



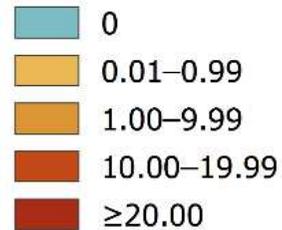
La rougeole : une éruption de cas

Astrid Vabret, CNR des virus de la rougeole, rubéole et oreillons
Denise Antona, Direction des maladies infectieuses, Santé publique France
Journée des CNR, 15 novembre 2019

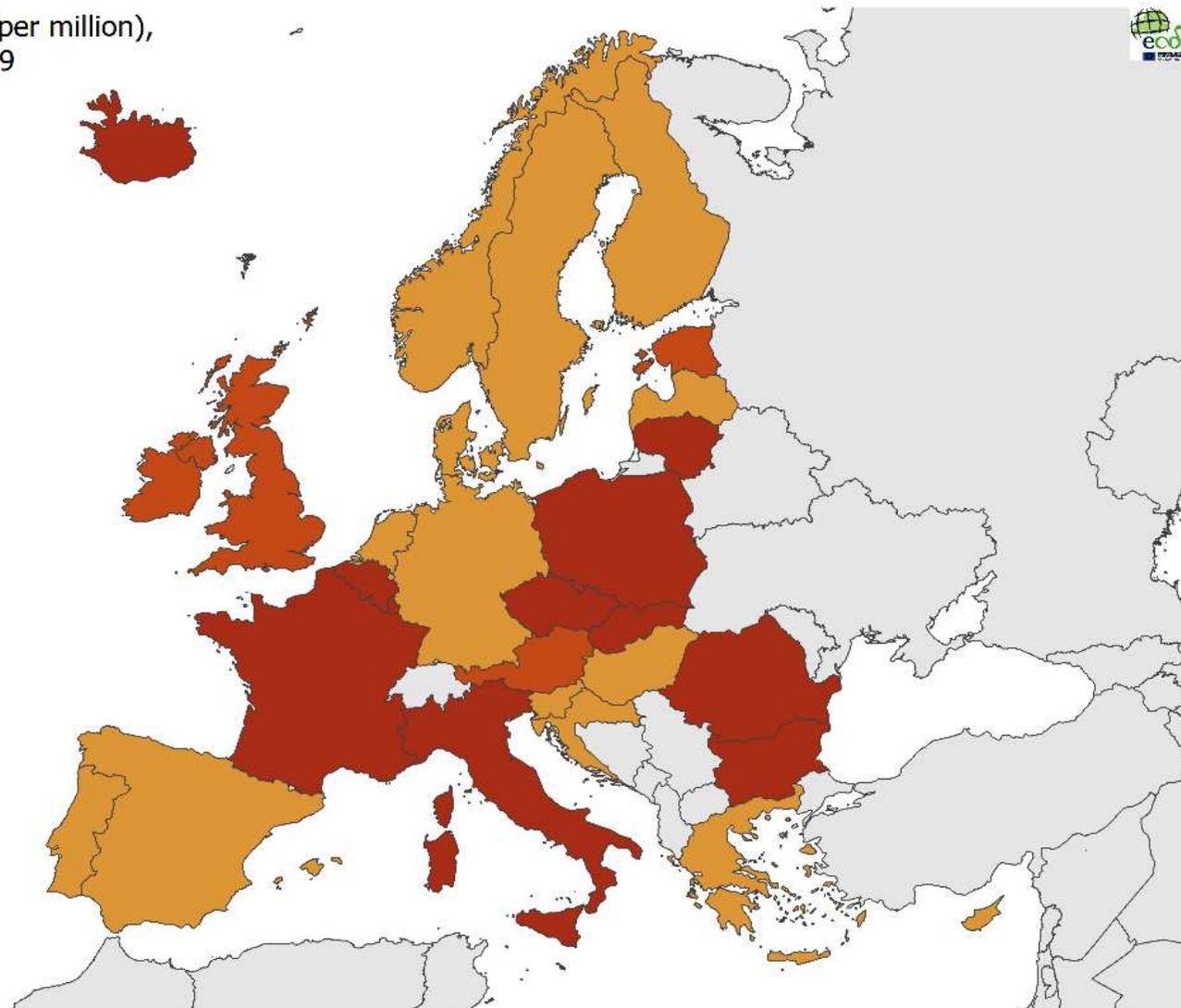
Epidémiologie de la rougeole en Europe

01/09/2018 au 31/08/2019 (données ECDC, provisoires au 30/09/2019)

Notification rate of measles (per million),
September 2018–August 2019



Not included

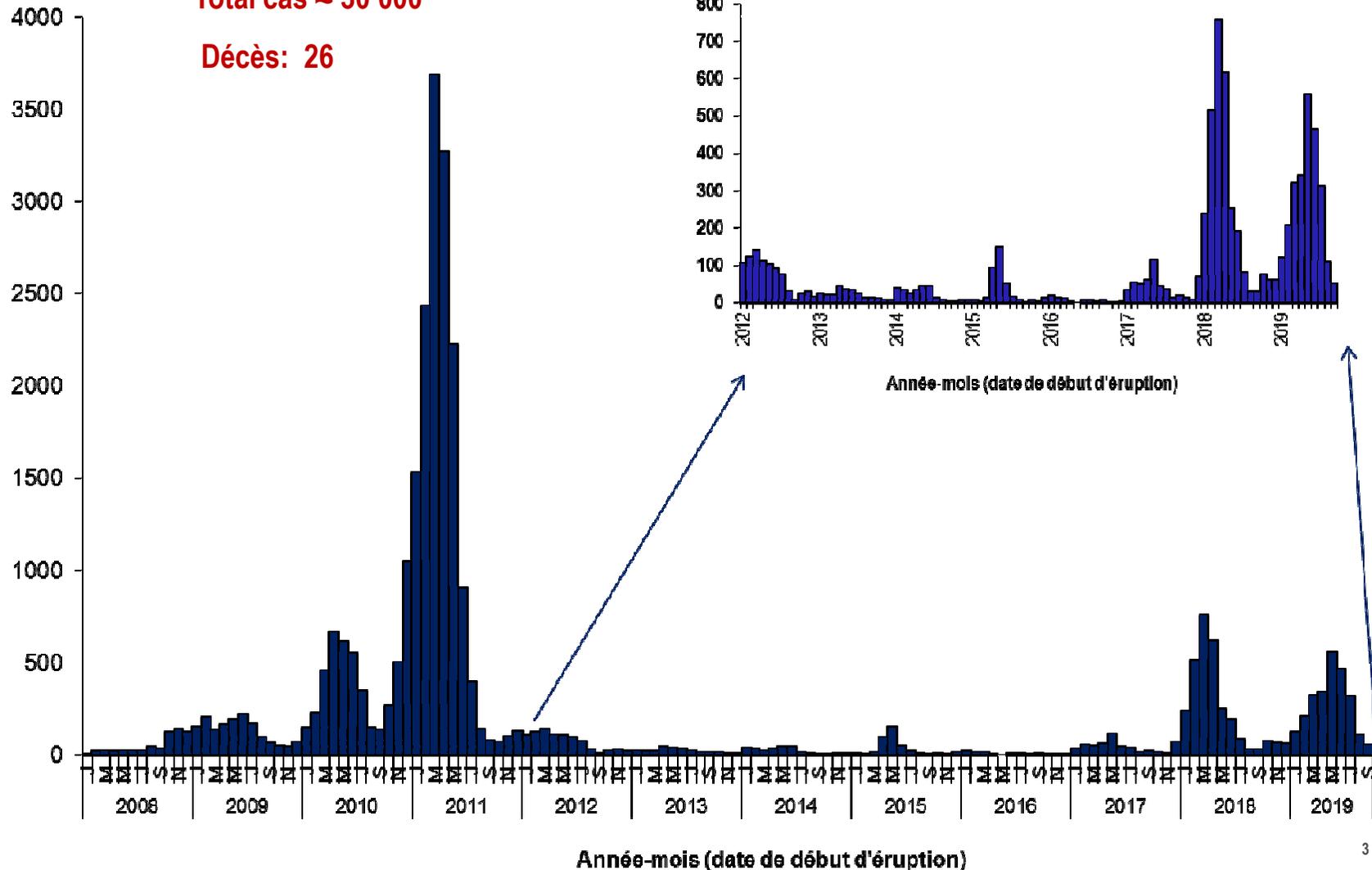


Distribution des cas de rougeole déclarés, France, 2008-2019* (*données provisoires janvier-septembre 2019*)

Nb de cas

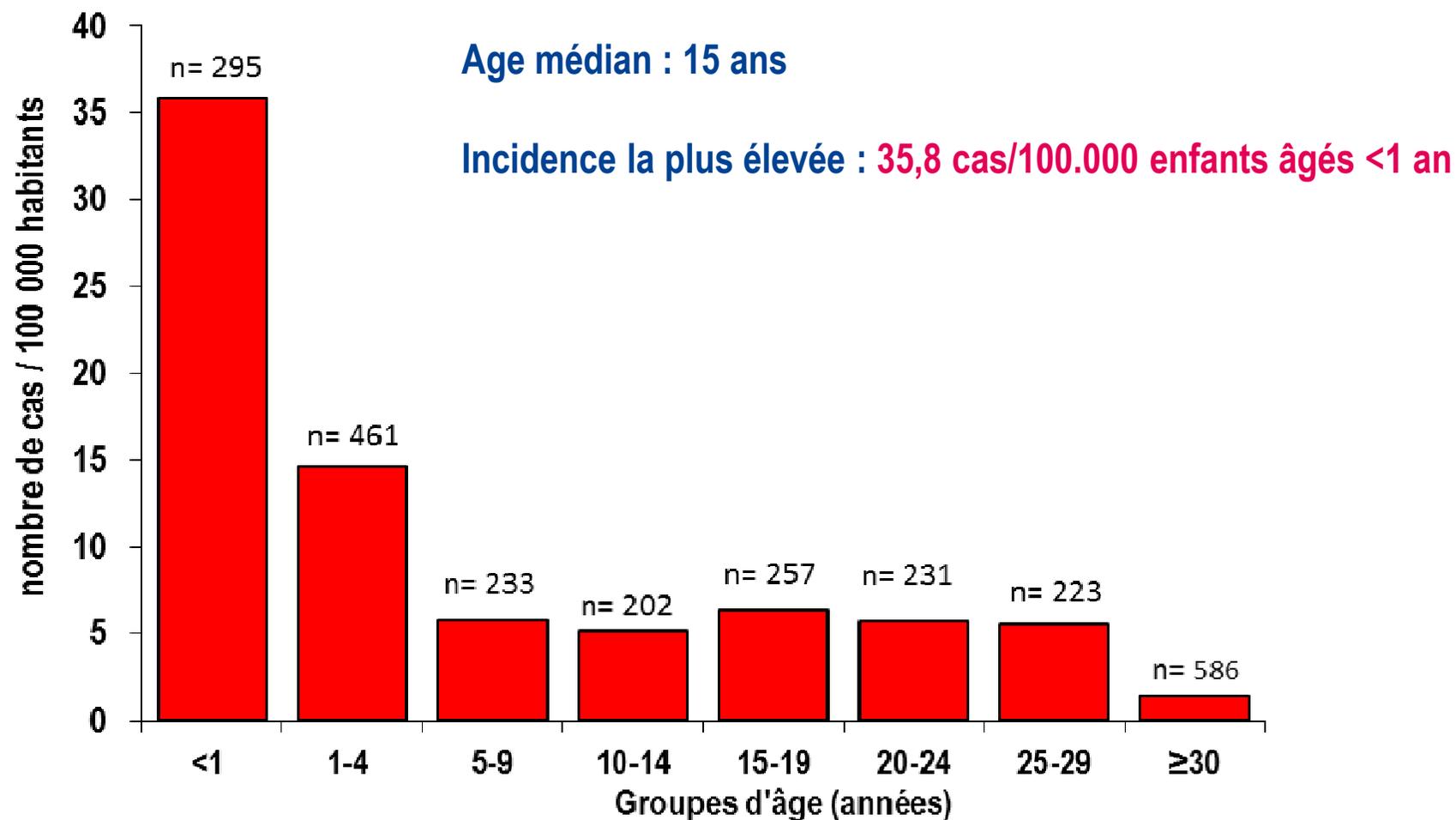
Total cas ≈ 30 000

Décès: 26



Rougeole: distribution des cas déclarés selon l'âge

France, janvier-septembre 2019 (*n=2488, données provisoires*)

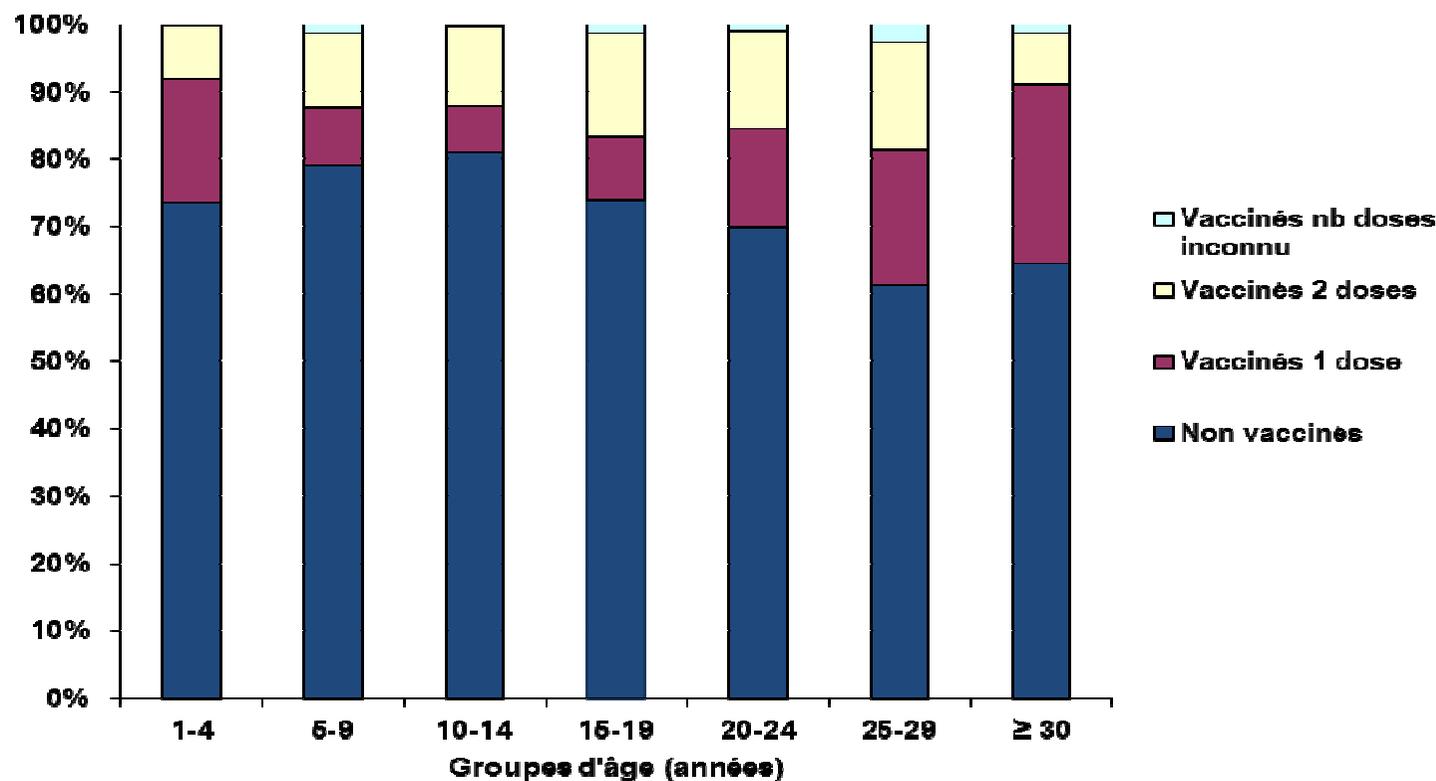


Source: Santé publique France, déclarations obligatoires

Statut vaccinal des cas* de rougeole selon l'âge, France janvier - septembre 2019 *(n= 1731, données provisoires)*

Sujets nés depuis 1980, avec statut vaccinal renseigné (carnet de santé et déclaratif):

- 89% non vaccinés, ou vaccinés avec seulement 1 dose de vaccin
- **10% vaccinés 2 doses : chiffre en augmentation depuis 2011 (5%) en lien avec ↑ CV**
- 1% nb doses inconnu



Données récentes de couverture vaccinale et de séro-épidémiologie

- Une couverture vaccinale insuffisante chez les nourrissons pour les 2 doses
- Une couverture vaccinale qui atteint l'objectif de 95 % pour la première dose chez l'enfant d'âge scolaire mais insuffisante pour la seconde dose

Âge	Année de mesure	Couverture 1 ^{ère} dose	Couverture 2 ^{nde} dose
24 mois*	2017	89,6%	80,3%
6 ans**	2012-13	96%	83%
11 ans**	2014-15	98%	93%
15 ans**	2016-17	97%	90%

Sources : * Drees-Santé publique France (données CS24) , **Drees-Santé publique France DESCO (enquêtes scolaires)

- Une hétérogénéité géographique importante (gradient Nord-Sud persistant)
- Des taux de séronégativité élevés chez adolescents et jeunes adultes : 9.2 % entre 18 et 32 ans, France métropolitaine (source Enquête SpF/EFS 2013)

- **Aide à la détection de foyers de cas groupés**
- **Soutien au diagnostic de confirmation des cas**
 - En routine : analyse des kits de prélèvements salivaires mis à disposition des praticiens par SpF via les ARS, avec diagnostic différentiel en cas de résultat négatif pour rougeole
 - En urgence : confirmation de cas pour aide à la décision de CAT, dans environnements particuliers (ex : crèches, maternité)
 - Différenciation entre cas clinique de rougeole et réaction post-vaccinale (PCR maison), en cas d'éruption dans le contexte d'une vaccination post-exposition
- **Génotypage des virus circulants**



Centre National de Référence des virus de la rougeole, oreillons et rubéole



LABORATOIRE COORDINATEUR :

Rougeole, Oreillons, Rubéole, Rubéole Materno-foetale

CHU de Caen
Laboratoire de virologie

Astrid Vabret
Julia Dina
Meriadeg Le Gouil

LABORATOIRE ASSOCIÉ :

Hôpital Paul Brousse, APHP
Laboratoire de virologie

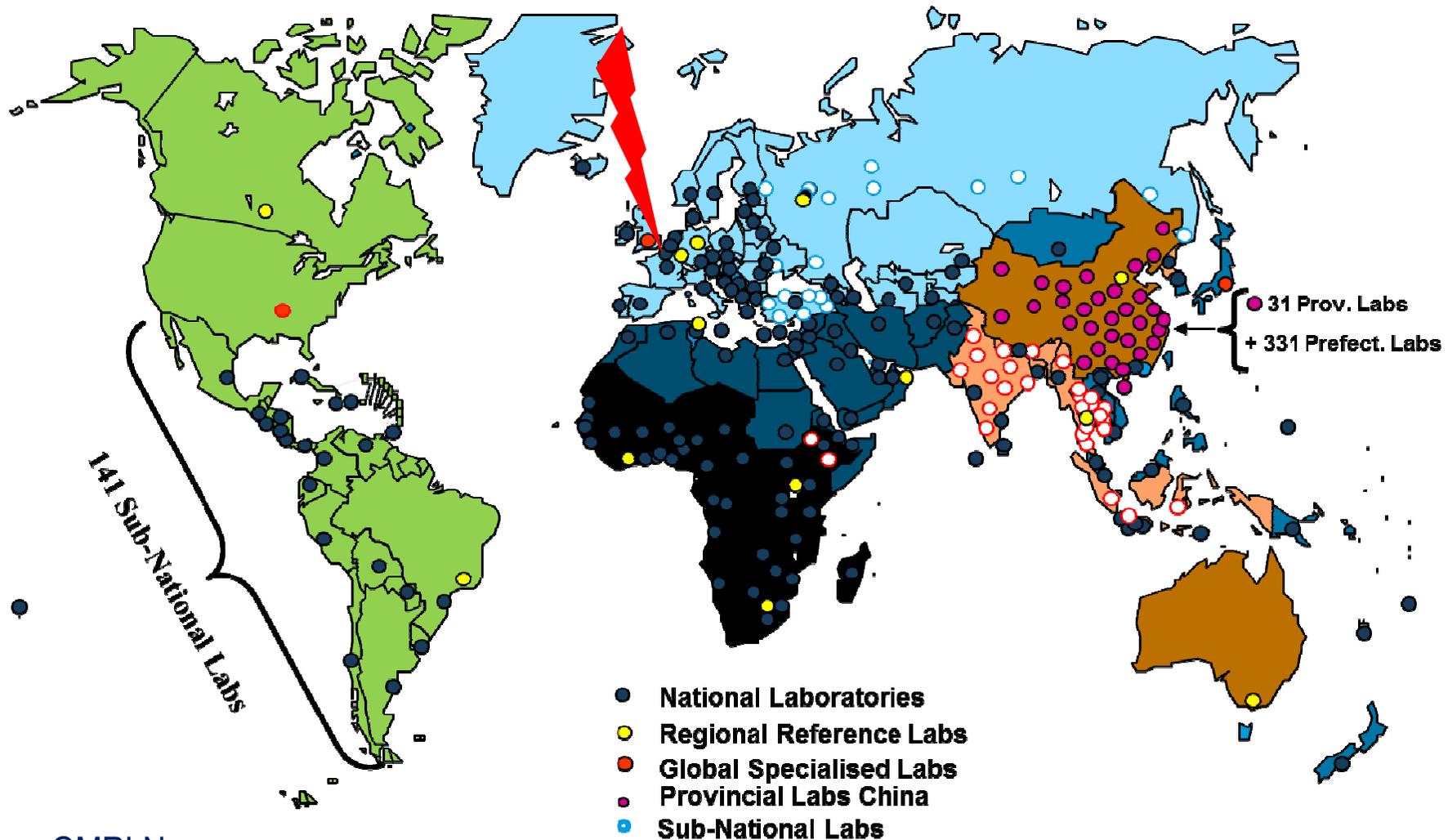
Christelle Vauloup-Fellous
Elise Bouthry
Claire Perillaud- Dubois

ROUGEOLE ET RUBÉOLE : PLAN D'ÉLIMINATION OMS (2005)

ZONE OMS EUROPE : ÉCHÉANCE 2020

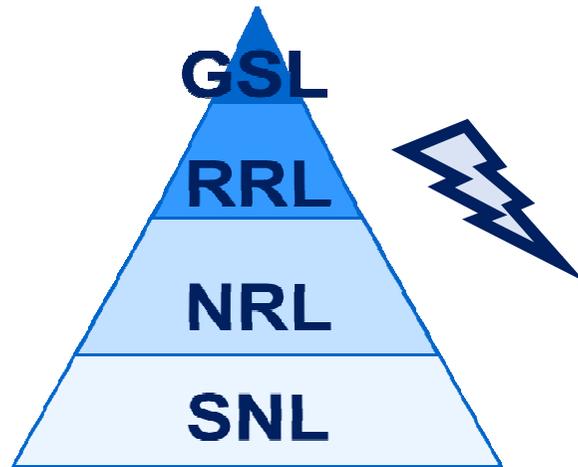
Participation au Rapport annuel du Comité National de Vérification (CNV)

WHO Global Measles and Rubella Laboratory Network GMRLN



GMRLN :
créé en 2000 par OMS
704 laboratoires dans 191 pays

WHO Measles & Rubella Laboratory Network / OMS Europe



Global Specialized Labs

- Technical support / training
- Research
- Quality Assurance
- Genotyping, viral characterization
- WHO sequence databases

Regional Reference Labs

- **Reference Testing**
Including **Genotyping of samples referred by NRLs**
- Quality assurance
- Technical support / training

National Reference Labs

- **Testing:**
 - **Case classification** for suspected measles and rubella: **IgM EIA.**
 - Virus isolation, direct RT-PCR, genotyping, if possible.
 - If facilities and capacity do not support molecular testing,
NRL forwards samples to the designated RRL
- Quality assurance (annual accreditation)
- Monitoring of SNLs

Subnational Labs

- **Testing:** case classification for clinically suspected measles and rubella **IgM EIA**
- Referral of samples to NRL
- Quality assurance (annual accreditation)

Contraintes qualité : accréditation annuelle OMS

(pré-analytique, analyses sérologiques et moléculaires, séquençage, délais de rendu, interprétations)

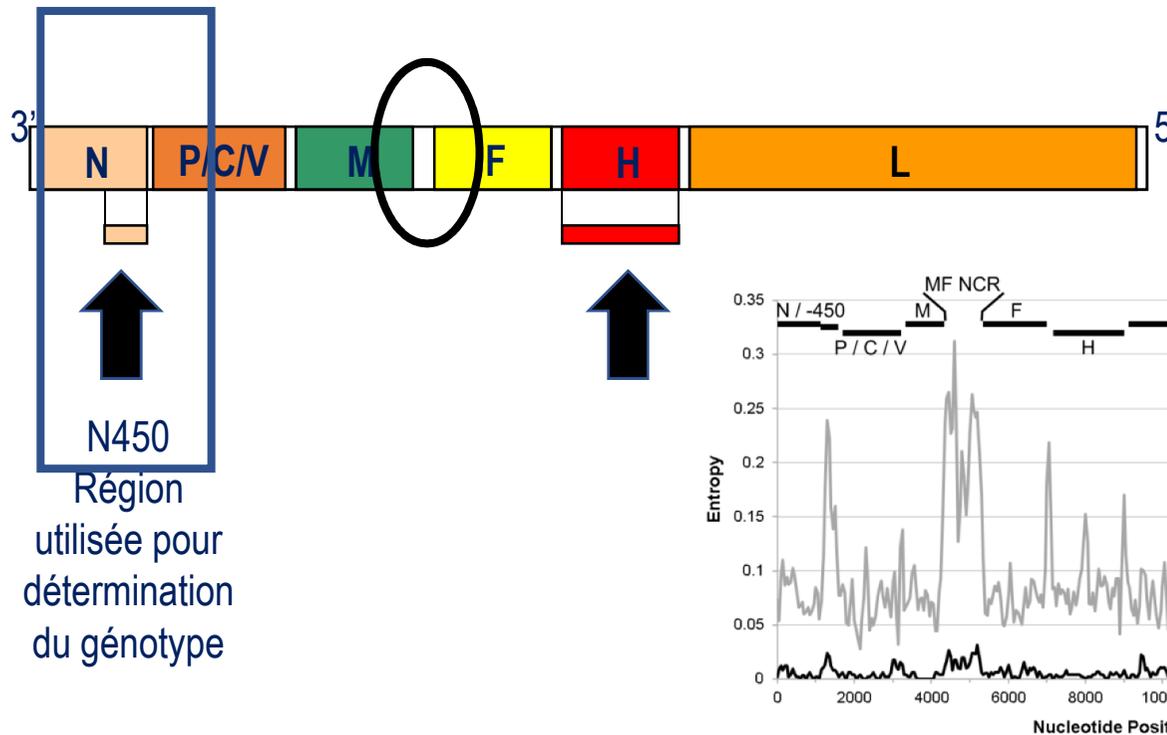
Génotypage > ou = 80% des virus détectés

2018 : 632 génotypages / Janvier-Août 2019 : 542 génotypages

ROUGEOLE : LES OUTILS DE LA SURVEILLANCE DU VIRUS



Base de données spécifiques : **MeaNS** : **Measles Nucleotide Surveillance database**
 Créée en 2005 : collaboration OMS / Public Health England



ARN monocaténaire
 linéaire non segmenté
 de polarité négative
 15 kb

Limites :

- ne renseigne pas sur les chaînes de transmissions
- **Etudes plus extensives du génome prévues**

MeV : évolution sous contraintes

Absence de variant recombinant,
absence de variant réassortant

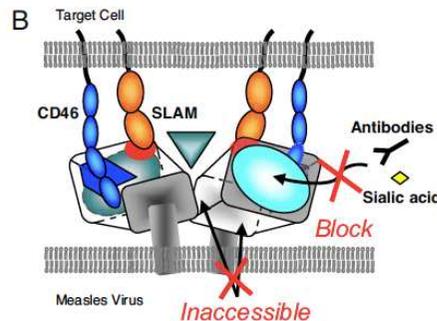
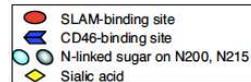
Diversité génétique : 24 génotypes décrits, en
2018 uniquement 4 génotypes circulants :

« **Règle des 6** » : le nombre de nt du génome est
un multiple de 6 (contraintes structurelles)

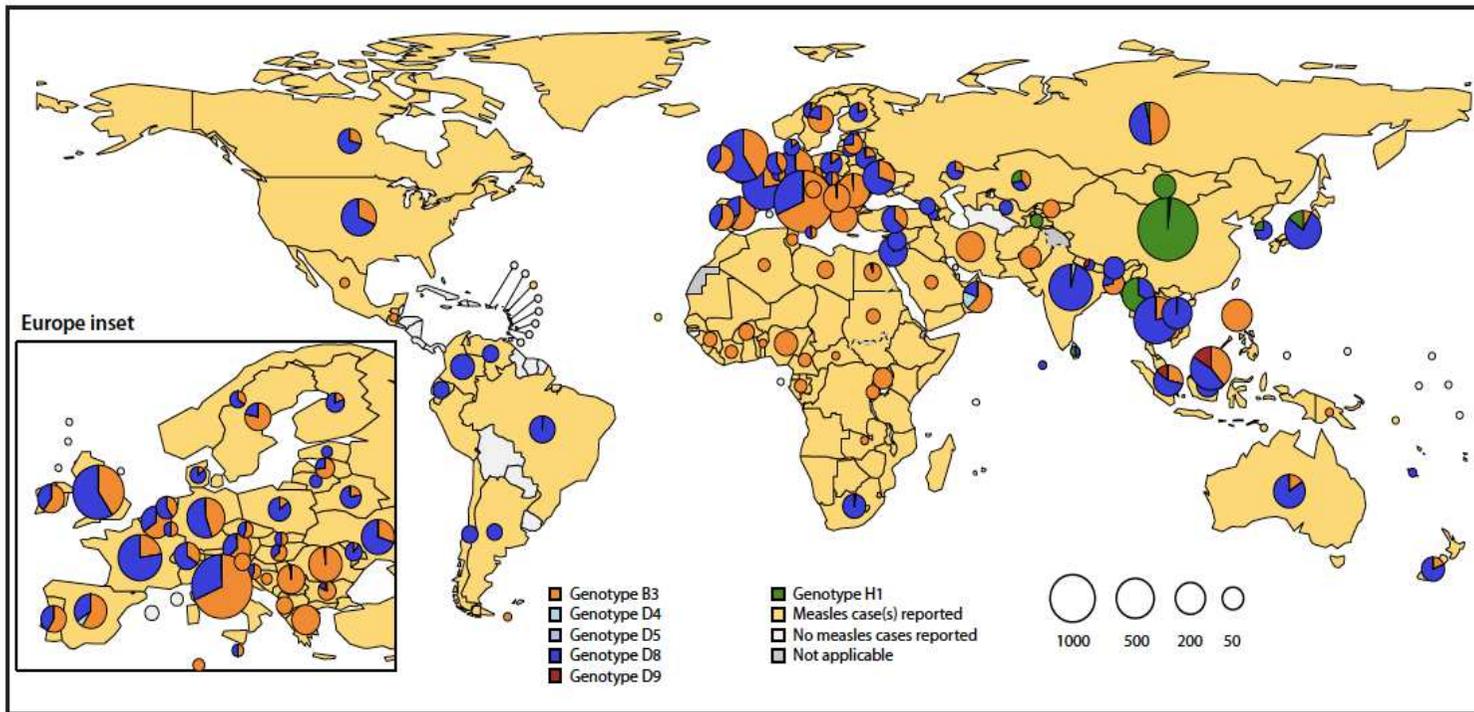
MeV :

- **Monotype sérologique** porté par protéine H
- **Absence de sélection de variants d'échappement immunitaire** (structure particulière de l'interaction H – récepteurs)

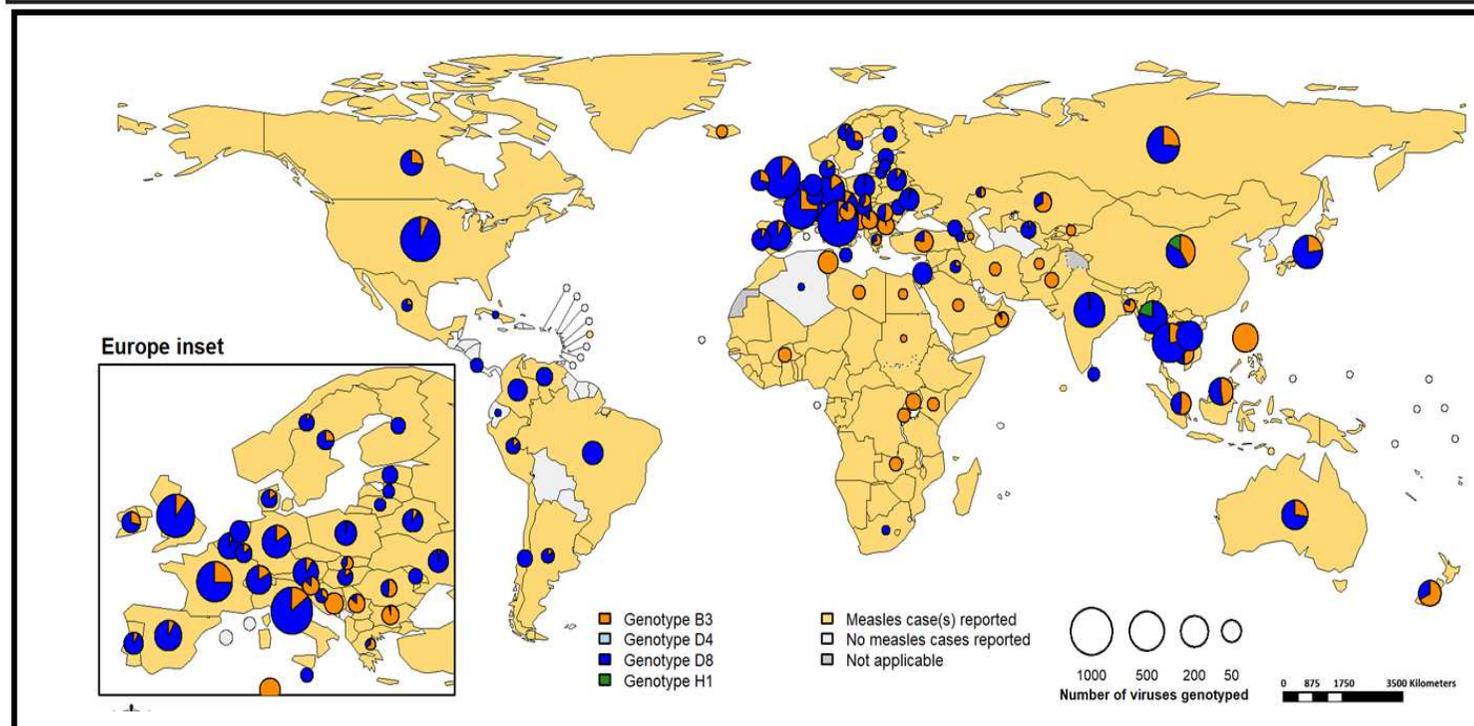
Boucliers de
sucres : AcNA =
anti-épitopes non
modifiables



Genotype	2016	2018
A		
B1		
B2		
B3	→	→
C1		
C2		
D1		
D2		
D3		
D4	→	→
D5	→	→
D6		
D7		
D8	→	→
D9	→	→
D10		
D11		
E		
F		
G1		
G2		
G3		
H1	→	→
H2		

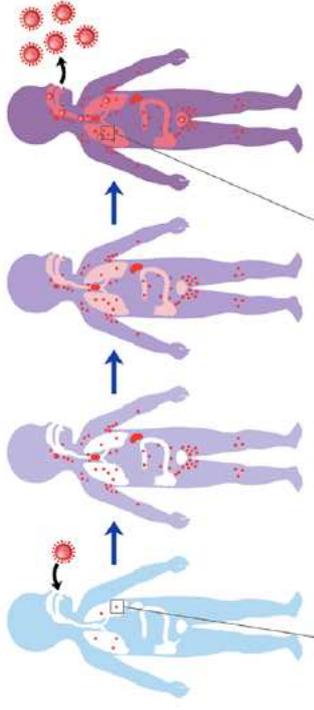
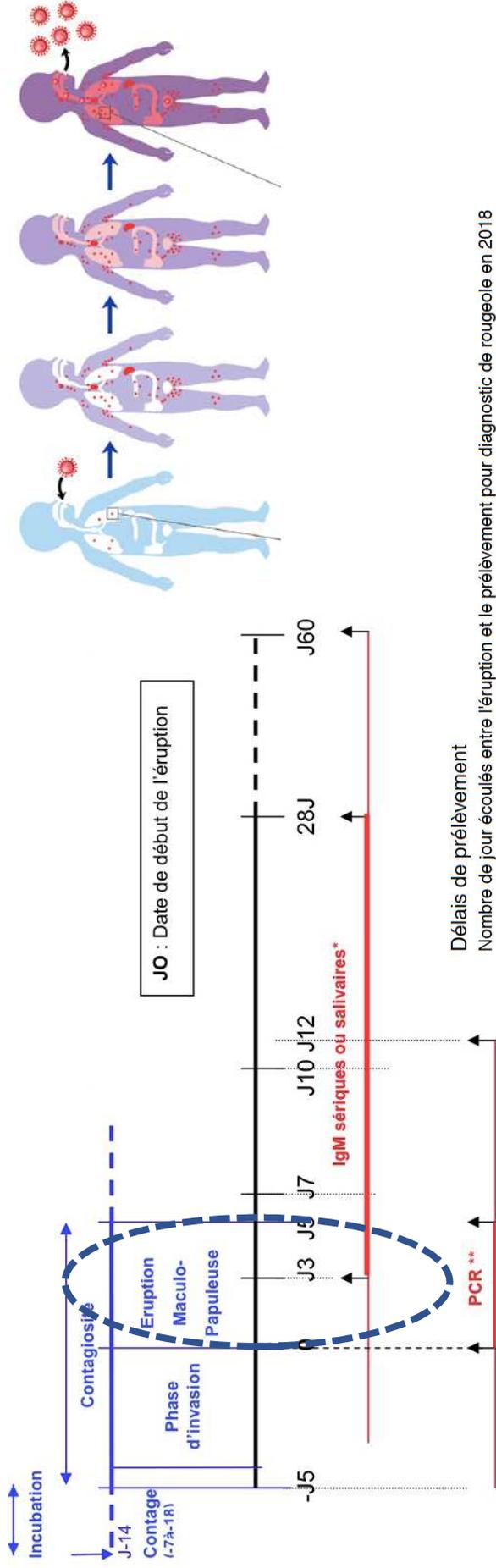


Source OMS
 Distribution
 des génotypes
 du virus de la
 rougeole
 2016 - 2018

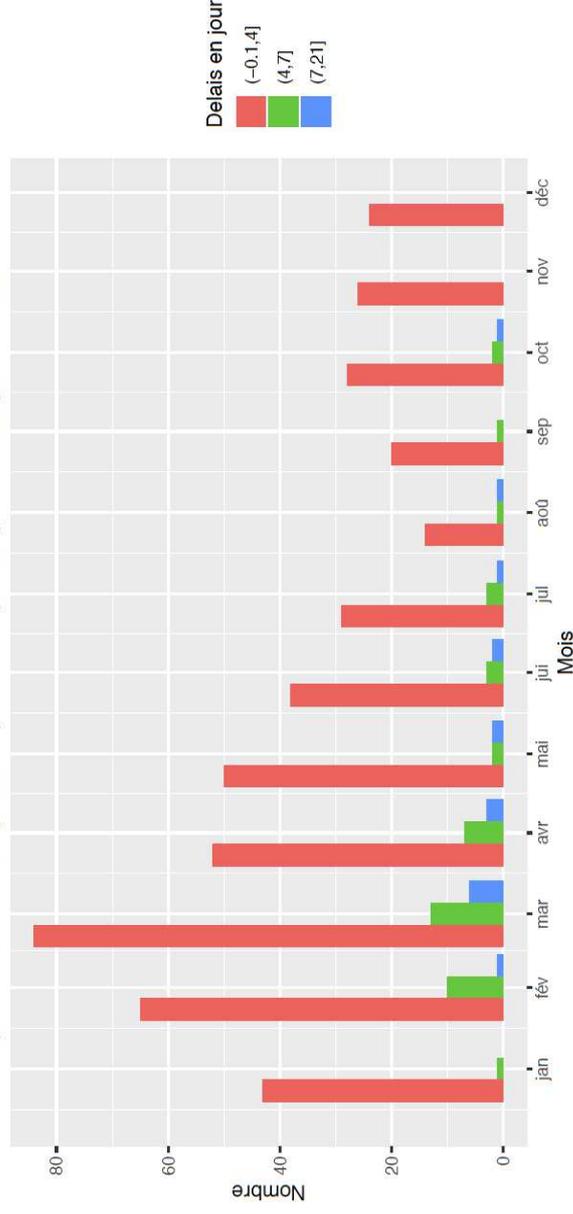


Source OMS
 Distribution
 des génotypes
 du virus de la
 rougeole
 2018 - 2019

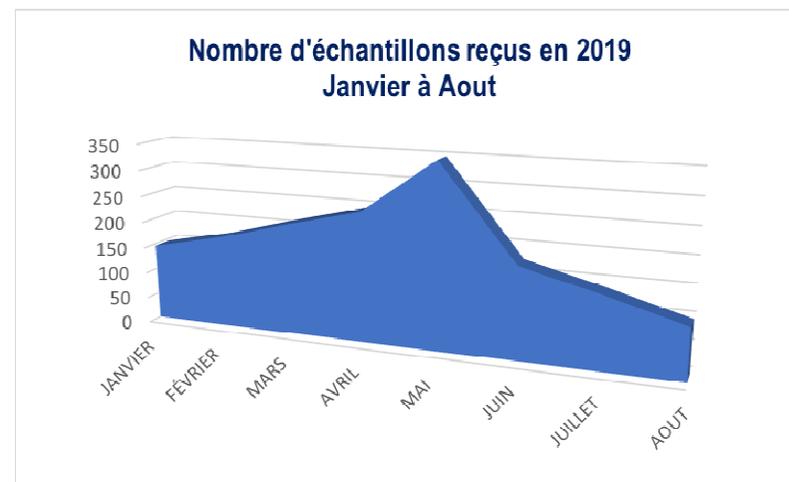
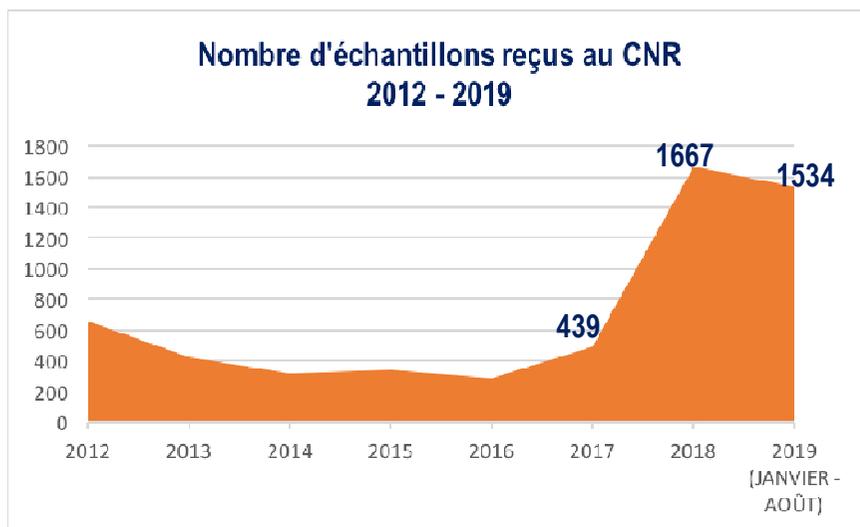
ROUGEOLE : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA PRIMO-INFECTION



Délais de prélèvement
Nombre de jour écoulés entre l'éruption et le prélèvement pour diagnostic de rougeole en 2018

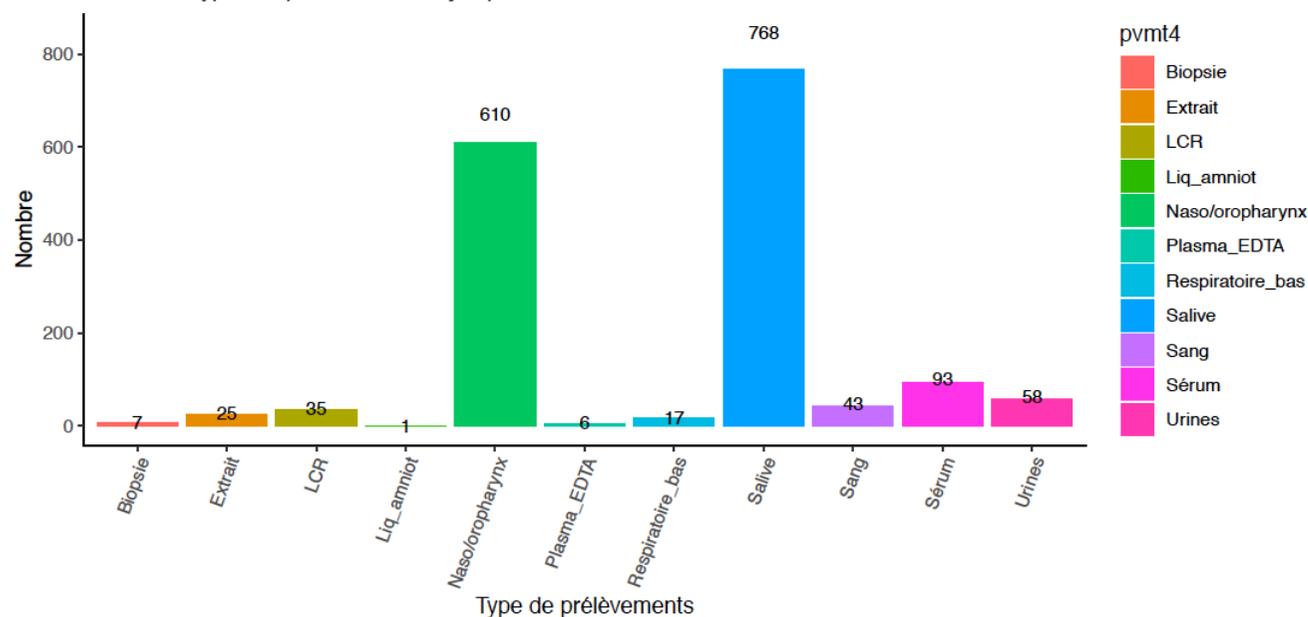


Prélèvements reçus au CNR



Prélèvements reçus par le CNR

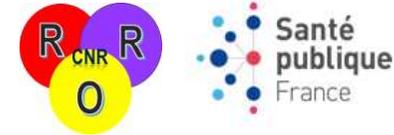
Nombre et type des prélèvements reçus par le CNR



Taux de détection ARN MeV

2018 : 58%
2017 : 40%
2016 : 16%

Collaborateurs du CNR



Réception d'échantillons des différentes régions de France métropolitaine et hors métropole : Antilles Françaises, Guyane, Réunion, Mayotte, Polynésie, Nouvelle-Calédonie

Rendus des résultats :

- aux médecins prescripteurs
- aux laboratoires transmetteurs
- aux ARS (dossiers anonymisés)

Communication des résultats :

- Bi-mensuelle : SpF
- mensuelle : CISID *Centralized Information System For Infectious Diseases (OMS Europe)*

Forte activité de conseils (téléphone /courriels)

- prescripteurs en médecine générale et médecine hospitalière
- ARS
- médecins du travail
- patients

CNR : Faits marquants 2018 - 2019

Surveillance diagnostique : **défaut de détection** de certains virus de génotype B3 par une trousse commerciale (Épidémie de Mayotte / Réunion 2019)

True Measles Cases Undetected by Reverse Transcription-PCR (RT-PCR): Effect of Genetic Variability on Assay Sensitivity Needs To Be Regularly Surveyed.

[Dina J](#)^{1,2}, [Omnes J](#)^{3,2}, [Vauloup-Fellous C](#)^{2,4,5}, [Collet L](#)⁴, [Hamel J](#)³, [Antona D](#)⁶, [Hübschen JM](#)⁷, [Ben Mamou M](#)⁸, [Vabret A](#)^{3,2}.

[J Clin Microbiol.](#) 2019 Jul 26;57(8).

Mise en place d'un diagnostic « rapide » des rougeoles vaccinales :

- Virus de génotype A
- RT-PCR en temps réel ciblée
- Diagnostic rapide important dans les foyers épidémiques
- Rougeole atténuée non transmissible survenant dans les 10 jours suivant l'administration de la première dose

CNR : Faits marquants 2018 - 2019

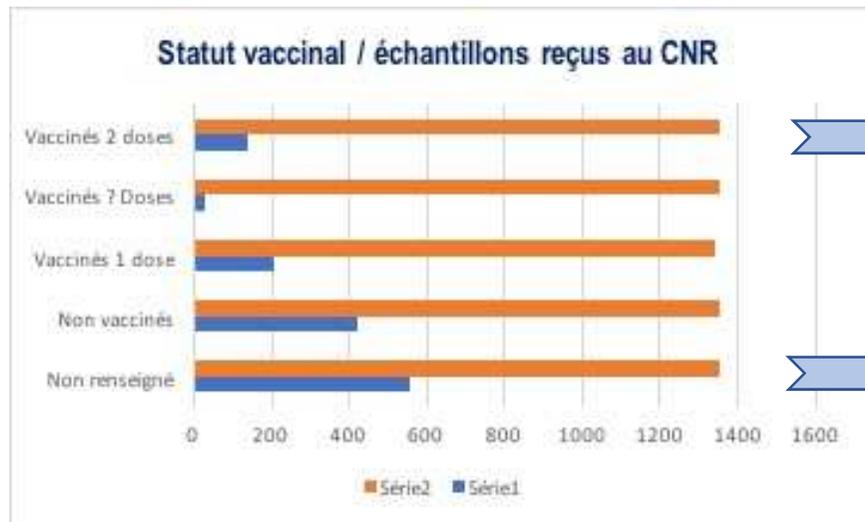
Difficultés de diagnostic des « **ré-infections** » ou échecs vaccinaux secondaires :

- Suspicion d'infection rougeoleuse (éruption) chez des patients vaccinés 2 doses
- Difficultés à établir le statut vaccinal +++
- Souvent administration vaccinale remontant à 2 ou 3 décennies
- Rougeoles décrites comme non compliquées et non transmissibles (chez immunocompétent)
 - IgG spécifiques préexistantes
 - IgM spécifiques présentes ou non
 - Détection brève de l'ARN MeV dans l'oropharynx ou la salive

IMPORTANCE DE LA COMBINAISON DU DIAGNOSTIC
MOLÉCULAIRE ET SÉROLOGIQUE
ET DE LA CONNAISSANCE DU STATUT VACCINAL

2019 Janvier – Octobre : sur 1352 demandes :

- 557 (41%) statut non renseigné
- 423 (31%) non vaccinés
- 208 (15 %) vaccinés 1 dose
- 139 (10%) vaccinés 2 doses
- 25 (2%) vaccinés avec nombre de doses inconnu

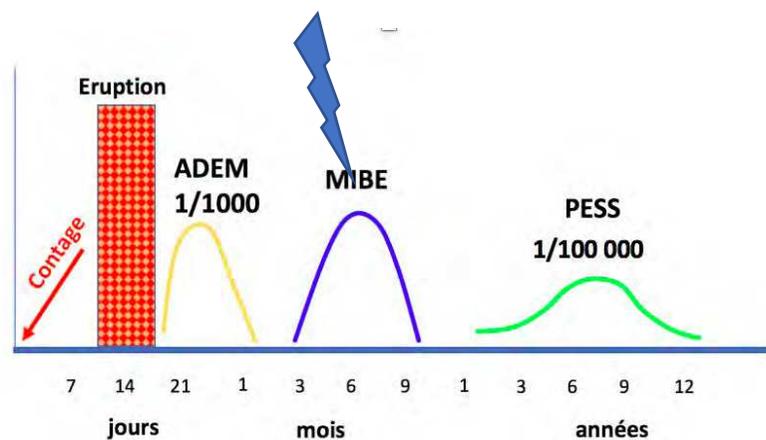


139 (10%) suspicions de rougeole chez des vaccinés 2 doses :
31 cas de rougeole confirmés (22%)
par PCR MeV positive

557 (41%) demandes non renseignées sur le statut vaccinal

CNR : Faits marquants 2018 - 2019

Plus de sollicitations pour des complications neurologiques : MIBE, Measles Inclusion Body Encephalitis, chez immunodéprimés non vaccinés et non protégés par l'immunité de groupe



Diagnostic difficile : virus compartimentalisé dans le tissu cérébral

- Prélèvements périphériques négatifs pour la recherche de l'ARN MeV
- Pas de synthèse intrathécale décrite
- Biopsie cérébrale orientée (imagerie) nécessaire

ESCV 2019, Copenhagen

Atypical fatal encephalitis measles detected and
characterized by standardized and validated
Shotgun metagenomic approach

*C Rodriguez, M Ar Gouilh, N Weiss, K Mokhtari, V Demontant, M NDebi, PL Woerther, JM Pawlotsky, K Stefic,
PF Dequin, A Guillon, D Boutolleau, A Vabret, S Burrel*

Septembre 2018 : Femme 28 ans HIV+ en rupture de traitement (24 CD4+/mm³)

Crises partielles, puis généralisées avec hémiparésie gauche

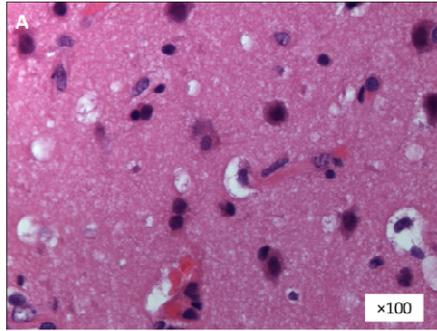
Encéphalite non étiquetée.

Images cérébrales, biopsie à J68. Décès à J109

Diagnostic par NGS sur biopsie cérébrale

Patiente non vaccinée, contact rougeole en avril, primo-infection inaperçue

Absence d'inclusion
(hematoxylin and eosin stain,
100× magnification).

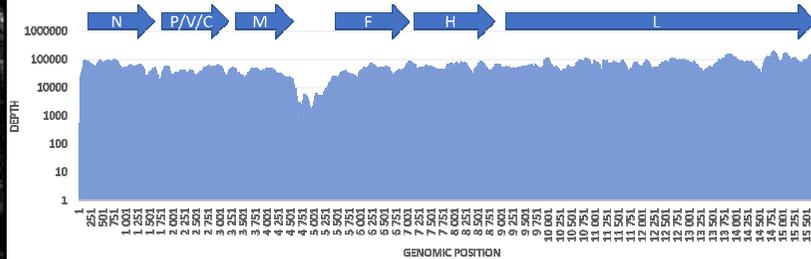
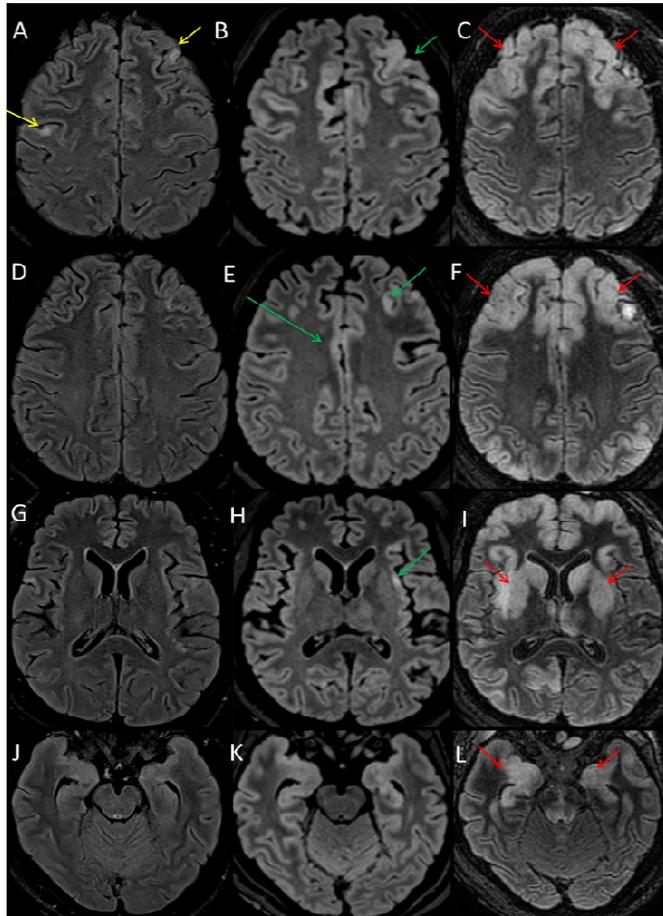


Nasopharynx,
LCR,
sang

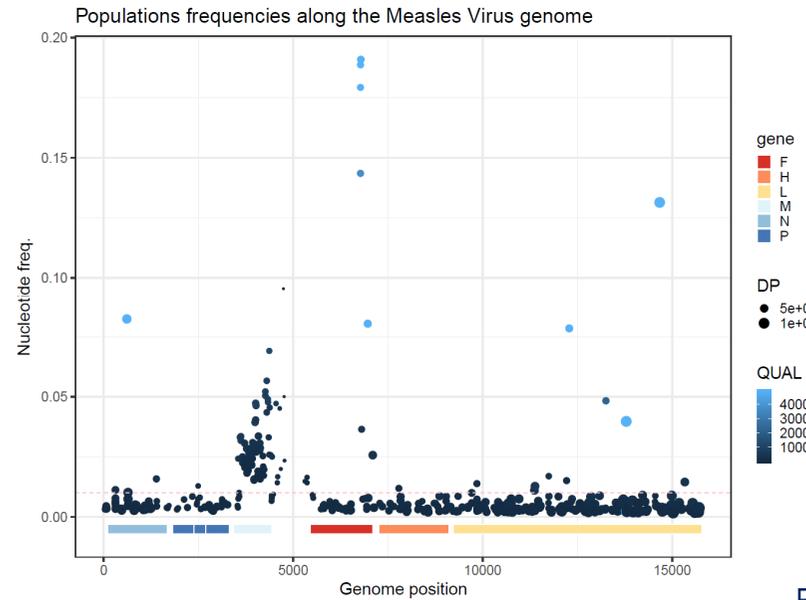
PCR
MeV -

Biopsie cérébrale : PCR MeV Ct = 16

D59-D67 → D67-D74 → D94-D108



Génome complet
NGS
Medina depth
>50000,
Coverage 99.95%
Measle genotype B3



Peu de diversité
Mutations dans F
Non répertoriées

ROUGEOLE : SAISON 2020 ?

18 octobre 2019

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 12 sur 115

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

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

NOR : SSAS1929551A

Infection par le virus de la rougeole

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

Niveau épidémique ?
Prise en charge
de l'épidémie à venir ?

Formalisation et organisation
d'un réseau rougeole :

2 novembre 2019 :
questionnaire envoyé à tous les
CHU et laboratoires privés
spécialisés : pratique du
diagnostic moléculaire ?

Organisation d'une journée
scientifique sur la rougeole et
rubéole 1^{er} semestre 2020

Mise en place d'un réseau
courant 2020 ?



MERCI POUR VOTRE ATTENTION