et les conseils associés	48
a) Les contre-indications	48
b) Les effets indésirables	49
c) La prescription, la délivrance, la conservation et l'administration du vaccin.....	50
d) Gestion de l'anxiété et de la douleur liée à l'injection du vaccin.....	51
e) Après la vaccination.....	52
2. Le traitement des symptômes et les conseils associés	52
a) Mesures d'hygiène pour éviter la propagation de la rougeole.....	53
b) Prise en charge de la fièvre	53
c) Prise en charge des autres symptômes courants	54
Conclusion.....	57
Annexe n°1 : Formulaire CERFA pour la déclaration des cas de rougeole.....	58
Liste des tableaux	59
Liste des figures	60
Bibliographie.....	61

Introduction

Avec plus de 300 000 cas déclarés dans le monde en 2018 (1) dont 2902 cas en France (2), la rougeole est aujourd'hui une pathologie avec un vrai enjeu de santé de publique.

La rougeole est une infection virale très contagieuse, qui peut être grave et pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif à l'heure actuelle. Elle touche la population de l'enfant au jeune adulte. Il s'agit d'un virus respiratoire qui se transmet par projection de gouttelettes salivaires ou respiratoires.

La vaccination reste le seul moyen d'être protégé contre la rougeole c'est pourquoi depuis le 1^{er} janvier 2018, la vaccination est obligatoire chez le nourrisson qui reçoit deux doses du vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Alors que la vaccination contre la rougeole avait permis une réduction de mortalité dans le monde de l'ordre de 84% entre 2000 et 2016 (3), nous sommes face à une reprise de la circulation du virus depuis 2017.

Dans ce contexte, le pharmacien a un vrai rôle à jouer dans l'accompagnement et la promotion de la vaccination. Tout d'abord il participe à donner la bonne information aux patients sur les risques de la pathologie. Il va ensuite pouvoir détecter les personnes qui doutent de l'intérêt de la vaccination et leur en expliquer le fonctionnement. Ainsi, le pharmacien est un chaînon important afin que la couverture vaccinale soit la plus efficace possible sur le territoire.

Dans un premier temps, nous aborderons la maladie de la rougeole dans sa globalité avec la composition du virus, son mode de transmission, son diagnostic, sa physiopathologie et ses impacts. Ensuite, nous verrons en quoi consiste la vaccination, l'historique du développement du vaccin anti-rougeole et les produits disponibles en France. Nous profiterons de cette partie pour faire le point sur l'épidémiologie de la rougeole et l'état de la de couverture vaccinale dans le monde, en Europe et en France. Pour finir nous mettrons en avant les démarches mises en place pour la promotion de la vaccination, le nouveau calendrier vaccinal, la prise en charge et le conseil à l'officine.

I. La rougeole

A. Virologie de la rougeole

1. Classification et structure du virus

Le virus de la rougeole ou virus morbillieux appartient à la famille des *Paramyxoviridae*, genre *Morbillivirus* (4).

Il s'agit d'un virus enveloppé à ARN négatif, simple brin, non segmenté. Le génome est recouvert d'une capsidie, structure protéique hélicoïdale qui va l'entourer et le protéger. Lors de l'assemblage de cette capsidie on obtient une structure compacte, on parle alors de nucléocapsidie (Figure 1 et 2) (5).

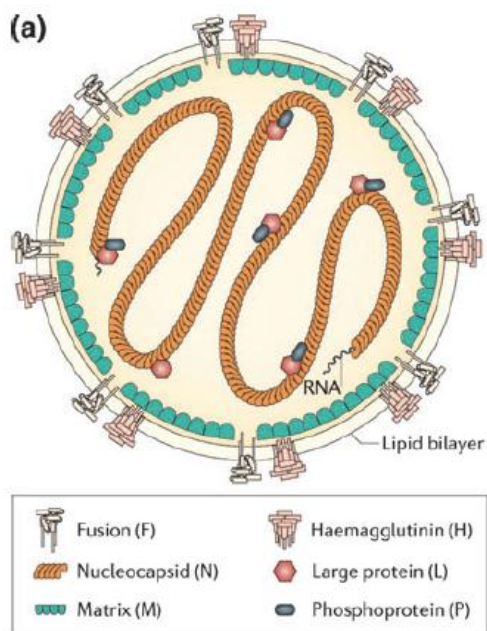


Figure 1 : Schéma du virus morbillieux (5)

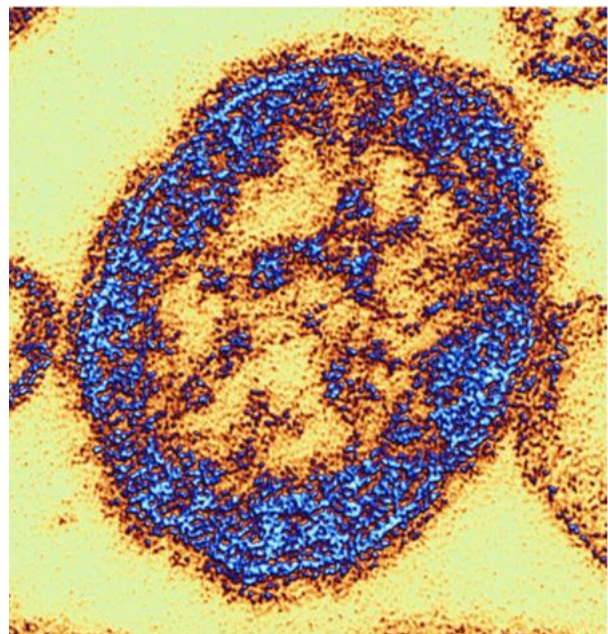


Figure 2 : Virus de la rougeole au microscope électronique (6)

Le génome contient 6 unités transcriptionnelles codant (Figure 3) :

► 6 protéines structurales :(4),(7),(8)

- La protéine N (nucléocapside)
 - Renferme l'ARN et lie les protéines L et P formant le complexe de transcription du virus.

- La protéine L (large ou polymérase)
 - Forme l'ARN polymérase ARN dépendante complexée à la protéine P qui utilise comme matrice l'ARN complexé à la protéine N sous forme d'une nucléocapside.

- La protéine P (phosphoprotéine)
 - Constitue un cofacteur de la polymérase en assurant la liaison de la protéine L à la nucléocapside.

- La protéine M (protéine de matrice)
 - Permet la cohésion et la maturation du virion.

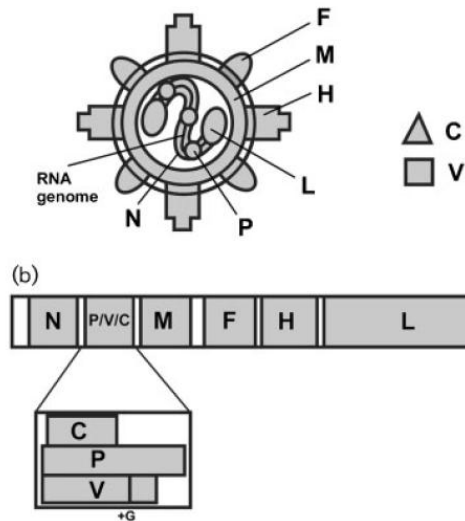
- La protéine H (hémagglutinine)
 - Glycoprotéine d'enveloppe, elle est responsable de l'attachement du virus à la cellule.

- La protéine F (protéine de fusion)
 - Glycoprotéine d'enveloppe, elle fait fusionner les cellules entre-elles et permet l'entrée de la nucléocapside dans la cellule.

► 2 protéines non structurales par une lecture différente du gène P lors de la traduction :

- La protéine C
- La protéine V

Leur fonction principale est de bloquer les réponses immunitaires innées de l'hôte elles jouent donc un rôle important dans la propagation du virus.



2. Cycle viral

Le virus de la rougeole se développe dans sa cellule hôte, il est intracellulaire strict.

Le cycle viral débute avec la liaison protéine H au récepteur cellulaire (CD46 et/ou CD150) (8),(9) qui déclenche le phénomène de fusion via la protéine F. On a donc entrée de la nucléocapside virale dans la cellule hôte à pH neutre. Le voisinage de cellules infectées et de cellules saines exprimant le(s) récepteur(s) entraîne leur fusion en cellules géantes polynucléées ou syncytium (7).

Une fois le génome libéré 2 phénomènes vont avoir lieu dans le cytoplasme :

- La transcription en ARN messagers et traduction :
 - L'ARN polymérase ARN dépendante (protéine L+P) complexée à la protéine N permet la transcription de plusieurs ARN messagers positifs (complémentaires de l'ARN viral).
 - Les ribosomes cellulaires vont utiliser 6 brins d'ARN messagers afin de synthétiser les protéines structurales citées précédemment.

- La réplication :
 - o Un des brins d'ARN messager positif servira de matrice à la synthèse de nouvelles copies du génome viral négatif.

Les génomes néoformés et les capsides s'assemblent alors, tandis que les protéines M se déposent sur la face interne de la membrane cytoplasmique. Les nouvelles protéines H et F s'insèrent quant à elle dans la membrane cytoplasmique.

S'ensuit la libération des nouveaux virions par bourgeonnement emportant avec eux un morceau de membrane plasmique de la cellule hôte. Elle formera donc l'enveloppe du virus (Figure 4) (7), (10).

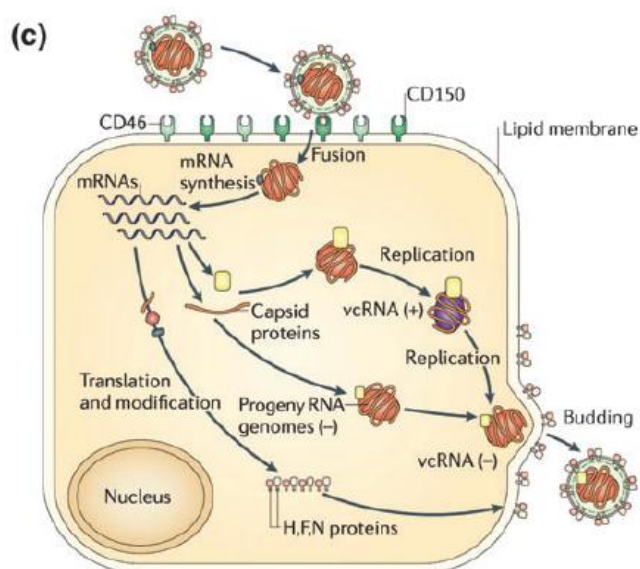


Figure 4 : Schéma du cycle de réplication virale (5)

C. Aspects cliniques

1. Transmission et incubation

La rougeole est donc une maladie virale strictement humaine et hautement contagieuse. La contagiosité est déterminée par le nombre reproducteur de base (11) « R0 » qui correspond au nombre moyen de personnes auxquelles un malade transmet l'infection. Pour la rougeole ce « R0 » possède une valeur comprise entre 15 et 20 (12). A titre de comparaison, le R0 de la grippe pandémique A/H1N1 est compris entre 1,25 et 1,23 (11).

Sa transmission est surtout aérienne, le virus est véhiculé par des gouttelettes de Pflügge émises par le sujet infecté. Elle peut également se faire par contact direct avec les sécrétions naso-pharyngées d'une personne infectée ou par voie indirecte puisque le virus est persistant dans l'air ou sur une surface (13), (14).

Une personne atteinte de rougeole peut transmettre la maladie dès la veille de l'apparition des premiers symptômes et jusqu'à 5 jours après l'apparition de l'éruption cutanée.

Le délai d'incubation du virus morbilleux, c'est-à-dire le temps écoulé entre le contact avec le virus et l'apparition des 1ers symptômes, est de 10 à 12 jours en moyenne (12), (14).

2. Physiopathologie

a) Entrée du virus

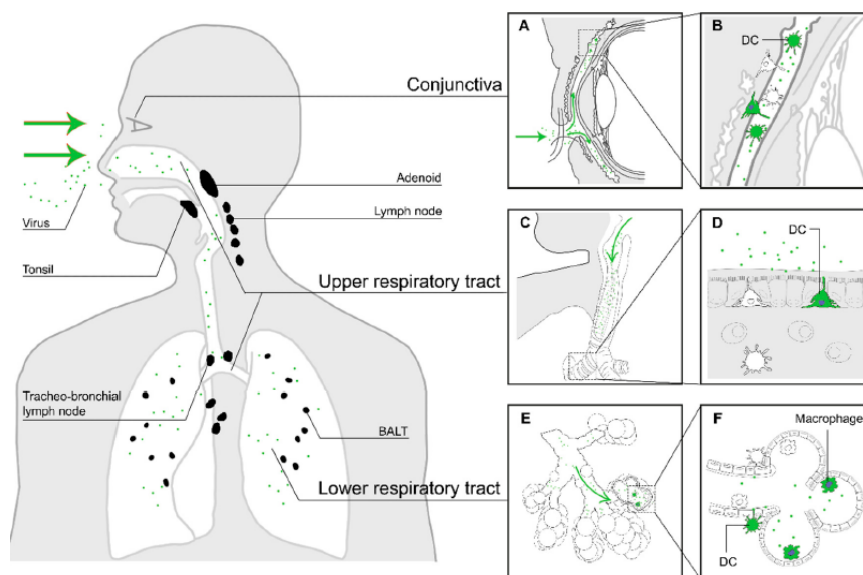


Figure 5 : Entrée du virus morbilleux dans un hôte

Le virus pénètre dans les voies respiratoires (flèches vertes dans les panneaux (C) et (E)), où il se lie aux cellules dendritiques DC-SIGN+ ou infecte des cellules myéloïdes ou lymphoïdes CD150+ dans l'épithélium muco-ciliaire ou les espaces alvéolaires. Un autre site d'entrée potentiel est la conjonctive, riche en cellules dendritiques et en lymphocytes CD150+ (A). Les particules MV déposées sur la conjonctive vont pénétrer dans l'espace situé entre la cornée et les paupières ((A), flèches vertes), où elles peuvent infecter les cellules myéloïdes ou lymphoïdes (B). Les particules du virus inhalées dans les voies respiratoires ((C) et (E), flèches vertes) peuvent infecter les cellules dendritiques DC-SIGN+ des voies respiratoires supérieures, ces dernières faisant saillie dans la muqueuse respiratoire (D), ou les cellules dendritiques et les macrophages de la lumière alvéolaire des voies respiratoires inférieures (F). Les cellules immunitaires infectées migrent ensuite vers les tissus lymphoïdes tertiaires voisins et les ganglions lymphatiques drainants (noirs) (15).

Après introduction du virus dans le tractus respiratoire, des cellules dendritiques pulmonaires ou des macrophages alvéolaires vont capturer et transporter le virus vers les ganglions lymphatiques où la réponse immunitaire va être initiée. C'est là que l'infection va s'amplifier par réplication massive du virus en présence abondante de lymphocytes T et B (Figure 5) (15), (16).

Une autre voie d'entrée possible, mais probablement moins importante, est l'infection par le virus morbilleux de cellules myéloïdes ou lymphoïdes dans la conjonctive ce qui explique la conjunctivite prodromique (Figure 5) (15).

b) Dissémination

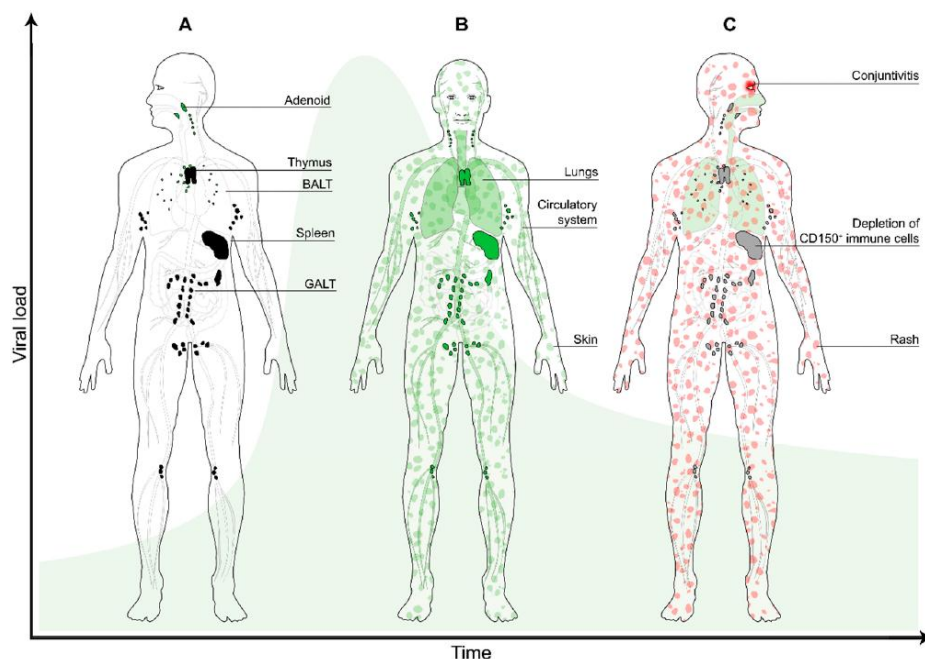


Figure 6 : Dissémination virale

(A) : Migration du virus dans les ganglions lymphatiques drainants et transmission aux lymphocytes CD150+ (B) : Dissémination des cellules infectées dans l'organisme (C) : les lymphocytes T spécifiques au virus pénètrent sous la peau et éliminent les cellules infectées (15)

A ce stade les cellules myéloïdes infectées par le virus ont migré vers les organes lymphoïdes riches en lymphocytes CD150⁺ notamment des lymphocytes T et B (Figure 6A).

Au cours de la virémie, les cellules infectées entrent dans la circulation et migrent de manière systémique vers divers organes et tissus (tube digestif, conjonctive, rein, poumon, foie), où l'infection est encore amplifiée. L'infection de cellules immunitaires cutanées entraîne la transmission du virus aux cellules épithéliales Nectin-4⁺ (Figure 6B).

Quelques jours plus tard, l'épuisement des cellules immunitaires dans les organes et les tissus lymphoïdes entraîne une suppression immunitaire transitoire. Les cellules T spécifiques au virus morbilleux pénètrent dans la peau où elles éliminent les cellules infectées, ce qui entraîne une éruption cutanée typique de la rougeole (Figure 6C).

La courbe en forme de cloche verte à l'arrière-plan représente la charge virale au fil du temps (Figure 6).

3. Symptômes

Suite à la période d'incubation, des symptômes non spécifiques vont se déclarer, on parle alors de phase d'invasion. Ils vont laisser place, dans un second temps à la phase d'éruption avec des signes plus spécifiques de la maladie.

a) La phase d'invasion (17), (18)

Elle représente une phase virémique avec présence du virus au niveau des sécrétions nasopharyngées et de l'urine. On a une atteinte prépondérante de l'épithélium respiratoire.

On aura alors apparition de différents symptômes :

- Fièvre (augmentation jusqu'à 39-40°C)
- Asthénie
- Catarrhe oculo-respiratoire représenté par une conjonctivite avec larmoiement, rhinite et toux

A ce stade il existe un symptôme pathognomonique mais inconstant, le signe de Köplik. Il s'exprime par de petites tâches blanchâtres situées sur la face interne des joues (Figure 7) (9).

Ces symptômes durent environ 3-4 jours puis l'éruption de la rougeole survient.

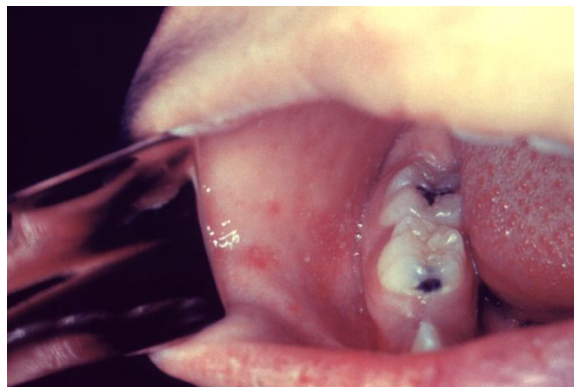


Figure 7 : Signe de Köplik (19)

b) La phase éruptive

Elle constitue la phase d'état de la maladie avec persistance de la fièvre, de l'asthénie et de la toux.

L'éruption morbilliforme va débiter au niveau de la tête et du visage pour s'étendre à la totalité du corps en 3 à 4 jours. Son extension est descendante. Elle va prendre la forme d'un exanthème maculo-papuleux rouge ou rosé à bords irréguliers avec des intervalles de peau saine. Elle est non prurigineuse et dure environ 5 à 6 jours (Figure 8).

Pour finir l'éruption va disparaître en colorant la peau d'une couleur brune et laissant place à une desquamation fine durant quelques jours. La convalescence sera marquée par la persistance d'une toux et d'une asthénie pendant une dizaine de jours (12), (18), (20).



Figure 8 : Eruption morbilliforme (19)

4. Complications

La rougeole est une pathologie bénigne, ce sont les complications qui en font une maladie grave. Elles sont principalement de 2 sortes : respiratoires et neurologiques.

a) Les complications respiratoires (20)

Les premières complications respiratoires que l'on peut citer sont les surinfections bactériennes qui vont surtout survenir chez l'enfant en bas âge ou les enfants déjà affaiblis. Elles se traduisent par une reprise de la fièvre après la phase éruptive et une aggravation de la toux. Ces surinfections bactériennes peuvent prendre la forme d'une otite moyenne aiguë, d'une laryngite, d'une bronchite, d'une pneumonie ou d'une diarrhée avec douleurs abdominales.

La pneumonie peut constituer en elle-même une deuxième forme de complication respiratoire car sa forme grave, appelée pneumonie interstitielle à cellules géantes peut être mortelle. Elle est caractérisée par une multiplication virale au niveau de l'arbre respiratoire et entraîne une détresse respiratoire progressive, très fébrile, pouvant aller jusqu'à l'hypoxémie réfractaire et le décès. Elle est observée chez les enfants immunodéprimés et survient au moment de la rougeole et jusqu'à plusieurs mois après cette dernière.

b) Les complications neurologiques (21)

Les atteintes neurologiques de la rougeole sont des complications rares mais les plus graves. Elles sont surtout représentées par les encéphalites.

► L'encéphalite post-éruptive

Il s'agit d'une encéphalite d'origine auto-immune avec démyélinisation péri-veineuse et inflammation démyélinisante. Elle représente 1/1000 cas de rougeole et touche surtout l'adolescent et le jeune adulte.

Cette complication apparaît 3 à 7 jours après le début de l'éruption morbilliforme et est caractérisée par :

- une fièvre
- des convulsions
- des troubles de la conscience
- des troubles végétatifs (instabilité de la fréquence cardiaque et de la TA)
- des déficits neurologiques (paralysie faciale, hémiplégie, troubles sphinctériens...)

L'évolution est variable, le plus souvent favorable, mais fatale dans 10 à 15% des cas et les séquelles touchent 40% des enfants. Ces séquelles sont représentées par des épilepsies, des retards mentaux, des énurésies...

► *L'encéphalite subaiguë à inclusions*

C'est une complication exceptionnelle qui survient généralement chez l'enfant immunodéprimé (VIH, traitement de leucémie, corticothérapie prolongée...). Elle apparaît 1 à 6 mois après la rougeole, de façon brutale ou progressive avec détérioration mentale, troubles de la conscience allant jusqu'au coma et convulsions. L'évolution est souvent fatale en 2 à 3 semaines.

► *La panencéphalite subaiguë sclérosante (PESS)*

Il s'agit d'une infection à virus lent provoquée par un virus de la rougeole dont le gène de la protéine M présente de nombreuses mutations génétiques (sans explication pour l'instant). Le virus va se propager dans le parenchyme cérébral.

Le risque de PESS est de 1/6000 cas de rougeole, et survient plusieurs années (3 à 7 ans) après une rougeole. Un des facteurs de risque est la survenue d'une rougeole avant un an. Elle se manifeste par une dégradation intellectuelle progressive, des troubles du comportement et des myoclonies rythmées. La maladie évolue vers une démence et un état grabataire conduisant au décès en 1 à 3 ans.

c) Autres complications (18)

D'autres complications pourront être observées comme :

- un purpura thrombopénique
- une atteinte du foie ou des reins
- une kératite

D. Diagnostic

Le diagnostic est surtout clinique pour les formes non compliquées de rougeole grâce aux signes pathognomoniques et au contexte immunologique (absence de vaccination). Cependant, lors de formes compliquées ou chez des sujets à risque, la recherche peut être plus poussée. On utilisera alors le diagnostic direct ou indirect. Ces derniers seront positifs seulement à certaines périodes, il est donc important de connaître la date des premiers symptômes (Figure 9) (22), (23).

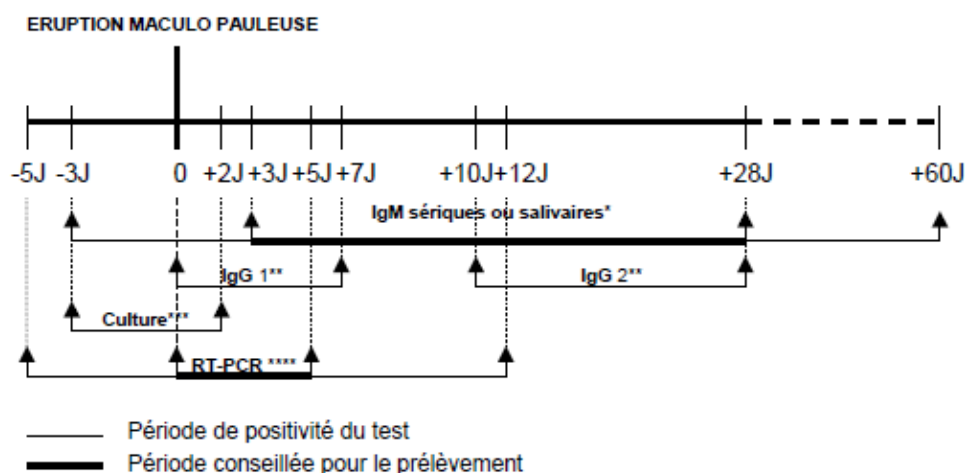


Figure 9 : Période de positivité des examens biologiques

* Les IgM salivaires peuvent être positives depuis l'apparition de l'éruption jusqu'à 60 jours après, elles sont le plus souvent positives entre +3J et +28J

** 2 prélèvements à 10-20 jours d'intervalle

*** Prélèvements de gorge ou de salive, d'aspiration naso-pharyngée, de sang hépariné ou d'urine

**** L'ARN peut être détecté sur salive, frottis de gorge et urines de -5J à +12J. La période de détection conseillée sur sang, salive ou prélèvements de gorges s'étend de l'apparition de l'éruption à +5J (22)

1. Diagnostic indirect

Il repose sur la recherche des anticorps spécifiques de la rougeole.

a) Sérologie sur prélèvement sanguin

Il s'agit de la technique de référence pour le diagnostic de la maladie. Elle consiste en la détection d'IgM anti-rougeole dans un prélèvement de sérum. Leur positivité apparaît entre 1 et 3 jours après l'éruption et dure jusqu'à 28 jours après celle-ci. Il faudra prendre garde à un résultat négatif si le prélèvement est réalisé dans les 3 premiers jours, il ne permettra pas un diagnostic négatif.

Les IgG spécifiques peuvent également être dosées. Elles sont l'image du statut immunitaire du patient. Ils auront une valeur diagnostic si on observe une augmentation de 4 fois leur titre, couplé à la recherche des IgM. Ces immunoglobulines apparaissent à peu près en même temps que les IgM.

Cette détection repose sur l'utilisation du test ELISA (12), (22), (23).

b) Détection d'IgM salivaires

Ce diagnostic doit se faire en l'absence de vaccination contre la rougeole dans les 2 mois précédents le prélèvement. Les IgM sont présentes dans la salive à peu près en même temps que dans le sang.

On prélève un échantillon de salive grâce à un écouvillon et on réalise une recherche par technique immuno-enzymatique de capture des IgM par ELISA (12), (17), (22), (23).

2. Diagnostic direct

Ces techniques seront privilégiées lors de complications, elles ne sont donc pas réalisées en routine.

a) Culture cellulaire

Le virus est présent au niveau du rhinopharynx, de l'urine, dans le sang aux cours des phases d'invasion et éruptive. Un isolat va permettre la mise en culture qui pourra à terme donner des informations génétiques sur la souche virale. Cependant les résultats ne pourront être donnés qu'après un délai de 8 à 15 jours. Il s'agit d'une technique peu sensible et coûteuse ce qui explique qu'elle n'est pas utilisée en routine (22), (23).

b) Immunofluorescence

On va utiliser des anticorps marqués par un fluorochrome dirigés contre les protéines virales. Le virus est souvent recherché à partir de prélèvements rhinopharyngés, de sang, d'urine, mis en culture rapide. La fluorescence sera proportionnelle à la quantité de virus. C'est un examen fiable, assez sensible avec un délai de réponse de 2-3 heures (22), (23).

c) RT-PCR

Il s'agit d'une méthode de transcription inverse qui va permettre d'amplifier les gènes viraux et de donner une réponse quantitative et qualitative. On va pouvoir séquencer le génome et différencier les souches sauvages des souches vaccinales par exemple. Elle va également permettre de suivre les variations géniques des souches sauvages. On peut ainsi repérer le virus dans le LCR, les lymphocytes, le sang, la salive, l'urine, les prélèvements respiratoires quelques jours avant l'éruption et jusqu'à 12 jours après (17), (22), (23).

E. Déclaration du cas

Depuis le 4 juillet 2005, la rougeole est redevenue une maladie à déclaration obligatoire sur les critères de notification suivants :

- cas clinique : fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, associée à une éruption maculo-papuleuse et à au moins un des signes suivants : conjonctivite, coryza, toux, signe de Köplik ;
- cas confirmé biologiquement ou cas clinique ayant été en contact dans les 7 à 18 jours avant le début de l'éruption avec un cas confirmé (24).

Tout cas suspect de la maladie rougeoleuse doit être signalé immédiatement, sans attendre les résultats biologiques, à l'Agence régionale de santé (ARS) afin de suivre la dynamique de l'épidémie et de permettre la mise en place des mesures de santé publique urgentes. Cette déclaration est réalisée par le biais d'un formulaire Cerfa à remplir par le médecin ou le biologiste déclarant (25) (Annexe 1).

F. Traitement

1. Prise en charge du malade

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement curatif de la rougeole. Le traitement des symptômes et un suivi médical sont nécessaires du fait du risque de complications (26). On prescrira des antibiotiques pour traiter les infections oculaires et auriculaires ainsi que la pneumonie (14).

2. Prévention du risque de transmission

Pour la prise en charge du risque de contagion, le malade sera mis en isolement et il conviendra de connaître le statut immunitaire des proches vis-à-vis de la rougeole. De plus, on cherchera à connaître si d'autres personnes ont été en contact avec le malade et le délai pour éviter l'apparition de la maladie chez un sujet non vacciné et/ou à risque.

La prophylaxie post-exposition, pour un contact ayant eu lieu avant ou à 72h, repose sur l'administration d'une dose de vaccin ROR chez un individu « normal » et par l'injection d'immunoglobulines chez les immunodéprimés et les femmes enceintes. Si le contact a eu lieu il y a plus de 72h mais moins de 6 jours, la prise en charge correspondra à une injection d'immunoglobulines (27).

II. La vaccination anti-rougeole

A. Bases immunologiques et vaccination

1. Le système immunitaire (28)

Le système immunitaire permet de maintenir l'intégrité de notre organisme. Il va pouvoir réagir pour nous protéger. Il se met en marche lorsqu'il reconnaît un élément étranger, du « non-soi », cet élément est appelé antigène.

Le système de défense humain peut être divisé en 3 parties :

- La barrière anatomique et physiologique
 - o Elle protège grâce à la peau, le pH, la clairance ciliaire...
- L'immunité innée et immédiate
 - o Elle empêche la prolifération des agents infectieux qui ont réussi à pénétrer dans l'organisme. Elle est constituée de plusieurs types de cellules comme les macrophages, les polynucléaires neutrophiles (PNN), les monocytes, les cellules dendritiques et de plusieurs types de protéines comme les cytokines, les interférons et le complément.
- L'immunité adaptative et retardée
 - o Sa composante cellulaire comprend les lymphocytes T et B,
 - o Tandis que sa composante humorale est représentée par les anticorps.

2. La réponse immunitaire lors de la rougeole

a) L'immunité innée

En règle générale, la réponse immunitaire innée, suite à une infection par un virus à ARN, est la production d'IFN de types I et III par les cellules infectées. Cette induction d'IFN est liée à la reconnaissance de protéines virales par des récepteurs cellulaires et/ou de l'ARN viral par des hélicases cytoplasmiques.

Cela conduit à la sécrétion de cytokines et de co-facteurs (TNF, IL-1, IL-6 et IL-8) capables d'inhiber la propagation du virus et de préparer le terrain pour la réponse adaptative (10), (16).

Le virus morbilleux possède une activité combinée des protéines P, C et V qui entraîne une suppression d'induction d'IFN ayant pour conséquence une période de latence prolongée au cours de laquelle se produit une propagation systémique sans signe ou symptôme d'infection (15), (16), (29).

Cependant, lors de l'infection on observe des protéines de réponse au stress et l'activation de l'inflammasome. En effet, dans les cellules présentatrices d'antigènes ou cellules dendritiques, l'interaction du virus morbilleux avec la DC-SIGN augmente l'expression des gènes induits par le stress sans induire d'IFN. Cela entraîne la production d'interleukines IL-1, IL-18, IL-6 et IL-8 (16). Ces chimiokines sont importantes pour déclencher la réponse immunitaire adaptative.

b) L'immunité adaptative

Dans les tissus lymphoïdes, le virus va activer les lymphocytes B qui se transformeront en plasmocytes pour permettre la sécrétion d'anticorps spécifiques pour la destruction du virus morbilleux.

De plus, les cellules présentatrices d'antigènes vont présenter l'antigène aux lymphocytes T pour les activer et les différencier en :

- lymphocytes T cytotoxiques (CD8⁺) capables de détruire les cellules infectées
- lymphocytes T auxiliaires (CD4⁺) qui stimulent les lymphocytes B pour une production plus grande d'anticorps (28)

L'apparition des anticorps, et l'activation des LcT CD4⁺ et LcT CD8⁺ coïncident avec l'apparition du rash. Ces cellules sont d'ailleurs retrouvées dans les biopsies cutanées (5). La réponse immunitaire adaptative cellulaire est la plus importante dans l'élimination du virus infectieux. En effet, les lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺, producteurs d'IFN- γ , vont infiltrer les sites de réplifications du virus et permettre une décroissance rapide des taux de virus jusqu'à devenir indétectable ainsi qu'une disparition du rash et de la fièvre (16). Cependant la présence des cellules T dans le

sang est transitoire lors de la phase éruptive ce qui explique qu'il n'y a pas de clairance totale de l'ARN viral (16).

Les anticorps produits par les LcB n'apparaissent que tardivement du fait de leur maturation nécessaire. Cette dernière est permise grâce à la présence continue d'ARN viral et de protéines virales. La production continue, même après la résolution du rash, de LcT CD4+ permet le passage de la production de cytokine de type 1 à la production de cytokines de type 2 notamment d'IL-17 favorisant la maturation des cellules sécrétant des anticorps. On a donc une augmentation du nombre et de l'avidité des anticorps anti-virus morbilleux (Figure 10) (16).

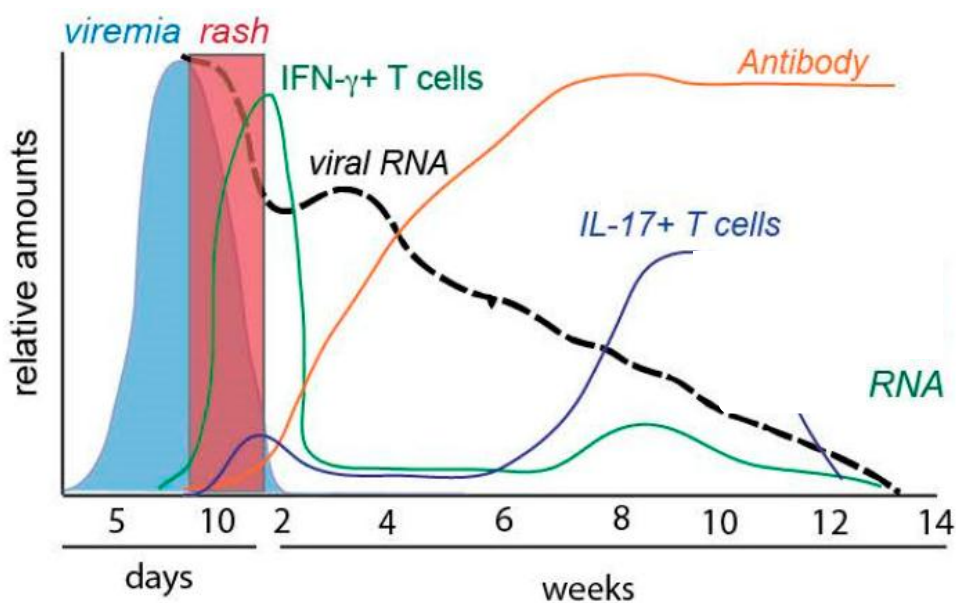


Figure 10 : Diagramme schématisant de la réponse immunitaire et de la clairance du virus morbilleux chez des macaques (16)

3. Principe vaccinal

L'objectif de la vaccination est de permettre à l'individu de développer une protection spécifique vis-à-vis d'un agent infectieux, avant toute exposition à ce dernier, en utilisant les ressources naturelles de l'immunité anti-infectieuse. Les vaccins vont mimer certaines caractéristiques immunogènes des agents infectieux et induire les mêmes défenses immunitaires protectrices que l'infection naturelle (30).

Il existe différents types de vaccins en fonction de leur production :

- Les vaccins inactivés ou tués
 - Ils vont renfermer une forme inactivée de l'agent infectieux. Ce dernier est généralement tué par l'emploi d'un produit chimique.
 - C'est le cas des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite A et B...

- Les vaccins conjugués
 - Ils vont contenir un antigène de l'agent infectieux associé à une protéine. Cette technique permet de produire une meilleure réponse immunitaire

- Les vaccins vivants atténués
 - Ils vont posséder l'agent infectieux qui a été affaibli par divers procédés afin de diminuer sa virulence
 - C'est le cas des vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la fièvre jaune...

La vaccination repose sur la mémoire immunitaire. Lors de la première inoculation d'un antigène, les cellules effectrices T apparaissent et leur nombre croît rapidement : ce sont des cellules ayant une durée de vie courte (quelques jours) dont la population est maximale au bout d'une semaine et disparaît en deux à six semaines. Elles laissent la place à des cellules T mémoires dont le nombre est maximal deux à six semaines après l'inoculation et se réduit ensuite très lentement. Elles restent généralement détectables pendant plusieurs années. Elles circulent dans l'organisme et colonisent la plupart des organes lymphoïdes, notamment le thymus (30).

La réponse humorale apparaît lentement (deux à plusieurs semaines). Elle est peu protectrice au début, étant principalement médiée par des IgM de faible affinité. Le nombre des cellules B mémoires est maximal au bout de dix à quinze semaines et diminue lentement : certaines sont détectées plus d'un an et demi après l'inoculation. Les cellules B mémoires sont le support de la réponse anamnésique en anticorps. Lors d'un nouveau contact avec l'agent infectieux ou certains de ses antigènes, les cellules B sont rapidement réactivées (ainsi que les cellules T

mémoires, qui participent également à la réactivation de la réponse immunitaire en anticorps). Cela permet alors un délai de réponse plus court ; les anticorps augmentent plus vite, atteignant des titres plus élevés : ce sont des IgG et des IgA de même spécificité, mais d'affinité d'emblée maximale et à haut pouvoir protecteur (30).

Ainsi, par la vaccination, on cherche à « avertir » l'individu, à lui permettre une mise en place plus rapide de moyens de défense spécifiques (anticorps spécifiques, réactions cellulaires adaptées) afin d'éviter le développement de l'infection et de le protéger (30).

Pour certaines maladies, la protection que donne le vaccin peut se réduire au fil du temps. La quantité d'anticorps produits grâce au vaccin diminue. Il faut donc procéder à des rappels, selon un rythme qui varie d'un vaccin à l'autre. Ce rappel vise à conserver un bon niveau de protection vis-à-vis de la maladie visée. Il consiste à réinjecter une dose du même vaccin (31).

B. Historique de la vaccination anti-rougeole

1. Découverte et développement de la souche Edmonston (32)

A partir des années 50 beaucoup de chercheurs aux Etats-Unis et en Europe recherchaient le moyen de développer un vaccin contre la rougeole en s'appuyant sur les précédents succès avec le poliovirus.

Il a fallu attendre 1954 pour que John Enders et ses collègues de Harvard réussissent à cultiver le virus de la rougeole. Leur échantillon initial ayant été prélevé chez un garçon nommé David Edmonston, la souche est devenue connue sous le nom de souche Edmonston.

Afin de réaliser une atténuation ce virus a été initialement isolé dans des cultures de cellules rénales. Après 24 passages successifs dans des cellules rénales humaines, le virus a présenté un effet cytopathique caractéristique avec apparition de larges cellules multinucléées. Malheureusement, lors de l'inoculation de ce dernier à un

singe sensible, l'agent a produit la rougeole typique du singe. 28 passages dans des cellules amniotiques humaines ont suivi les 24 passages initiaux avec apparition d'un 2^{ème} changement cytopathique : une transformation du fuseau cellulaire a été observée pour la première fois. Cependant, la pathogénicité pour les singes est restée inaltérée après l'inoculation.

L'étape suivante a été d'inoculer le liquide du 28^{ème} passage dans le sac amniotique d'un œuf de poule fertile. Aucun changement cytopathique n'a été observé lors des premiers passages mais au cours du 5^{ème} des petites cellules géantes, des transformations de cellules fusiformes et des dégénérescences sont apparues. Ces modifications sont restées constantes tout au long des passages suivants. L'altération marquée de la cytopathogénicité lors de la multiplication sur ce nouveau support, différent de l'habituel environnement humain ou simien, a encouragé l'équipe d'Enders à examiner l'effet de ce virus de cellules de poussin dans des singes sensibles.

Après l'inoculation, aucune éruption ou signe d'infection n'a été observé. Il n'y a pas eu de virémie, pas de virus détecté dans le pharynx après administration parentérale et pas de virus détecté dans le LCR après inoculation intracérébrale. Cependant, dans tous les cas, il a été observé un développement d'anticorps comparable à celui mesuré après inoculation du virus virulent.

Le premier vaccin a été préparé grâce à la souche Edmonston après 14 passages sur cellules de poussin et a été appelé vaccin Ed A.

Un deuxième vaccin a été préparé à partir de ce virus Edmonston soumis à des passages supplémentaires chez des embryons de poussins et cultures sur des cellules de poulets. Ce 2^{ème} vaccin correspond au vaccin Ed B.

La première étude qui a utilisé la souche Edmonston B atténuée en tant qu'agent immunisant chez les enfants sensibles a été réalisée en septembre 1958. Treize résidents d'un établissement public pour déficients mentaux ont été inoculés à ce moment-là. Dans les 3 ans qui ont suivi plus de 100 000 enfants et quelques adultes ont reçu cette dose de vaccin.

D'autres essais ont été effectués pour évaluer l'effet du vaccin aussi bien chez les enfants que chez les individus qui souffrent d'une variété de troubles (asthme, maladie cérébrale, leucémie...). A cette époque le vaccin semblait contre-indiqué uniquement chez les enfants leucémiques.

Lors de l'administration du vaccin contre le virus de la rougeole en une injection intramusculaire ou sous-cutanée il n'y a pas eu de réaction immédiate ou locale au site d'inoculation. Sept à huit jours plus tard, 80% des sujets ont montré une fièvre pendant environ 3 jours, à la suite de quoi, 45% d'entre eux ont développé un exanthème rose, maculaire, non prurigineux et discret. Ce dernier était, dans la majorité des cas, confiné au cou, aux joues et au tronc supérieur. Chez les individus précédemment immunisés, aucune réponse clinique n'a eu lieu comme cela aurait pu être prévu.

Contrairement au déroulement de la maladie naturelle, lors de la vaccination la période d'incubation était réduite avec des signes mineurs de catarrhe et une invalidité mineure (Tableau 1). L'affection durait environ 5 jours sans risque de complication.

Tableau 1 : Comparaison entre la rougeole naturelle et la réponse vaccinale (32)

	<u>Rougeole</u>	<u>Vaccin</u>
Période d'incubation	<i>10-12 jours</i>	<i>7 jours</i>
Symptômes catarrhe	<i>Majeurs</i>	<i>Mineurs</i>
Contagiosité	<i>Marquée</i>	<i>Absente</i>
Invalidité	<i>Marquée</i>	<i>Minime</i>
Durée	<i>7-11 jours</i>	<i>5 jours</i>
Complications bactériennes	<i>5-15 %</i>	<i>Aucune</i>

Cette étude a également démontré que 95% des enfants ayant reçu le vaccin ont présenté une réponse immunitaire rapide commençant généralement le 15^{ème} jour suivant l'inoculation. Sur 311 enfants sans anticorps anti-rougeole détectable dans le sérum initial, 301 ont montré une augmentation du titre d'anticorps.

Malgré le succès de l'étude, la présence de nombreux effets indésirables a renforcé la volonté de développer une souche encore plus atténuée permettant de garantir malgré tout une immunité.

2. Développement des autres souches

Au milieu des années 60, les Etats-Unis, l'Europe, le Japon, la Yougoslavie, l'URSS et la Chine ont développé de nouvelles souches vaccinales hyperatténuées à partir des souches Edmonston (AIK-C), Edmonston A (Schwarz), Edmonston B (Moraten, Edmonston-Zagreb) ou à partir de nouvelles souches (Leningrad16, CAM-70, Shanghai191) (33).

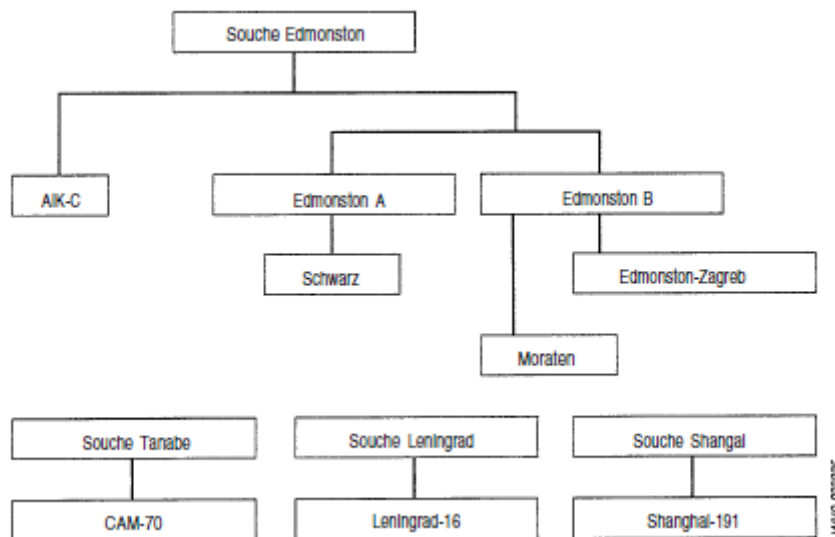


Figure 11 : Origine des souches choisies pour le vaccin rougeoleux (33)

Pour la souche Schwarz, elle a été obtenue par 85 passages supplémentaires de la souche Edmonston A sur des fibroblastes d'embryon de poulet (33).

Concernant la souche Edmonston-Zagreb, la souche Edmonston B a subi 38 passages dans des fibroblastes diploïdes humains (WI-38) (34).

L'hyper-atténuation de la souche Edmonston B par 48 passages de plus sur fibroblaste embryonnaire de poulet dont 40 à température réduite a permis le développement de la souche Moraten (33).

C. Vaccins disponibles en France

Les vaccins contre la rougeole actuellement disponibles en France sont des vaccins à virus vivants atténués qui sont combinés avec le vaccin contre la rubéole et le vaccin contre les oreillons (ROR) (35).

1. Le PRIORIX ®

Il s'agit d'un vaccin développé par le laboratoire GSK vaccines. Le composant lyophilisé contenant les souches de la rougeole, des oreillons et de la rubéole est une poudre blanche à légèrement rose. Le solvant est de l'eau pour préparation injectable (PPI) (36).

Après reconstitution, la dose d'antigènes contient :

- la souche du virus de la rougeole vivant atténué (souche Schwarz) : au minimum 10^3 DICC₅₀ (dose infectant 50% des cultures cellulaires)
- la souche du virus des oreillons vivant atténué : au minimum $10^{3,7}$ DICC₅₀
- la souche du virus de la rubéole vivant atténué : au minimum 10^3 DICC₅₀ (36)

2. Le M-M-RVAXPRO ®

Il s'agit d'un vaccin développé par le laboratoire MSD vaccins. Avant reconstitution, la poudre est un agglomérat jaune pâle, compact et cristallin. Le solvant est de l'eau PPI (37).

Après reconstitution, la dose d'antigènes contient :

- la souche du virus de la rougeole vivant atténué (souche Edmonston) : au minimum 1×10^3 DICC₅₀
- la souche du virus des oreillons vivant atténué : au minimum $12,5 \times 10^3$ DICC₅₀
- la souche du virus de la rubéole vivant atténué : au minimum 1×10^3 DICC₅₀ (37)

Ces deux vaccins sont indiqués dans l'immunisation active contre la rougeole, les oreillons et la rubéole chez les enfants âgés de 9 mois et plus, les adolescents et les adultes.

Ils possèdent également une RTU pour la vaccination contre la rougeole chez les nourrissons âgés de 6 à 8 mois révolus lorsqu'ils sont exposés à un risque important de rougeole, c'est-à-dire :

- En cas de contact avec un cas de rougeole (dans les 72 heures)
- En cas de voyage dans une zone épidémique ou de forte endémicité pour la rougeole

Cette RTU a été mise en place par l'ANSM suite à l'arrêt de commercialisation du ROUVAX® fin novembre 2017 (36), (37).

1. L'efficacité vaccinale

Une évaluation de l'immunogénicité et de l'efficacité clinique du vaccin ROR a été menée afin d'établir les propriétés pharmacodynamiques contenu dans le RCP du produit M-M-RVAXPRO® :

- Une étude comparative a été menée chez 1279 sujets recevant M-M-RVAXPRO® ou la précédente formule de Merck & Co® (produit avec de l'albumine humaine sérique) et a démontré que l'immunogénicité et le profil de tolérance étaient comparables entre les 2 produits.
- L'étude de séropositivité a été conduite avec un vaccin quadrivalent rougeole, oreillons, rubéole et varicelle (Merck & Co®) administré en 2 doses. Ces dernières ont été données à 3 mois d'intervalle chez 1620 sujets en bonne santé âgés de 9 à 12 mois au moment de la 1^{ère} dose. Pour la 2^{ème} dose, elle a été injectée à différents âges 12, 14 ou 15 mois (Tableau 2). Il a également été établi que la séroprotection envers ces maladies correspondait à la séroconversion induite par la vaccination (38).

Tableau 2 : Taux de séroprotection contre la rougeole, les oreillons et la rubéoles 6 semaines après la 1^{ère} dose et 6 semaines après la 2^{ème} dose d'un vaccin quadrivalent rougeole, oreillons, rubéole et varicelle, fabriqué par Merck & Co produit sur albumine humaine (38)

Valence (niveau de séroprotection)	Moment	1 ^{ère} Dose à 9 mois / 2 ^{ème} Dose à 12 mois N = 527	1 ^{ère} Dose à 11 mois / 2 ^{ème} Dose à 14 mois N = 480	1 ^{ère} Dose à 12 mois / 2 ^{ème} Dose à 15 mois N = 466
		Taux de séroprotection [IC 95%]	Taux de séroprotection [IC 95%]	Taux de séroprotection [IC 95%]
Rougeole (titre ≥255 mUI/mL)	Après 1 ^{ère} Dose	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	Après 2 ^{ème} Dose	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Oreillons (titre ≥10 unités d'Ac ELISA/mL)	Après 1 ^{ère} Dose	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	Après 2 ^{ème} Dose	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Rubéole (titre ≥10 UI/mL)	Après 1 ^{ère} Dose	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	Après 2 ^{ème} Dose	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]

Nous voyons donc que l'âge de vaccination est un facteur important concernant la séroprotection contre la rougeole, le taux passe de 72,3% à 90,6% lorsque que la première dose à lieu à 12 mois au lieu de 9 mois. Le taux de séroprotection atteint un haut degré d'efficacité protectrice lorsque la 2^{ème} dose est administrée à 15 mois pour obtenir un taux de 98,9% contre 94,6% et 98,1% respectivement pour 12 et 14 mois (38).

Une autre étude clinique a recherché la persistance de la séropositivité anti-rougeole jusqu'à 10 ans après injection de 2 doses de vaccins comportant les souches MMR (measles-mumps-rubella). Au total, 5803 enfants âgés de 12 à 22 mois ont été vaccinés entre septembre 2005 et mai 2006. Ainsi, les sujets ont été séparés en 3 groupes pour recevoir soit :

- 2 doses du vaccin anti-rougeoleux MMRV (PRIOROX-TETRA® contenant en plus la souche de la varicelle) respectivement à J0 et J42
- 1 dose du vaccin anti-rougeoleux MMR (PRIORIX®) à J0 et 1 dose du vaccin anti-varicelle V (VARILIX®) à J42
- 2 doses du vaccin anti-rougeoleux MMR (PRIORIX®) respectivement à J10 et J42 (39).

Un sous-groupe de 1887 enfants a été suivi afin d'évaluer la persistance des anticorps anti-rougeole après 10 ans (Figure 12). Les résultats ont permis de montrer que les taux de séropositivité pour les anticorps anti-rougeole sont restés élevés pendant les dix années qui ont suivi la vaccination dans tous les groupes d'étude (93,4%). Dix ans après la vaccination, 94% des enfants étaient toujours séropositifs pour l'anticorps anti-rougeole. A 10 ans, les taux d'anticorps étaient de :

- 1857 mIU/mL pour le groupe MMRV
- 997 mIU/mL pour le groupe MMR + V
- 914 mIU/mL pour le groupe MMR (39)

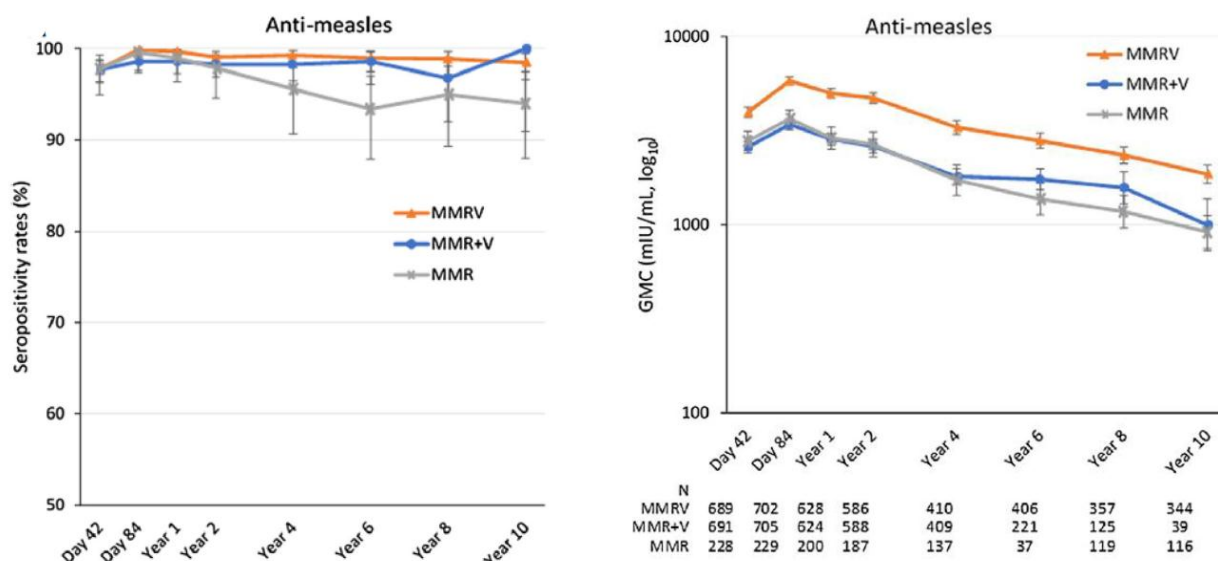


Figure 12 : Séropositivité d'anticorps anti-rougeole et taux d'anticorps anti-rougeole de J42 à 10 ans pour les groupes MMRV, MMR+V et MMR (39)

L'HAS a également rendu un avis par le biais de la Commission de la Transparence en mai 2018 concernant le vaccin M-M-RVAXPRO® pour lequel une étude de phase II, comparative et randomisée a permis de comparer l'immunogénicité 6 semaines après une 1^{ère} dose de M-M-RVAXPRO® et 6 semaines après une 1^{ère} dose de PRIORIX® chez des nourrissons âgés de 12 à 15 mois (40).

Tableau 3 : Taux de séroprotection des groupe MM-RVAXPRO et PRIORIX (6 semaines après la vaccination) (40)

Valence	M-M-RVAXPRO		PRIORIX	
	N	Taux de réponse (% [IC _{95%}])	N	Taux de réponse (% [IC _{95%}])
Rougeole (≥ 200 mUI/mL)	249	99,6 [97,8 ; 100]	240	98,3 [95,8 ; 99,5]
Oreillons (≥ 51 ED ₅₀)	192	91,1 [86,2 ; 94,8]	195	89,7 [84,6 ; 93,6]
Rubéole (≥ 10 UI/mL)	249	100 [98,5 ; 100]	239	97,5 [94,6 ; 99,1]

Le tableau 3 montre également l'efficacité des 2 vaccins par des taux de séroprotection >95% avec respectivement pour le M-M-RVAXPRO® et le PRIORIX® des taux de 99,6% et 98,3% (40).

D. Couverture vaccinale et cas de rougeole

1. Dans le monde

On estime qu'entre 2000 et 2016 la vaccination anti-rougeoleuse a permis d'éviter 20,4 million de décès (3). Le nombre de décès à l'échelle mondiale a diminué de 84% passant de 550 100 en 2000 à 89 780 en 2016 (3).

Cependant, depuis 2017 le virus est de nouveau en circulation intensive pour atteindre un pic avec 353 236 cas déclarés pour la seule année 2018 (Figures 13 et 14).

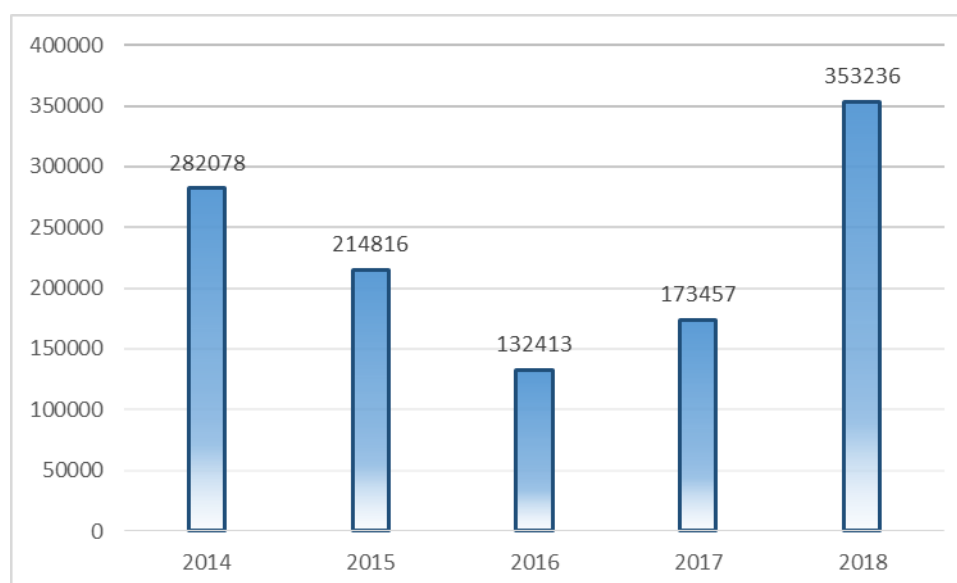


Figure 13 : Cas de rougeole déclarés dans le monde entre 2014 et 2018 (1)

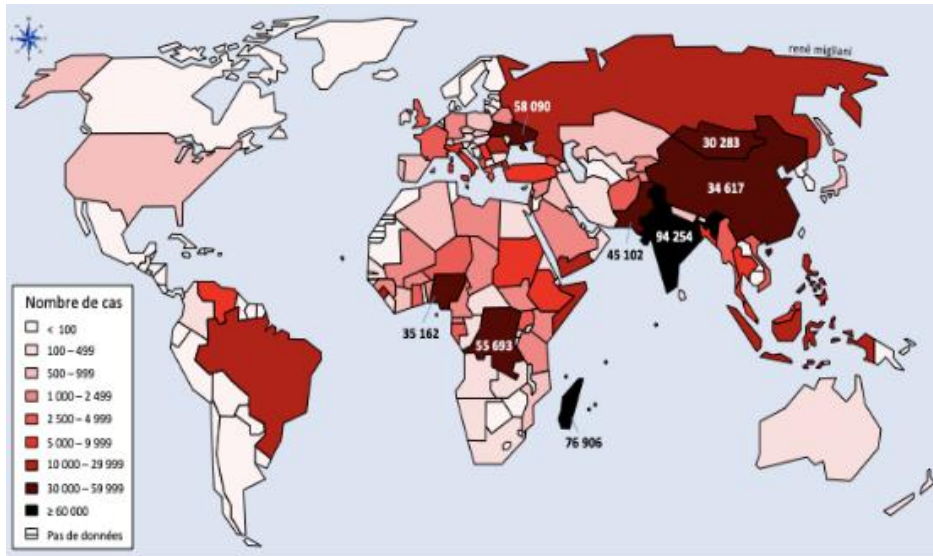


Figure 14 : Cas de rougeole déclarés dans le monde de 2016 à 2018 (41)

Cette tendance à l'augmentation perdure puisque le nombre de cas déclarés à la fin du mois de mars 2019 est de 112 163 soit une augmentation de 25% par rapport à la même période de 2018. Selon l'OMS, l'Afrique et l'Europe sont les plus touchées avec respectivement 59 943 cas (augmentation de 386%) et 34 383 cas (augmentation de 72%) (Figure 15) (41).

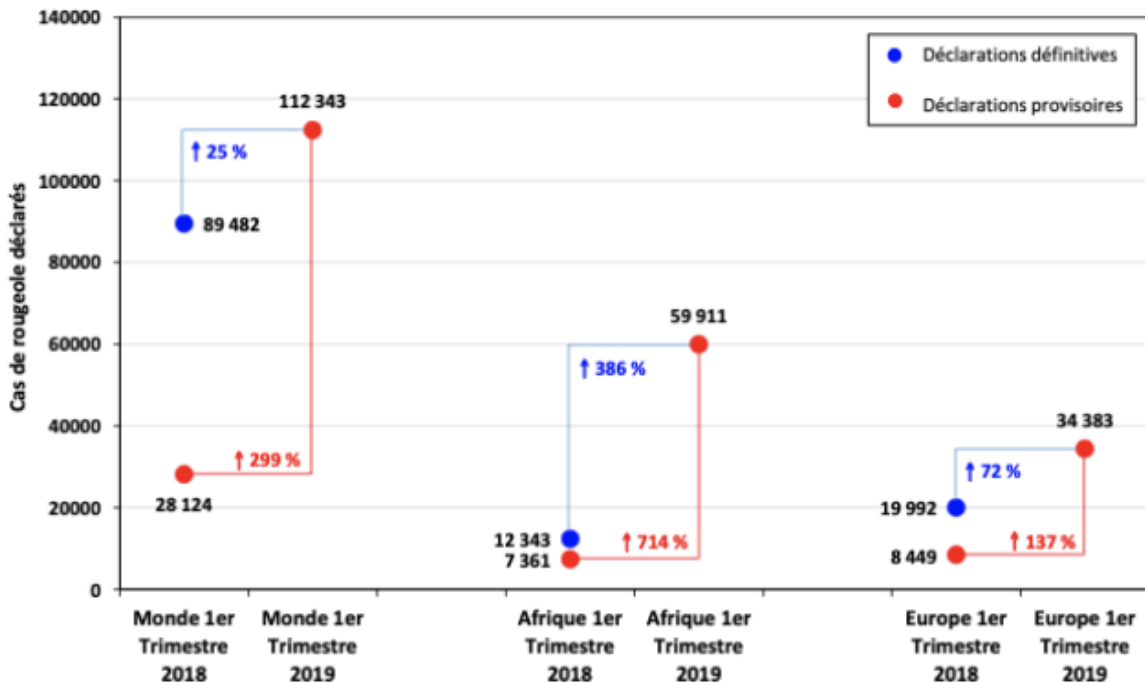


Figure 15 : Cas de rougeole déclarés dans le monde, dans les régions Afrique et Europe de l'OMS - 1er trimestre 2018 et 1er trimestre 2019 (41)

Cette recrudescence de cas est à confronter à la couverture vaccinale. En effet, de 2005 à 2017 près de 300 millions d'enfants n'ont pas été vaccinés dont plus de 20 millions pour la seule année 2017 (41) soit près de 4% (42) de la population mondiale et 15% de la population âgée de 0 à 14 ans (43).

Malgré une couverture vaccinale en légère augmentation depuis ces dernières années, les cas de rougeole perdurent du fait de l'objectif non atteint (Figure 16). En effet, pour permettre l'élimination de la rougeole, il est recommandé d'atteindre une couverture vaccinale d'au moins 95% pour deux doses dans tous les pays du monde.

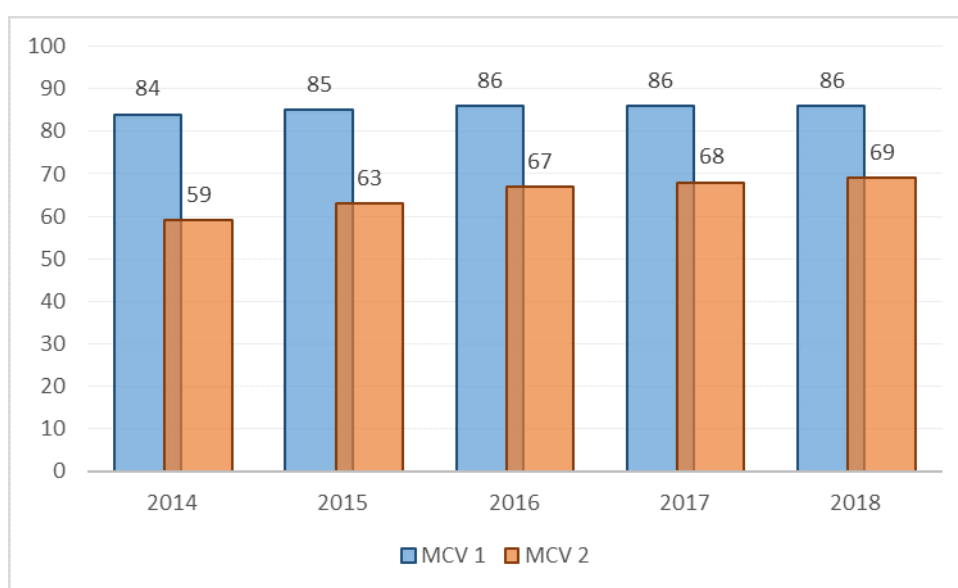


Figure 16 : Couverture vaccinale de personnes cibles dans le monde entre 2014 et 2018 (1)

MCV 1 : Pourcentage de personnes ayant reçu 1 dose de vaccin anti-rougeole

MCV 2 : Pourcentage de personne ayant reçu 2 doses de vaccin anti-rougeole

2. En Europe

Une recrudescence a été observée en Union Européenne depuis 2016 avec des épidémies dans plusieurs états membres (Figure 17).

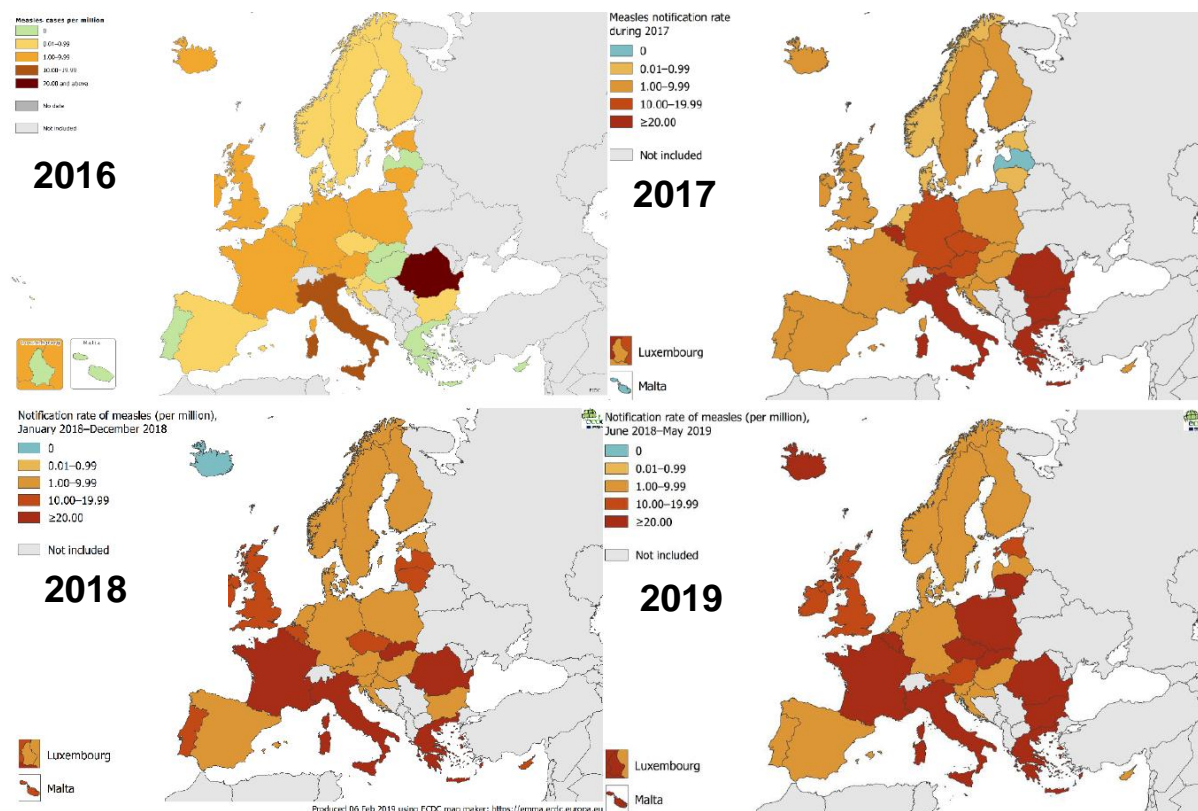


Figure 17 : Cas de rougeole déclarés en Europe, par million de personnes, de 2016 à mai 2019
(44), (45), (46), (47)

Avec 12 352 cas déclarés en 2018 (48), l'Union Européenne a connu une flambée de +134,25% (47) de cas en 2 ans et cette tendance semble se poursuivre en 2019 avec 10 958 cas déclaré depuis le 1^{er} janvier (49).

En région Europe, 129 personnes ont été tuées par la rougeole depuis 2016 (50).

Parmi les cas 13 753 cas de 2017 pour lesquels le statut vaccinal était connu, 87% étaient non vaccinés, 8% avaient été vaccinés avec une dose de vaccin anti-rougeoleux, 3% avaient reçu au moins deux doses et 2% avaient reçu un nombre inconnu de dose de vaccin. La proportion de cas non vaccinés était élevée dans tous les groupes d'âge mais était plus élevée chez les enfants de moins d'un an (96%), trop jeunes pour avoir reçu la première dose du vaccin anti-rougeoleux. Les

nourrissons de moins d'un an sont particulièrement vulnérables aux complications de la rougeole et sont mieux protégés par l'immunité collective, ce qui est obtenu lorsque la couverture de la population pour la deuxième dose d'un vaccin contenant le virus de la rougeole est d'au moins 95% (Figure 18) (47).

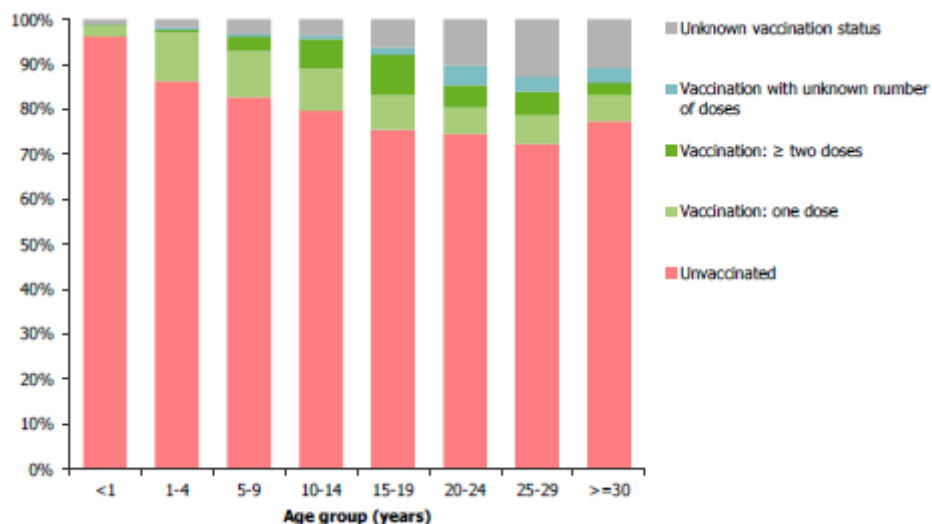


Figure 18 : Distribution des cas de rougeole par tranche d'âge et par statut vaccinal - EU/EEA - 2017 (n=14 600 cas) (47)

La rougeole continue de se propager à travers l'Europe car la couverture vaccinale est sous-optimale dans de nombreux pays. Les dernières estimations OMS-UNICEF de la couverture vaccinale nationale pour les première (Figure 19) et deuxième (Figure 20) doses de vaccin contenant le virus de la rougeole montrent que seuls quatre pays de l'UE / EEE (Hongrie, Portugal, Slovaquie et Suède) ont signalé une couverture vaccinale au moins égale à 95% pour les deux doses en 2017 (51).

Si l'on veut atteindre l'objectif d'élimination, la couverture vaccinale des enfants et des adultes doit être élargie dans un certain nombre de pays. Une couverture vaccinale soutenue d'au moins 95% pour les premières et deuxièmes doses de vaccin contenant le virus de la rougeole doit être atteinte à tous les niveaux infranationaux et dans toutes les communautés pour interrompre la circulation de la rougeole (51).

La France fait partie des mauvais élèves concernant la couverture vaccinale (Figure 20).

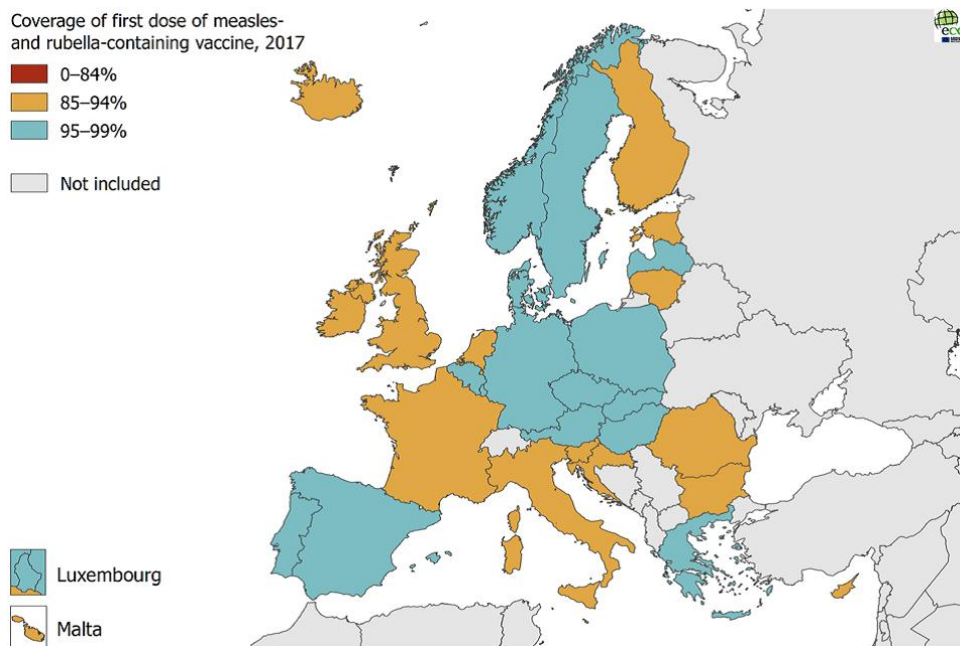


Figure 19 : Couverture vaccinale européenne pour 1 dose de vaccin ROR - 2017 (52)

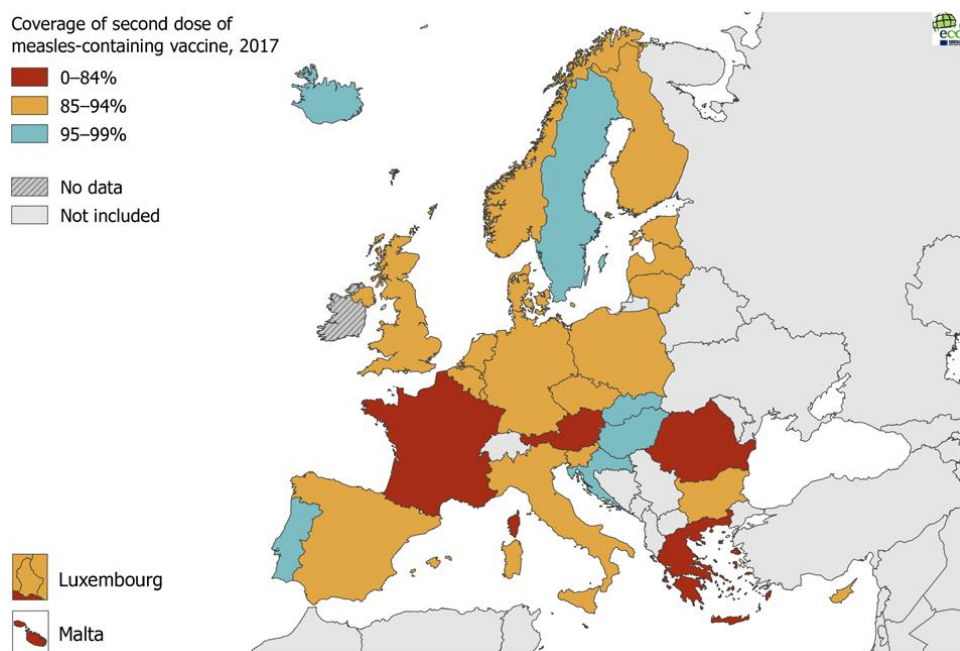


Figure 20 : Couverture vaccinale européenne pour 2 doses de vaccin ROR - 2017 (52)

3. En France

Après des pics épidémiologiques entre 2008 et 2016, avec plus de 24 000 cas de rougeole déclarés en France, une circulation moindre du virus semblait avoir lieu. En effet, le nombre de cas déclaré était tombé à 79 cas pour l'année 2016 (53).

Cependant, en 2017 il y a eu une nouvelle intensification de la circulation du virus puisque le nombre de cas ré-augmente pour arriver à 519 durant cette seule année (Figure 21).

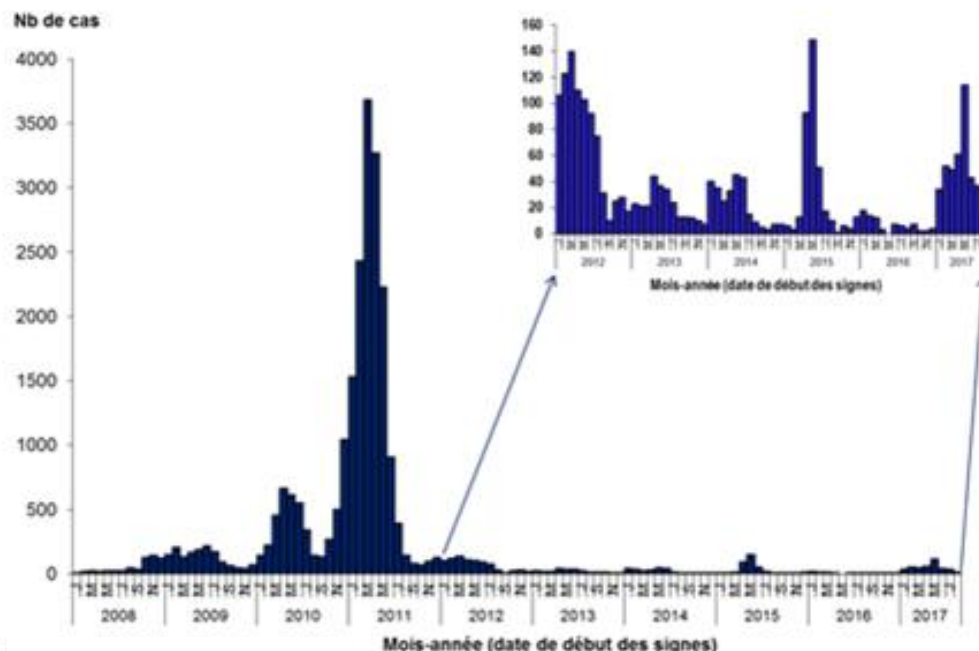


Figure 21 : Cas de rougeole déclarés par mois, France, 1er janvier 2008 – 31 décembre 2017(53)

Cette tendance à l'augmentation se confirme en 2018 avec 2902 cas et une incidence de 4,3/100 000 habitants (2).

Entre le 1^{er} janvier 2019 et le 17 juillet 2019, 2125 cas ont été déclarés contre 2621 sur la même période en 2018. Le pic épidémique a été observé au cours de la semaine 21 de cette année avec 156 cas, une diminution des cas déclarés a été observée depuis la 25^{ème} semaine (Figure 22) (54).

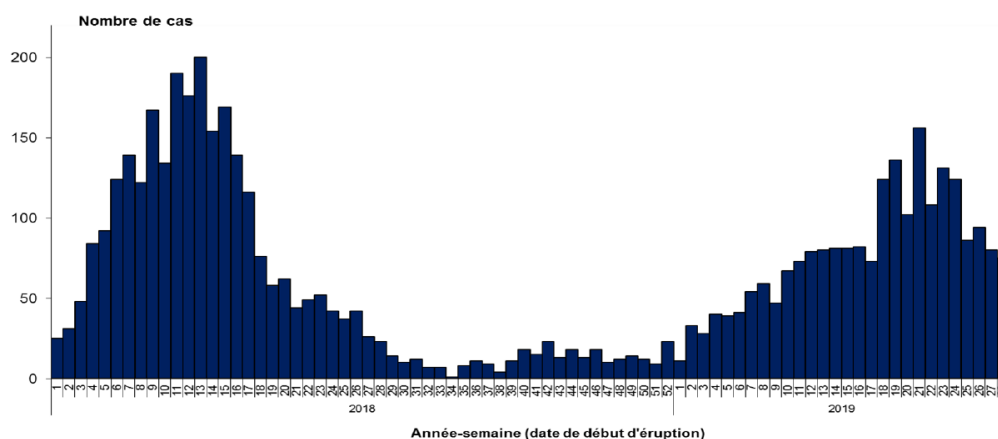


Figure 22 : Cas de rougeole déclarés par semaine, France, semaines S01-2018 à S29-2019 (54)

Depuis le 1^{er} janvier 2019, 90 départements ont déclaré au moins un cas de rougeole en France (55) et plusieurs foyers épidémiques ont été rapportés (Figure 23) :

- en Auvergne-Rhône Alpes et plus précisément la Savoie 53 cas à Val Thorens et 5 cas dans les vallées voisine avec exportation vers d'autres régions et pays européens (56)(57)
- à Mayotte 28 cas ont été déclarés avec un risque d'extension en raison d'une couverture vaccinale insuffisante (58)
- à la Réunion avec une circulation active du virus depuis décembre 2018 (59)
- en Occitanie
 - 3 foyers dans des communautés des gens du voyage ont été rapportés avec 23 cas en Haute-Garonne et 8 cas dans les Pyrénées orientales (57)
 - 5 cas dans une école maternelle de Haute-Garonne (57)
- en Provence-Alpes-Côte d'Azur
 - 16 cas ont été notifiés chez des enfants d'une école primaire et maternelle du Var (57)
 - 16 cas en lien avec la station de ski de la Foux d'Allos (Alpes-de-Haute-Provence) (60)
- en Grand-Est
 - 5 cas déclarés dans un collège privé sur Charleville-Mézières avec risque d'exportation à cause d'un voyage scolaire en Angleterre (61)
 - 7 cas dans un collège de Wintzenheim avec risque d'exportation en raison d'un projet de voyage scolaire en Allemagne (61)
 - 7 cas de rougeole ont été signalés dans 2 aires d'accueil de gens du voyage en Moselle (59)
- en Pays de Loire 112 cas de rougeole ont été signalés dans 16 campements de l'agglomération nantaise depuis mai 2019 avec risque d'extension à d'autres camps d'hébergement précaire (55)
- en Ile de France un cluster de cas nosocomiaux a été signalé dans un service d'urgences adultes avec 11 cas de rougeole identifiés (58).

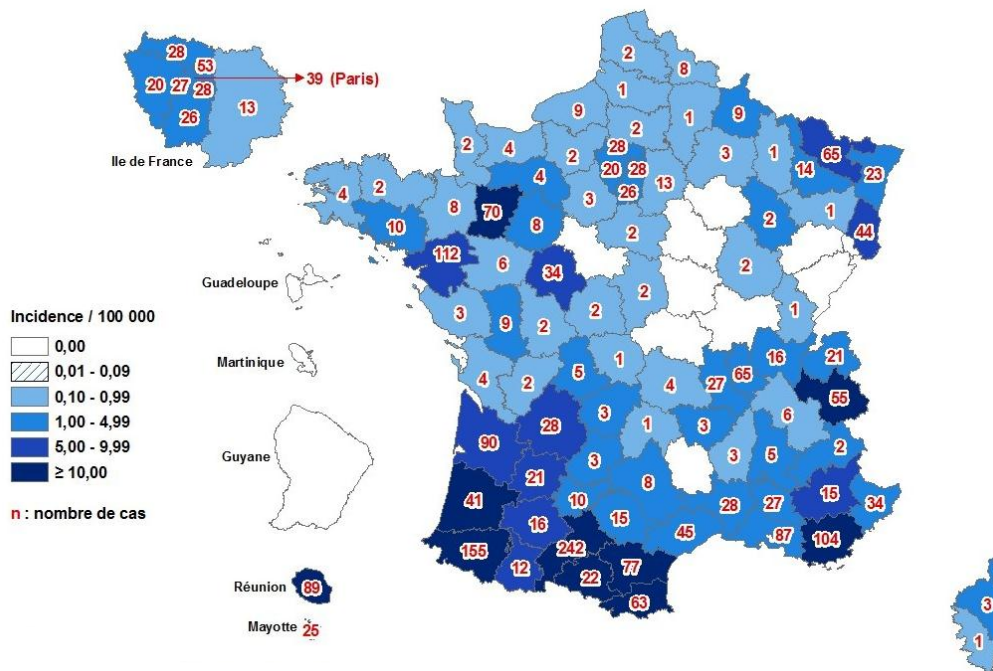


Figure 23 : Incidence cumulée et nombre de cas de rougeole déclarés par département de résidence, France, 1er janvier au 21 juillet 2019 [37]

Parmi les cas déclarés au cours de l'année 2018, 89% des cas de rougeole sont survenus chez des sujets non ou mal vaccinés et 10% avaient reçus 2 doses (Figure 24) (2). En 2015, seul 78,4% des enfants de 24 mois avait reçu 2 doses du vaccin ROR (62). En 2017 le taux est en augmentation avec respectivement 89,6% et 80,3% d'enfants de 24 mois avant reçus 1 et 2 doses de vaccin ROR (63).

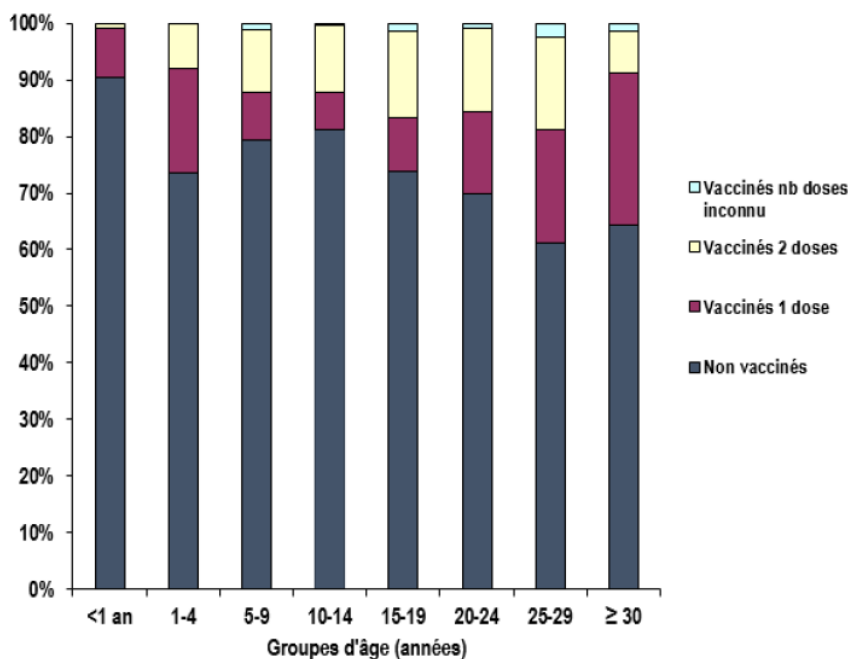


Figure 24 : Proportion de cas selon leur statut vaccinal, par groupe d'âge, en France, du 18/12/2017 au 16/12/2018 (n=2337 cas) (2)

L'incidence des cas est plus élevée chez les nourrissons de moins d'un et c'est également chez cette population que la couverture vaccinale est la moins bonne du fait du jeune âge. Il est donc important que l'entourage soit vacciné afin de les protéger (Figure 25).

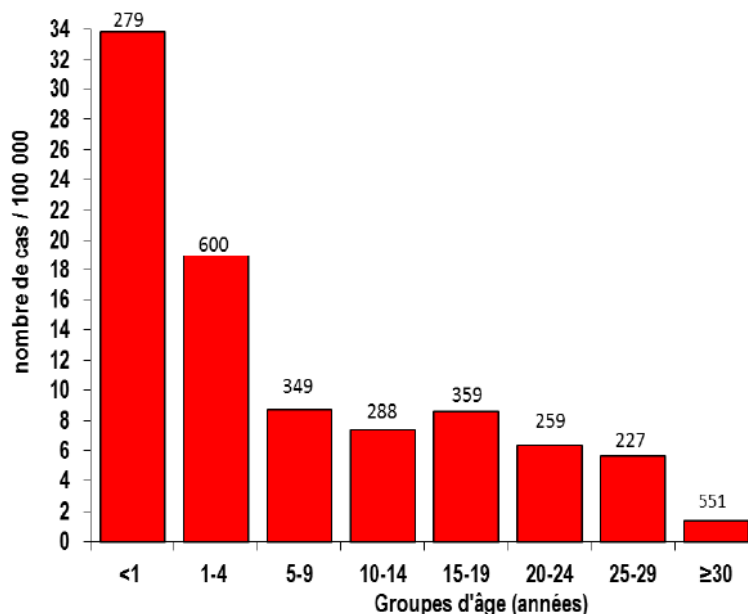


Figure 25 : Taux d'incidence et nombre de cas de rougeole déclarés, par groupe d'âge, France, 18/12/2017 au 16/12/2018 (n=2901 cas) (2)

En 2017 en France, 90,3% de la population avait reçu une dose de vaccin anti-rougeoleux et 79,7% avait reçu 2 doses (48). On est donc bien en deçà de l'objectif d'une couverture vaccinale au moins égale à 95% pour les 2 doses dans tous les départements du pays permettant d'envisager d'éradiquer cette affection (64).

E. L'hésitation vaccinale : lien entre vaccin ROR et l'autisme ?

La sécurité du vaccin ROR est devenue un sujet important après 1998, lorsque A. Wakefiel a faussement prétendu qu'il existait un lien entre le vaccin ROR et l'autisme. Cela a réduit la confiance du public envers ce vaccin et a entraîné une baisse de la vaccination de plus de 90% à 79% en Angleterre (65). Rappelons que l'autisme, ou trouble du spectre de l'autisme (TSA), tel qu'il est défini actuellement, est une déficience intellectuelle qui peut entraîner des problèmes sociaux, de communication et de comportement importants (66).

Afin de répondre à ce doute plusieurs études ont été réalisées dont une au Danemark dont les résultats ont été publiés en mars 2019. Cette étude a été menée auprès de 657 461 enfants nés au Danemark entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2010 ayant fourni 5 025 754 suivis par an du 1^{er} janvier 2000 au 31 août 2013. L'étude portait sur une comparaison du risque de développement d'autisme chez des enfants vaccinés par le ROR et les non vaccinés. Les résultats ont permis de mettre en avant que le vaccin ROR a permis de réduire le risque d'autisme chez les filles et dans la cohorte des naissances de 1999 à 2001. La vaccination n'a pas augmenté le risque d'autisme chez les enfants déjà vaccinés par d'autres vaccins, chez les enfants avec un risque élevé d'autisme ou chez les enfants avec des frères ou sœurs autistes. Le risque le plus élevé d'autisme était lié au fait d'être un garçon, d'être né tardivement, de ne pas avoir été vacciné par d'autres vaccins et d'avoir des frères ou sœurs autistes (Figure 26) (67).

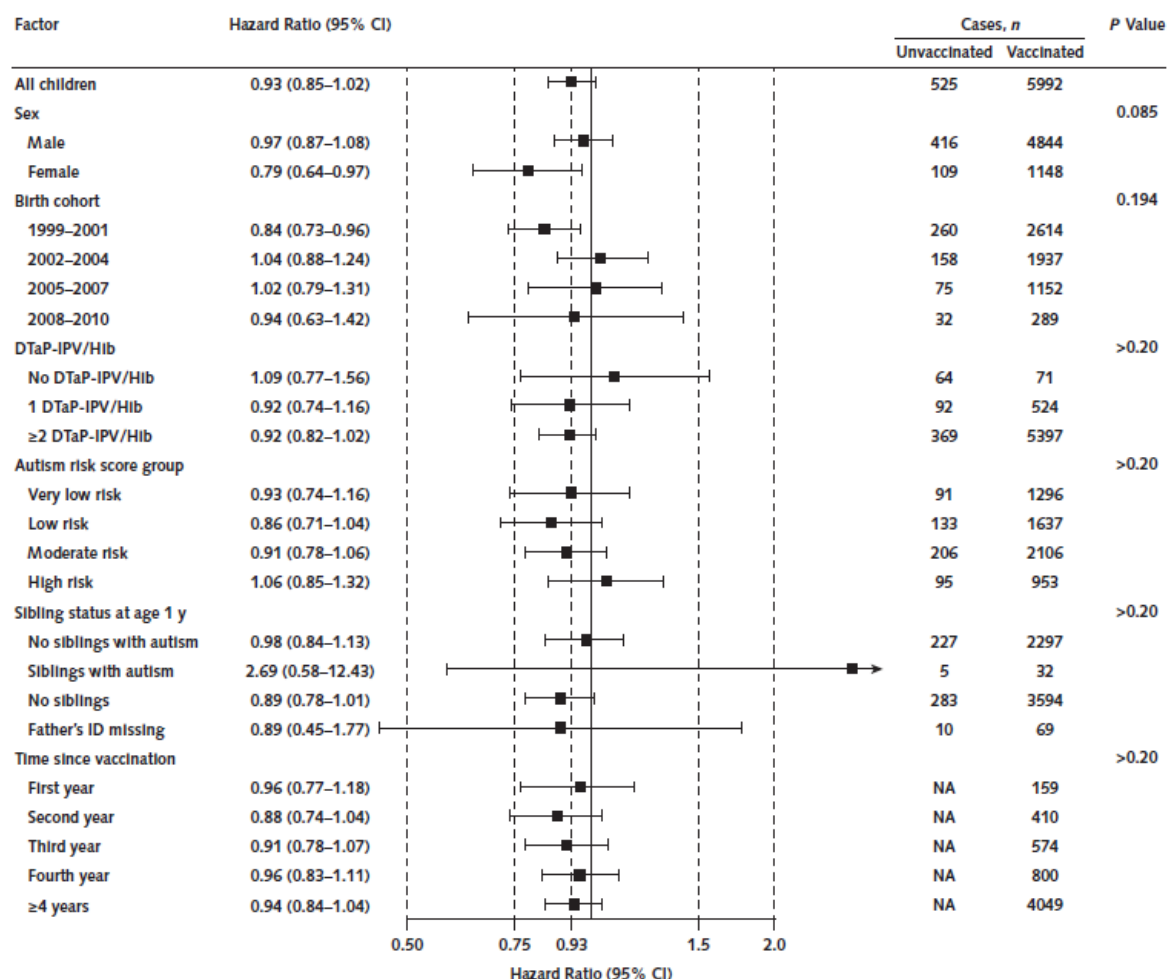


Figure 26 : Association entre la vaccination ROR et l'autisme dans les sous-groupes de 657 461 enfants nés entre le 1er janvier 1999 et le 31 décembre 2010 au Danemark (67)

Cette étude montre qu'il n'y a pas de risque accru d'autisme après la vaccination ROR dans une population nationale, qu'une vaccination ROR ne déclenche pas l'autisme dans des sous-groupes sensibilisés par des facteurs de risque environnementaux et familiaux et qu'il n'y a pas de regroupement de cas d'autisme dans des périodes spécifiques après la vaccination (67).

III. Plans d'action contre la rougeole et rôle du pharmacien d'officine

A. Le plan stratégique mondial 2012-2020 contre la rougeole (et la rubéole).

En 2010, l'OMS avait défini 3 étapes à franchir à l'horizon 2015 dans la lutte contre la rougeole :

- augmenter la couverture systématique par la première dose de vaccin à valence rougeole pour atteindre un taux $\geq 90\%$ à l'échelle nationale et $\geq 80\%$ dans chaque région/district
- réduire l'incidence annuelle mondiale de la rougeole à < 5 cas/million d'habitants
- réduire la mortalité rougeole mondiale de 95% ou plus par rapports aux estimations de 2000 (68).

C'est en 2012 que le plan stratégique mondial contre la rougeole est lancé par l'intermédiaire de l'Initiative contre la rougeole et la rubéole. Il s'agit d'un partenariat mondial dirigé par la Croix-Rouge américaine, la Fondation des Nations Unies, les *Centers for Disease Control and Prevention* des Etats-Unis d'Amérique (CDC), l'UNICEF et l'OMS (3). D'ici la fin 2015, ce plan visait à atteindre la 3^{ème} étape définie en 2010 et d'éliminer la rougeole dans au moins 5 Régions de l'OMS d'ici à la fin de l'année 2020 (69).

Dans les 6 Régions de l'OMS, que sont la Région Afrique, la Région des Amériques, la Région de l'Asie du Sud-est, la Région Europe, la Région de la Méditerranée orientale et la Région Pacifique occidentale, les pays se sont fixés des objectifs d'élimination de la rougeole d'ici 2020 au plus tard, l'élimination de la rougeole étant définie par l'absence de transmission endémique du virus rougeoleux dans une région ou une autre zone géographique définie pendant une période au minimum égale à 12 mois, en présence d'un système de surveillance efficace (68). Afin d'atteindre les objectifs les stratégies utilisées sont :

- une couverture vaccinale élevée,
- un suivi de la propagation de la maladie au moyen d'une surveillance en laboratoire,
- une préparation à la prise en charge des cas de rougeole,
- une communication et un engagement de la communauté,

- un investissement dans la recherche et le développement (69).

Cependant, le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS est arrivé à la conclusion que les échéances mondiales et les objectifs d'élimination de la rougeole pour 2015 n'avaient pas été atteints en raison de la persistance de lacunes en matière de couverture vaccinale (3), en dépit de soutiens financiers notamment celui de l'Alliance GAVI qui a investi plus de 600 millions d'euros depuis 2012 afin d'aider les pays en développement à acquérir le vaccin associé rougeole-rubéole bon marché et efficace (69).

B. Le calendrier vaccinal

Le ministre chargé de la santé fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis de la Haute autorité de santé. Ce calendrier vaccinal établit les vaccinations applicables aux personnes résidant en France en fonction de leur âge, émet les recommandations vaccinales « générales » et des recommandations vaccinales « particulières » propres à des conditions spéciales (Figure 27) (70).

Depuis le 1^{er} janvier 2018, huit vaccinations, auparavant recommandées sont devenues obligatoires : il s'agit des vaccinations contre la coqueluche, les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b, l'hépatite B, les infections à pneumocoque, les infections invasives à méningocoque de sérogroupe C, la rougeole, les oreillons et la rubéole qui s'ajoute à celles contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. Ainsi, depuis 2018, 11 vaccinations sont obligatoires (71).

Les populations concernées par la vaccination anti-rougeole sont :

- Les nourrissons avec 2 doses de vaccin trivalent ROR. La première dose est administrée à 12 mois quel que soit le mode de garde. La seconde dose administrée entre 16 et 18 mois ne constitue pas un rappel, l'immunité acquise après une 1^{ère} vaccination étant de longue durée. Elle constitue un rattrapage pour les enfants n'ayant pas répondu, pour un ou plusieurs des antigènes, lors de la 1^{ère} injection.
- Les personnes nées depuis 1980 devraient avoir reçu au total 2 doses de vaccin trivalent. Les personnes qui ont développé l'une des 3 maladies contre

lesquelles protège le vaccin, ne sont habituellement pas protégées contre les 2 autres et administrer un vaccin vivant atténué à une personne déjà immunisé ne présente aucun inconvénient du fait de l'inactivation du virus par les anticorps préexistants. Il existe donc un rattrapage de vaccination pour obtenir, au total, 2 doses de vaccin trivalent avec un délai minimum d'un mois entre les doses, quels que soient les antécédents vis-à-vis des 3 maladies (71).

La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est contre-indiquée pendant la grossesse, cependant, une vaccination réalisée par inadvertance chez une femme enceinte ne doit pas être un motif d'interruption de grossesse (71).

Pour les personnes nées avant 1980, non vaccinées et sans antécédent connu de rougeole, qui exercent des professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste, une injection du vaccin trivalent ROR doit avoir lieu. La vaccination avec une dose de vaccin trivalent ROR est fortement recommandée pour les personnes travaillant dans les services accueillant des patients à risque de rougeole grave (immunodéprimés). Les professionnels travaillant au contact des enfants doivent aussi recevoir une dose de vaccin trivalent (71).

Vaccins contre :		Naissance	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11 - 13 ans	15 ans	16-18 ans
Recommandations générales	Diphtérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P) ¹		DTCaP	DTCaP		DTCaP			DTCaP			
	<i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)		Hib	Hib		Hib						
	Hépatite B (Hep B)		Hep B	Hep B		Hep B						
	Pneumocoque (PnC) ²		PnC	PnC		PnC						
	Méningocoque C (vaccin conjugué MnC) ³				MnC		MnC					
	Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)						ROR 1	ROR 2				
	diphtérie (d), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P) ⁴									dTcaP		
	Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles									2 doses (0, 6 mois) : vaccin quadrivalent ou vaccin bivalent ou vaccin nonvalent (11/14 ans)		

Figure 27 : Tableau des vaccinations chez les enfants et les adolescents – 2019 (71)

C. Rôle du pharmacien et conseils associés.

1. La vaccination et les conseils associés

A l'officine le pharmacien devra conseiller ses patients lors de la délivrance d'un vaccin. Il devra être en mesure de le renseigner sur le schéma vaccinal, le prévenir sur les éventuels effets indésirables des vaccins et de répondre à ses questions.

a) Les contre-indications

Les contre-indications du vaccin trivalent ROR sont liées à leur nature vivant-atténué ou à leur mode de production (35), (36), (37) :

- Antécédent d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin
- Grossesse. De plus, la grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination
- Traitement immunosuppresseur en cours :
 - Pour les personnes traitées par chimiothérapie, la vaccination est contre-indiquée durant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt pour les tumeurs solides ou 6 mois après l'arrêt pour les hémopathies malignes (71).
 - Pour les personnes traitées par corticoïdes, la vaccination est contre-indiquée pour les adultes recevant plus de 10 mg d'équivalent-prednisone/jour, depuis plus de 2 semaines – pour les enfants (<10 kg) recevant plus de 2 mg/kg d'équivalent-prednisone/jour – pour les enfants de plus de 10 kg recevant plus de 20mg/jour depuis plus de 2 semaines (71).
- Déficits sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (congénitaux ou acquis) par exemple déficit immunité combiné sévère, agammaglobulinémie et SIDA ou infection symptomatique due au VIH (37)
 - Pour les personnes vivants avec le VIH la vaccination est contre-indiquée si le taux de CD4<25% chez le nourrisson de moins de 12 mois – si le taux de CD4<20% chez le nourrisson et enfant entre 12 et 35 mois – si le taux de CD4<15% chez l'enfant entre

36 et 59 mois – si le taux de CD4<200/mm³ au-delà de 5ans (71).

Les valences de la rougeole et des oreillons étant produites sur des cellules d'embryons de poulets, le vaccin trivalent ROR devra être injecté avec prudence chez les sujets ayant des antécédents d'allergie aux protéines de l'œuf (35), (36), (37).

Les vaccins trivalents ROR contenant du sorbitol, les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas recevoir ces vaccins (36), (37).

La vaccination devra être différée d'au moins 3 mois après une transfusion sanguine ou plasmatisques, ou l'administration d'immunoglobulines sériques humaines. L'administration de produits sanguins contenant des anticorps contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole, y compris les préparations d'immunoglobulines, doit être évitée dans le mois qui suit l'administration d'une dose de vaccin, à moins que cela ne soit considéré comme indispensable (37).

Il conviendra de décaler la vaccination d'une ou deux semaines en cas de maladie fébrile sévère aiguë (35), (36), (37).

b) Les effets indésirables

La vaccination est généralement bien tolérée. Les effets indésirables les plus fréquents sont une fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) et une réaction au site d'injection sous forme de douleur, gonflement ou érythème (36), (37), (72).

La valence rougeole peut parfois être responsable, en plus d'une fièvre, d'une éruption cutanée chez environ 5 à 10% des sujets vaccinés, du 5^{ème} au 12^{ème} jour suivant l'injection. Il existe également un risque de convulsion fébrile chez les enfants présentant des antécédents personnels ou familiaux de convulsion. Ce risque, d'évolution toujours favorable, est toutefois peu fréquent avec une incidence d'un cas pour 4 millions de doses. Une thrombopénie transitoire peut être observée dans les mois suivant l'immunisation mais ne survient que très rarement (1 cas pour 50 000 à 100 000 doses). (24) La fréquence des cas d'encéphalite attribuables au vaccin

atténué contre la rougeole est inférieure à 1 sur 10 millions de doses, soit nettement moins importante que celle signalée après une infection naturelle (1 cas pour 1 000) (36).

Ces effets indésirables sont moins fréquents après la seconde dose du vaccin et ne se produisent, en général, que chez les sujets non protégés par la première dose (24).

c) La prescription, la délivrance, la conservation et l'administration du vaccin

Le vaccin contre la rougeole peut être prescrit par un médecin ou par une sage-femme pour les femmes, l'entourage des femmes enceintes et l'entourage du nouveau-né jusqu'à ses 8 semaines (35).

Le vaccin ROR est remboursé à 100% pour les enfants et les jeunes jusqu'à 17 ans révolus. Cette mesure de gratuité du vaccin est prise par l'Assurance Maladie pour encourager la vaccination des enfants et le rattrapage de vaccination des adolescents. Pour que les patients bénéficient de la gratuité le vaccin ROR doit être prescrit sur une ordonnance isolée et comporter le nom, le prénom et l'âge de l'enfant avec la mention « vaccin ROR gratuit ». Munis de cette ordonnance les parents se rendent dans la pharmacie de leur choix pour se procurer le vaccin (73).

Il conviendra de rappeler aux patients que les vaccins sont des produits biologiques fragiles qui peuvent perdre en efficacité s'ils sont exposés à des températures en dehors de celles recommandées, ils ne peuvent ni être placés à la chaleur ni être congelés. Ainsi la chaîne du froid a une très grande importance : à l'arrivée de la commande à la pharmacie on s'assurera que la chaîne du froid n'a pas été rompue durant le transport et on replacera le produit directement au réfrigérateur entre +2 et +8°C. Lors de la délivrance on donnera également les bons conseils pour éviter toute rupture même pendant le transport pharmacie-domicile :

- Délivrance d'une pochette isotherme pour le transport
- A la maison retirer le vaccin de la pochette et le remettre au réfrigérateur jusqu'à utilisation
- Ne pas déposer le vaccin contre les parois du réfrigérateur où il peut congeler, ni sur les étagères de la porte car la température est plus élevée (74)

- Retirer le produit au maximum 1h avant son utilisation

L'administration du vaccin est réalisée par un médecin, un infirmier ou une sage-femme par voie sous-cutanée ou intramusculaire (35).

d) Gestion de l'anxiété et de la douleur liée à l'injection du vaccin

La plupart des vaccins sont administrés avec une aiguille, ce qui peut faire peur aux enfants et aux parents. La peur peut amener certains parents à retarder la vaccination de leur enfant. Ils le laissent ainsi sans protection contre des maladies graves.

En tant que pharmacien notre rôle est de rassurer et de donner les bons conseils face à cette anxiété et cette douleur notamment avec des solutions non-médicamenteuses (75):

- Préparer l'enfant à la vaccination pour ceux en âge de comprendre en répondant à ses questions, en lui décrivant la séance de vaccination, en lui expliquant qu'il va ressentir une sensation de piqûre et que la douleur sera de courte durée ;
- Adopter une attitude calme et rassurante pour aider l'enfant à se sentir en sécurité. Après la vaccination câliner l'enfant pour le féliciter et le récompenser ;
- Allaiter le nourrisson pendant la vaccination permet de le calmer et de le rassurer ;
- Si l'enfant à moins de 2ans, donner une solution sucrée avant l'injection est reconnu pour soulager la douleur des enfants de cet âge ;
- Rassurer votre enfant en le maintenant dans vos bras durant la vaccination ;
- Utiliser des moyens de distraction lors de la vaccination de l'enfant permet de réduire la douleur et l'anxiété du fait que la partie du cerveau associée à la douleur est moins active lorsque les enfants sont distraits.

Il existe aussi des méthodes médicamenteuses notamment l'application d'un anesthésique local. De plus en plus, à l'officine, la prescription d'un vaccin est accompagnée par celle d'un anesthésique local afin de réduire la douleur. En France, on les trouve sous forme de crème ou de patch anesthésiants et sont représentés par les produits EMLA® contenant une association de prilocaïne et de

lidocaïne libérée dans les couches épidermiques et dermiques de la peau et à proximité des récepteurs dermiques de la douleur et des terminaisons nerveuses (72).

Chez la population pédiatrique la posologie d'anesthésique local est d'approximativement 1g/10cm² pendant une heure. L'Emla® crème s'applique en couche épaisse sur une peau propre sous un pansement occlusif. L'Emlapatch® pansement adhésif est appliqué sur la peau. Après séparation du film protecteur, une pression doit être appliquée uniquement sur les bords extérieurs du patch afin de s'assurer de sa bonne adhésion (72).

e) Après la vaccination

Dans les heures qui suivent une vaccination il est possible qu'une rougeur, une douleur ou un léger gonflement apparaisse à l'endroit où le vaccin a été injecté. Il est également possible d'avoir un peu de fièvre, des maux de tête ou des courbatures. Un enfant en bas âge peut également avoir moins d'appétit que d'habitude, être un peu somnolent ou grognon. Ce sont des réactions très fréquentes et normales, qui ne durent pas plus de 2 jours après la vaccination (76).

L'administration d'un analgésique oral est préconisée en cas de fièvre supérieure à 38,5°C et le dépôt d'un linge froid sur le site d'injection peut réduire la douleur (75).

2. Le traitement des symptômes et les conseils associés

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement antiviral contre la rougeole. Le seul traitement de la rougeole est celui de la fièvre accompagné d'une surveillance médicale en raison du risque de complications (26).

a) Mesures d'hygiène pour éviter la propagation de la rougeole

Afin de limiter au maximum la propagation de la maladie on conseillera (77) :

- de se laver les mains à l'eau et au savon, avant et après chaque contact avec l'enfant ou l'adolescent atteint de rougeole ;
- d'apprendre à l'enfant à se laver correctement et fréquemment les mains ;
- de laver le nez de l'enfant avec du sérum physiologique ;
- d'apprendre à l'enfant ou l'adolescent à se couvrir la bouche et le nez avec un mouchoir jetable lorsqu'il éternue ou tousse. S'il n'a pas de mouchoir, lui apprendre à se cacher la bouche et le nez avec le pli du coude ;
- de porter un masque si on est atteint de rougeole ;
- d'utiliser des mouchoirs en papier jetables pour se moucher et de les jeter dans une poubelle munie d'un couvercle ;
- de nettoyer les objets utilisés par le malade ;
- d'éviter d'embrasser son enfant et de dissuader ses frères et sœurs de le faire ;
- de ne pas partager les objets de la vie quotidienne avec ses proches ;
- de retirer l'enfant (ou l'adolescent) de l'école, du lycée ou de la collectivité dans laquelle il va pendant la contagiosité (au moins 5 jours après le début de l'éruption) ;
- de prévenir l'entourage familial, social et professionnel afin que chacun puisse vérifier s'il est correctement vacciné contre la rougeole.

b) Prise en charge de la fièvre

La fièvre représente une élévation de la température au-dessus de 38°C. C'est un phénomène normal lors d'une infection qui permet à l'organisme de se défendre.

Pour lutter contre l'inconfort lié à la fièvre on peut conseiller (26):

- de ne pas trop couvrir l'enfant ;
- de lui proposer régulièrement et à volonté de l'eau pour qu'il ne se déshydrate pas ;
- d'aérer la chambre et d'y maintenir la température à 19°C
- De surveiller la température et l'apparition éventuelle de complication : maux de tête, toux intense...

En cas d'une fièvre persistante supérieure à 38,5°C il est possible d'utiliser un médicament antipyrétique (26):

- Si l'enfant à moins de 3 mois on préconisera l'utilisation du paracétamol à la posologie maximale de 60mg/kg et par jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15mg/kg toutes les 6 heures ou 10mg/kg toutes les 4 heures.
- Si l'enfant à plus de 3 mois on préconisera l'utilisation du paracétamol aux posologies vues ci-dessus ou l'ibuprofène à la posologie maximale de 20 à 30mg/kg et par jour, à répartir en 3 ou 4 prises, soit un maximum de 10mg/kg toutes les 8 heures ou 7,5mg/kg toutes les 6 heures.

La fièvre peut également être prise en charge par des traitements homéopathiques qui prennent en compte les caractéristiques de la fièvre (78):

- Pour une fièvre élevée avec une peau chaude, sèche ou transpirante, sans sensation de soif : *Apis mellifica*
- Pour une fièvre élevée avec des frissons, une transpiration excessive, une personne abattue, sans sensation de soif : *Gelsemium sempervirens*
- Pour une fièvre élevée chez une personne agitée, anxieuse, sans sueur et avec une soif intense : *Aconitum napellus*
- Pour une fièvre élevée chez une personne rouge, transpirante : *Belladonna*
- Pour une fièvre aggravée par le mouvement : *Bryonia alba*
- Pour une fièvre peu élevée et progressive : *Ferrum phosphoricum*

c) Prise en charge des autres symptômes courants

En plus de la fièvre d'autres symptômes peuvent être présents et nécessiter une prise en charge :

- En cas de rhinite ou de nez bouché, des lavages de nez à l'aide d'une solution légèrement salée seront utiles (26), (79).
- En cas de conjonctivite, il est possible de nettoyer les yeux avec du sérum physiologique et des compresses stériles à usage unique (26).
- En cas de toux, l'administration d'un remède pour calmer la toux comme du thé auquel on aura ajouté du citron ou du miel, ou simplement un sirop antitussif sera recommandé (79).

L'état nutritionnel de l'enfant peut être altéré notamment par la maladie elle-même ou par le refus de s'alimenter à cause de douleurs dans la bouche. Il faudra donc conseiller de rincer la bouche à l'eau pour éviter les surinfections, de veiller à une bonne hydratation et de surveiller le poids de l'enfant. L'allaitement devra être encouragé et si l'enfant est déjà sevré on recommandera de lui donner des repas de façon fractionnée (79).

L'administration de Vitamine A en 2 doses à 24h d'intervalle est recommandée chez les enfants rougeoleux dans les régions où le taux de létalité par rougeole est >1%, dans les régions où l'on sait qu'il y a des carences en vitamine A et dans tous les cas de rougeole grave et compliquée (79). L'administration de vitamine A au moment du diagnostic peut contribuer à éviter les lésions oculaires et la cécité. De plus, il a été établi qu'elle permettait aussi de réduire la mortalité rougeoleuse (3).

Si les écoulements deviennent purulents, si une pneumopathie grave ou des symptômes neurologiques viennent compliquer la rougeole il faudra consulter rapidement le médecin afin de mettre en route un traitement spécifique et une hospitalisation sera parfois nécessaire (26).

Conclusion

La rougeole est une maladie virale très contagieuse souvent considérée à tort comme banale et réservée aux enfants. Bien qu'il s'agisse le plus souvent d'une pathologie bénigne ses complications peuvent être fatales et il n'existe pas de traitement curatif. Le seul moyen sûr et efficace de se protéger contre la rougeole est la vaccination. Obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2018 le vaccin trivalent ROR est préconisé à partir de 12 mois et procure une protection individuelle mais aussi collective.

Dans l'objectif de l'éradication de cette maladie les programmes de vaccination jouent un rôle très important et malgré une augmentation mondiale de la couverture vaccinale elle reste toujours insuffisante et nous faisons face à une recrudescence des cas. Au niveau de la France de nombreux efforts seront nécessaires afin d'atteindre un taux de vaccination de 95% et envisager l'élimination de la rougeole qui est devenu aujourd'hui un vrai enjeu de santé publique.

Le pharmacien apparait comme un chaînon indispensable à la sensibilisation des patients à la vaccination. En tant que professionnel de santé de proximité et de spécialiste du médicament il a un rôle important à jouer dans la prévention vaccinale. La coordination avec les médecins est nécessaire pour la mise à jour du carnet de santé. Nous disposons également de nouveaux outils comme le dossier pharmaceutique et le dossier médical partagé qui permettent un accès rapide aux données du statut vaccinal d'une personne.

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : COMPARAISON ENTRE LA ROUGEOLE NATURELLE ET LA REPONSE VACCINALE (32)..... 27

TABLEAU 2 : TAUX DE SEROPOPTECTION CONTRE LA ROUGEOLE, LES OREILLONS ET LA RUBEOLIS 6 SEMAINES APRES LA 1ERE DOSE ET 6 SEMAINES APRES LA 2EME DOSE D'UN VACCIN QUADRIVALENT ROUGEOLE, OREILLONS, RUBEOLE ET VARICELLE, FABRIQUE PAR MERCK & CO PRODUIT SUR ALBUMINE HUMAINE (38) 31

TABLEAU 3 : TAUX DE SEROPROTECTION DES GROUPE MM-RVAXPRO ET PRIORIX (6 SEMAINES APRES LA VACCINATION) (40)..... 33

Liste des figures

FIGURE 1 : SCHEMA DU VIRUS MORBILLEUX (5).....	4
FIGURE 2 : VIRUS DE LA ROUGEOLE AU MICROSCOPE	5
FIGURE 3 : SCHEMA DU VIRUS DE LA ROUGEOLE ET DE SON GENOME (8).....	7
FIGURE 4 : SCHEMA DU CYCLE DE REPLICATION VIRALE (5).....	8
FIGURE 5 : ENTREE DU VIRUS MORBILLEUX DANS UN HOTE	10
FIGURE 6 : DISSEMINATION VIRALE.....	11
FIGURE 7 : SIGNE DE KÖPLIK (19).....	13
FIGURE 8 : ERUPTION MORBILLIFORME (19).....	13
FIGURE 9 : PERIODE DE POSITIVITE DES EXAMENS BIOLOGIQUES	16
FIGURE 10 : DIAGRAMME SCHEMATIQUE DE LA REPOSE IMMUNITAIRE ET DE LA CLAIRANCE DU VIRUS MORBILLEUX CHEZ DES MACAQUES (16).....	23
FIGURE 11 : ORIGINE DES SOUCHES CHOISIES POUR LE VACCIN ROUGEOLEUX (33).....	28
FIGURE 12 : SEROPOSITIVITE D'ANTICORPS ANTI-ROUGEOLE ET TAUX D'ANTICORPS ANTI-ROUGEOLE DE J42 A 10 ANS POUR LES GROUPES MMRV, MMR+V ET MMR (39)	32
FIGURE 13 : CAS DE ROUGEOLE DECLARES DANS LE MONDE ENTRE 2014 ET 2018 (1)	33
FIGURE 14 : CAS DE ROUGEOLE DECLARES DANS LE MONDE DE 2016 A 2018 (41).....	34
FIGURE 15 : CAS DE ROUGEOLE DECLARES DANS LE MONDE, DANS LES REGIONS AFRIQUE ET EUROPE DE L'OMS - 1ER TRIMESTRE 2018 ET 1ER TRIMESTRE 2019 (41)	34
FIGURE 16 : COUVERTURE VACCINALE DE PERSONNES CIBLES DANS LE MONDE ENTRE 2014 ET 2018 (1)	35
FIGURE 17 : CAS DE ROUGEOLE DECLARES EN EUROPE, PAR MILLION DE PERSONNES, DE 2016 A MAI 2019 (44), (45), (46), (47).....	36
FIGURE 18 : DISTRIBUTION DES CAS DE ROUGEOLE PAR TRANCHE D'AGE ET PAR STATUT VACCINAL - EU/EEA - 2017 (N=14 600 CAS) (47).....	37
FIGURE 19 : COUVERTURE VACCINALE EUROPEENNE POUR 1 DOSE DE VACCIN ROR - 2017 (52)	38
FIGURE 20 : COUVERTURE VACCINALE EUROPEENNE POUR 2 DOSES DE VACCIN ROR - 2017 (52)	38
FIGURE 21 : CAS DE ROUGEOLE DECLARES PAR MOIS, FRANCE, 1ER JANVIER 2008 – 31 DECEMBRE 2017(53) .	39
FIGURE 22 : CAS DE ROUGEOLE DECLARES PAR SEMAINE, FRANCE, SEMAINES S01-2018 A S29-2019 (54).....	39
FIGURE 23 : INCIDENCE CUMULEE ET NOMBRE DE CAS DE ROUGEOLE DECLARES PAR DEPARTEMENT DE RESIDENCE, FRANCE, 1ER JANVIER AU 21 JUILLET 2019 ^[37]	41
FIGURE 24 : PROPORTION DE CAS SELON LEUR STATUT VACCINAL, PAR GROUPE D'AGE, EN FRANCE, DU 18/12/2017 AU 16/12/2018 (N=2337 CAS) (2).....	41
FIGURE 25 : TAUX D'INCIDENCE ET NOMBRE DE CAS DE ROUGEOLE DECLARES, PAR GROUPE D'AGE, FRANCE, 18/12/2017 AU 16/12/2018 (N=2901 CAS) (2).....	42
FIGURE 26 : ASSOCIATION ENTRE LA VACCINATION ROR ET L'AUTISME DANS LES SOUS-GROUPES DE	43
FIGURE 27 : TABLEAU DES VACCINATIONS CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS – 2019 (71)	47

Bibliographie

1. WHO UNICEF. Global and regional immunization profile. Who [Internet]. 2019;1. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_gloprofile.pdf
2. Santé publique France. Bulletin épidémiologique rougeole. Données de surveillance au 19 décembre 2018.
3. WHO UNICEF - Centre des médias de l'OMS. Rougeole [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 30]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/measles>
4. Lebon, P et Freymuth F. Virus de la rougeole : immunodépression, diagnostic. *MT Pédiatrie*, 2010. 13(5-6). 343-52 p.
5. Griffin DE, Lin WH, Pan CH. Measles virus, immune control, and persistence. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(3):649–62.
6. American society for microbiology. The measles virus [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 23]. Available from: <https://www.asm.org/Articles/2019/May/Measles-and-Immune-Amnesia>
7. Gerlier D, Plumet S, Herschke F. Dynamique de l'ARNome du virus de la rougeole. *Virologie*. 2007. 11(3). 1-45 p.
8. Yanagi Y, Takeda M, Ohno S. Measles virus : cellular receptors, tropism and pathogenesis. *J Gen Virol*. 2006;87:2767–79.
9. Grigorov B, Gerlier D. Récepteurs cellulaires du virus de la rougeole et dissémination in vivo. *Virologie*. 2010;14:322–33.
10. Schultz KLW, Griffin DE, Siwek M, Hauer D, Shivakoti R. Induction of Dendritic Cell Production of Type I and Type III Interferons by Wild-Type and Vaccine Strains of Measles Virus: Role of Defective Interfering RNAs. *J Virol*. 2013;87(14):7816–27.
11. Arnal A, Garnier R, Ottmann M. Circulation of influenza A virus: Contributions of modeling. *Virologie*. 2011;15(6):363–70.
12. Mesvaccins.net. Rougeole [Internet]. [cited 2018 Dec 29]. Available from: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/8-rougeole>
13. Santé publique France. Qu'est-ce que la rougeole [Internet]. 2015 [cited 2018 Dec 29]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Rougeole/Qu-est-ce-que-la-rougeole>

14. WHO UNICEF. Rougeole - Aide mémoire n°286. 2018.
15. Laksono BM, de Vries RD, McQuaid S, Duprex WP, de Swart RL. Measles virus host invasion and pathogenesis. *Viruses*. 2016. 8(8). 1–13 p.
16. Griffin DE. The Immune Response in Measles : Virus Control, Clearance and Protective Immunity. *Viruses*. 2016. 12;8(10) 1-8 p.
17. Isabelle Parent du Châtelet et Daniel Lévy-Bruhl. Surveillance de la rougeole en France bilan et évolution en vue de l' élimination de la maladie. *Inst Veill Sanit*. 2003;
18. Ameli.fr. Symptômes, diagnostic et évolution de la rougeole [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 2]. Available from: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/rougeole/symptomes-diagnostic-evolution>
19. CDC. Photos of Measles and People with Measles.
20. Dommergues M-A. La rougeole : une maladie pas comme les autres. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2010;13:337–42.
21. Reinert P. Complications neurologiques de la rougeole : les encéphalites. *mt pédiatrie*. 2010. 13(5). 353-8 p.
22. Ministère des Solidarités et de la Santé. Fiche 1 : Diagnostic clinique et biologique de la rougeole [Internet]. [cited 2019 Jan 22]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-08/a0080027a1.pdf?fbclid=IwAR3z6BOtdV7gqAE459PEE7NIWQ9zwt6SOqHgCEGaFaCYfNvPk4RIK4ZJeaI>
23. Freymuth F. *Infections virales respiratoires - tome 2*. Elsevier. 2001. 129-136 p.
24. Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations - Edition 2012. 2012.
25. Ameli.fr. Rougeole : les mesures pour éviter l'extension de l'épidémie [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 27]. Available from: <https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/rougeole-les-mesures-pour-eviter-lextension-de-lepidemie-0>
26. Ameli.fr. Pas de traitement spécifique de la rougeole [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 22]. Available from: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/rougeole/traitement>
27. Mesvaccins.net. Début d'une épidémie de rougeole en France : le point sur les recommandations vaccinales [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 22]. Available from: <https://www.mesvaccins.net/web/news/12100-debut-d-une-epidemie-de-rougeole-en-france-le-point-sur-les-recommandations-vaccinales>

28. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Fonctionnement du système immunitaire [Internet]. [cited 2019 Mar 21]. Available from: <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>
29. Mesman AW, Zijlstra-willems EM, Kaptein TM, Swart RL De, Davis ME, Ludlow M, et al. Measles virus suppresses RIG-I-like receptor activation in dendritic cells via DC-SIGN-mediated inhibition of PP1 phosphatases. *Cell host microbe*. 2015; 16(1), 31–42p.
30. Vaccinationinfoservice.fr. Principes immunologiques de la vaccination [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 28]. Available from: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Principes-immunologiques-de-la-vaccination>
31. vaccination-info.be. La vaccination, c'est quoi ? [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 28]. Available from: <https://www.vaccination-info.be/la-vaccination-c-est-quoi/>
32. Katz S, Enders J, Holloway A. The development and evaluation of an attenuated measles virus vaccine. *Am J Public Health*. 1962;52:5–10.
33. Galazka, Artur M, Milstien, Julie B, Robertson, Susan E, Cutts FT& WE. Les bases immunologiques de la rougeole- Volume 7 : La rougeole. 1993;
34. Griffin DE. Measle Vaccine. *Viral Immunol*. 2018;31:86–95.
35. Vaccinationinfoservice.fr. Les maladies et leurs vaccins : la rougeole [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 28]. Available from: https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rougeole?gclid=Cj0KCQjwnpXmBRDUARIsAEo71tSeLG-Z5LzYfZJtpVXH50wLOPalIWm0WSWRWkv3JEdn-JJ9YUsIVOWaAvd-EALw_wcB&xtor=SEC-31-GOO-%5BVaccin_Rougeole%5D--S-%5B%2Brougeole%2Bvaccin%5D
36. Mesvaccins.net. Priorix [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 28]. Available from: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/53-priorix>
37. Mesvaccins.net. M-M-RVaxpro [Internet]. 2019. Available from: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/17-m-m-rvaxpro>
38. European Medicines Agency. RCP MM-RVAXPRO [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/m-m-rvaxpro-prepar-product-information_fr.pdf
39. Carryn S, Feyssaguet M, Povey M, Di Paolo E. Long-term immunogenicity of

- measles, mumps and rubella-containing vaccines in healthy young children: A 10-year follow-up. Vaccine [Internet]. 2019; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X19309405>
40. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - Avis - 16 mai 2018. 2018; Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16661_M-M-RVAXPRO_PIS_RI_Avis2_CT16661.pdf
 41. MIGLIANI R. Suivi épidémiologique de la rougeole dans le monde (mai 2019) [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 30]. Available from: <https://www.mesvaccins.net/web/news/13773-suivi-epidemiologique-de-la-rougeole-dans-le-monde-mai-2019>
 42. banquemondiale.org. Indicateurs de développement dans le monde [Internet]. [cited 2019 Jul 30]. Available from: <https://databank.banquemondiale.org/reports.aspx?source=2&series=SP.POP.TOTL&country=>
 43. banquemondiale.org. Population âgée de 0 à 14ans, total [Internet]. [cited 2019 Jul 30]. Available from: <https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SP.POP.0014.TO>
 44. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles notification rate, January 2016 to December 2016 [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 31]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/measles-notification-rate-january-2016-december-2016>
 45. European Centre for Disease Prevention and Control. Monthly measles and rubella monitoring report July 2019. 2019;
 46. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles notification rate per million population by country, EU/EEA, 1 January 2018 to 31 December 2018 [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 31]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/measles-notification-rate-million-population-country-eueea-1-january-2018-31>
 47. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles and Rubella Surveillance - 2017. 2018.
 48. Plans-rubió P. Low percentages of measles vaccination coverage with two doses of vaccine and low herd immunity levels explain measles incidence and persistence of measles in the European Union in 2017 – 2018. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019; 38(9) : 1719-1729p

49. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles outbreaks in Europe [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 31]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/measles>
50. World Health Organization. Measles in the WHO European region. 2019;
51. European Centre for Disease Prevention and Control. Who is at risk for measles in the EU/EEA? 2019; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA-Measles-EU-EEA-May-2019.pdf>
52. European Centre for Disease Prevention and Control. Monthly measles and rubella monitoring report March 2019. *Surveill Rep.* 2019;(February 2018):1–9.
53. Santé publique France. *Epidémiologie de la rougeole en France en 2017 Actualisation des données au 12 / 02 / 2018.* 2018;(January):1–11.
54. Santé publique France. Rougeole - Bulletin épidémiologique au 24 juillet 2019. 2019;1–2.
55. Santé publique France. Rougeole - bulletin épidémiologique au 21 août 2019. 2019;
56. Santé publique France. Rougeole - bulletin épidémiologique au 27 février 2019. 2019;
57. Santé publique France. Rougeole - bulletin épidémiologique au 13 mars 2019. 2019;
58. Santé publique France. Rougeole - bulletin épidémiologique au 26 juin 2019. 2019;
59. Santé publique France. Rougeole - bulletin épidémiologique au 31 juillet 2019. 2019;
60. Santé publique France. Rougeole - bulletin épidémiologique au 27 mars 2019. 2019;
61. Santé publique France. Rougeole - bulletin épidémiologique au 25 avril 2019. 2019;
62. V Bousquet, L Fonteneau DL-B, France S publique, SEV J d'information et de préparation de la, 2017 16 mars. *Actualités sur la couverture vaccinale.* 2017;
63. Santé publique France. Données de couverture vaccinale rougeole, rubéole, oreillons par groupe d'âge [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 30]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-rougeole-rubeole-oreillons-par-groupe-d-age>

64. Mesvaccins.net. Rougeole - Les recommandations vaccinales [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 31]. Available from: https://www.mesvaccins.net/web/diseases/8-rougeole#maladie_les-recommandations-vaccinales
65. Hansen ND, Mølbak K, Cox IJ, Lioma C. Relationship Between Media Coverage and Measles-Mumps-Rubella (MMR) Vaccination Uptake in Denmark: Retrospective Study. *JMIR Public Heal Surveill.* 2019;5(1):e9544.
66. DeStefano F, Shimabukuro TT. The MMR Vaccine and Autism. *Annu Rev Virol.* 2019;6(1):1–16.
67. Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Measles, mumps, rubella vaccination and autism a nationwide cohort study. *Ann Intern Med.* 2019;170(8):513–20.
68. World Health Organization. Weekly epidemiological record. 2017;(43):649–60. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259369/WER9243.pdf?sequence=1>
69. OMS, UNICEF, American Red Cross, CDC, Fondation des Nations Unies. Nouveau plan mondial de lutte contre la rougeole et la rubéole [Internet]. 2012 [cited 2019 Aug 26]. Available from: https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/measles_20120424/fr/
70. Solidarites-sante.gouv.fr. Le calendrier vaccinal [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 27]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
71. Ministère de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. *J Off* [Internet]. 2019;21. Available from: www.sante.gouv.fr
72. Vidal [Internet]. [cited 2019 Aug 27]. Available from: <http://www.vidal.fr/>
73. Ameli.fr. Vaccination rougeole-oreillons-rubéole [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 27]. Available from: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/vaccination/vaccination-ror>
74. Vaccinationinfoservice.fr. Conservation des vaccins [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 27]. Available from: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Conservation-des-vaccins>
75. Québec.ca. Diminuer la douleur et l’anxiété liées à la vaccination chez les enfants [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 27]. Available from: <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/vaccination/diminuer-douleur-et-anxiete-liees-a-la-vaccination-chez-enfants/>

76. Vaccinationinfoservice.fr. Après la vaccination [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 27]. Available from: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Apres-la-vaccination>
77. Ameli.fr. Les mesures d'hygiène et la vaccination contre la rougeole [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 27]. Available from: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rougeole/mesures-hygiene-vaccination>
78. Pr SAHPAZ. Homéopathie - 5A Officine. 2018.
79. World Health Organization. Le traitement de la rougeole chez l'enfant. 2004; Available from: http://www.who.int/immunization/programmes_systems/interventions/TreatingMeaslesFR72.pdf

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : SZCZAPA

Prénom : Valentine

Titre de la thèse :

ETAT DES LIEUX D'UNE PATHOLOGIE A PREVENTION VACCINALE : LA
ROUGEOLE

Mots-clés : rougeole, virologie, immunologie, vaccination, épidémiologie, couverture vaccinale, conseil à l'officine

Résumé : La rougeole est une maladie très contagieuse causée par un virus segmenté à ARN négatif. Elle est en elle-même une pathologie bénigne caractérisée par une éruption cutanée mais les complications sont souvent fatales. La seule façon de se protéger est la vaccination avec 2 vaccins disponibles en France. Depuis 2017, on observe une recrudescence des cas en France et dans le monde en général malgré le développement de différents programmes de vaccination. Le pharmacien est un acteur très important dans la promotion de la vaccination et dans la prise en charge du patient rougeoleux afin d'apporter les bons conseils et les traitements nécessaires à la prise en charge des symptômes.

Membres du jury :

Président : Mme GOFFARD Anne, Maître de Conférence et Praticien Hospitalier

Directeur, conseiller de thèse : Mr CARNOY Christophe, Maître de Conférence

Membres extérieurs : Mme HACHE Delphine, Docteur en Pharmacie
Mr WILS Franck, Docteur en Pharmacie