



ENQUÊTE

INVESTIGATION D'UNE ÉPIDÉMIE DE ROUGEOLE EN INDRE-ET-LOIRE (décembre 1994-mars 1995)

S. BARON¹, S. FIARD², D. PULVENIS³, E. TURCO⁴, F. DUBOIS⁵, J.-C. BORDERON⁶, I. REBIÈRE¹

L'incidence de la rougeole a diminué depuis la mise en place de la vaccination dans les années soixante-dix et l'introduction du vaccin triple Rougeole-Oreillons-Rubéole en 1986. Le nombre de cas estimé est passé de 200 000 en 1985 à 44 000 en 1994 [1], avec diminution concomitante de l'incidence des complications neurologiques et notamment de la panencéphalite sclérossante subaiguë (25 cas en 1980 à 1 en 1993, source : réseau RENAROUG - RNSP). Bien qu'actuellement incomplète (entre 75 et 80 %) et inégale entre les régions, la couverture vaccinale nationale à l'âge de 2 ans a progressé lentement. La vaccination a amené une diminution de la circulation du virus avec les conséquences épidémiologiques suivantes :

- augmentation de l'âge de survenue de la maladie (les non-vaccinés ayant une faible probabilité de rencontrer le virus);
- augmentation du nombre de cas de rougeole chez les vaccinés (cette constatation ne remet pas en cause l'efficacité du vaccin mais résulte de l'augmentation de la couverture vaccinale);
- développement de foyers épidémiques, notamment chez les adolescents et les adultes (par « accumulation » de sujets non immuns).

ALERTE

Le 3 mars 1995, la Direction départementale des Affaires sanitaires et sociales du département d'Indre-et-Loire et le Réseau national de Santé publique décidaient conjointement l'investigation d'une épidémie de rougeole à la suite de déclarations spontanées d'un excès de cas de rougeole par quelques médecins de Tours. La suspicion d'épidémie fut étayée par l'hôpital pédiatrique de Tours (1 hospitalisation pour encéphalite de rougeole) et par le service de virologie (taux de positivité des sérologies rougeole [IgM positives]) de 38 % (8/21) pour le premier trimestre 1995 alors qu'il était de 7,5 % (4/53) pour l'année 1994).

L'investigation avait 2 objectifs : **décrire l'épidémie de rougeole** dans le département d'Indre-et-Loire et **évaluer l'efficacité protectrice du vaccin antirougeoleux**, par la mise en place d'une enquête de cohorte rétrospective au sein d'une collectivité.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Enquête dans le département

• Recherche des cas :

La survenue d'un cas de rougeole dans le département d'Indre-et-Loire a été recherchée entre le 1^{er} décembre 1994 et le 31 mars 1995 par un questionnaire rétrospectif envoyé aux 568 médecins généralistes et pédiatres d'Indre-et-Loire leur demandant de déclarer le nombre de cas de rougeole diagnostiqués et de remplir une fiche de signalement pour chaque cas. Cette fiche relevait : *des données démographiques*, dont la ville de résidence, l'adresse de la crèche ou de l'établissement scolaire fréquenté;

des données cliniques (éruption généralisée de plus de 3 jours, fièvre supérieure à 38,5 °C, toux, coryza, conjonctivite, koplick, notion de complication et d'hospitalisation); *d'éventuels résultats sérologiques*; la présence d'un *contage* (famille, lieu de garde, école, autres); le *statut vaccinal* et la *date de vaccination*.

• Définition de cas :

– *Certain* : éruption généralisée d'une durée supérieure à 3 jours, accompagnée d'une fièvre supérieure à 38,5 °C et d'au moins 1 des 4 signes suivants : toux, coryza, conjonctivite, koplick.

– *suspect* : cas déclaré par le médecin, mais durée de l'éruption inconnue ou inférieure à 3 jours et/ou température inférieure à 38,5 °C et/ou absence des signes (toux, coryza, conjonctivite, koplick).

Enquête de cohorte rétrospective dans une école

À partir du questionnaire *Médecins*, les collectivités comportant au moins 3 cas de rougeole, ont été repérées puis signalées au médecin responsable départemental du Service de promotion de la santé en faveur des élèves qui a retenu pour l'enquête, l'école primaire d'Esves (commune semi-rurale, située à 15 km au sud de Tours) car 30 cas de rougeole y avaient été recensés par le directeur. Le jour de l'investigation (11 avril 1995), un questionnaire rempli par les parents et la visée du carnet de santé ont permis de relever pour tous les enfants de l'école les données démographiques, la notion d'antécédent de rougeole (avant le 1^{er} novembre 1994), la survenue d'une rougeole depuis cette dernière date, le statut vaccinal, la date de vaccination et le type de vaccin. Les renseignements cliniques des cas non repérés par le questionnaire *Médecins* ont été obtenus auprès des parents ou des médecins traitants.

Etude statistique et calcul de l'efficacité vaccinale

Investigation de l'épidémie dans le département : les dénominateurs pour le calcul des taux d'attaque sont extraits du recensement de 1990. Une analyse comparative des caractéristiques cliniques entre les cas survenant chez des vaccinés et les cas survenant chez des non-vaccinés a été effectuée par le test de Fisher.

Investigation de l'épidémie en milieu scolaire : les enfants ayant eu la rougeole avant le 1^{er} novembre 1994, ont été éliminés de l'analyse. La comparaison du taux d'attaque chez les vaccinés (TV) et chez les non vaccinés (TNV) a permis de calculer l'efficacité vaccinale (EV), $EV = 1 - TV/TNV$. L'intervalle de confiance à 95 % a été obtenu par série de Taylor. Une comparaison des taux d'attaque selon différents facteurs de risque a été réalisée par le test de Fisher.

RÉSULTATS

Description de l'épidémie dans le département

Le **taux de participation des médecins a été de 48 %** (273/568). Parmi eux, 54 médecins ont déclaré au moins 1 cas, 219 médecins ont déclaré n'en avoir observé aucun.

• **124 cas de rougeole** (113 certains, 11 suspects) ont été recensés sur les 4 mois de l'étude (fig. 1). Il faut noter que seulement 5 cas ont été signalés par les médecins d'Esves, parmi les 36 repérés par l'investigation à

¹ R.N.S.P.

² Service hygiène et épidémiologie hospitalières, Tours.

³ D.D.A.S.S. Indre-et-Loire.

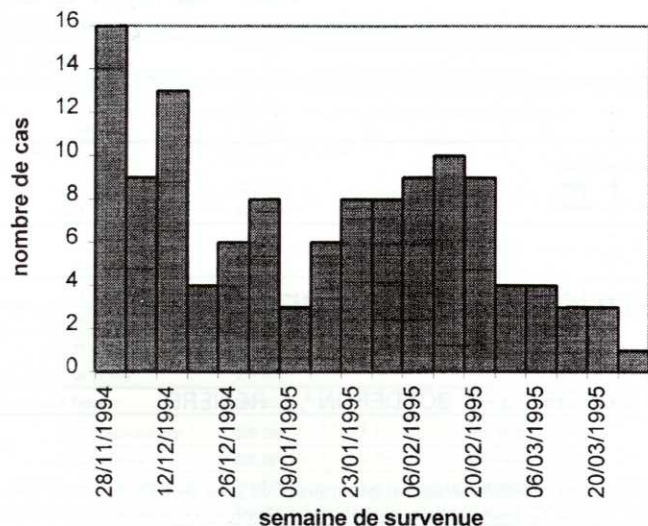
⁴ Service de promotion de la santé en faveur des élèves d'Indre-et-Loire.

⁵ Virologie, hôpital Bretonneau, Tours.

⁶ Hôpital Clocheville, Tours.

l'école (14 %). Ils étaient essentiellement situés à Tours (7 cantons) et sa couronne (13 cantons). Le taux d'attaque sur ces cantons a été de 34/100 000 habitants pour 4 mois. Le taux d'attaque dans le canton de Chambray-les-Tours (qui contient Evreux) a été de 270/100 000 habitants pour cette même période, le recueil ayant été plus complet mais non exhaustif. La rougeole a touché 57 sujets de sexe féminin (46 %) et 67 de sexe masculin (54 %) âgés de 10 mois à 34 ans (moyenne : 8 ans; médiane : 7 ans). Le taux d'attaque maximal était observé sur la tranche d'âge 5-9 ans (185/100 000).

Figure 1. – Nombre de cas de rougeole selon la date de survenue (Indre-et-Loire, décembre 1994-mars 1995)



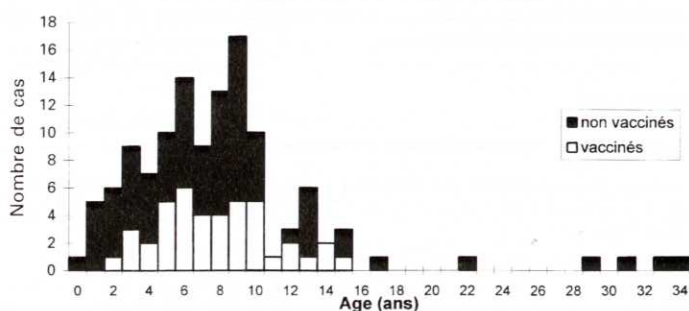
• **Données cliniques** : l'éruption a duré plus de 3 jours dans 94 % des cas (116/123), et 99 % (123/124) des cas ont eu de la fièvre, supérieure à 38,5 °C dans 96 %. Le délai moyen entre le début de la fièvre et l'apparition de l'éruption est de 2,5 jours. Une toux est retrouvée dans 85 % des cas (106/124), un coryza dans 77 % (96/124), une conjonctivite dans 65 % (81/124), un signe de koplick dans 46 % (57/124). 20 % des cas (25/124) ont eu une ou plusieurs complications : laryngite 0,8 % (1/124), otite 10 % (13/124), bronchopneumopathie clinique 6 % (8/124), encéphalite 0,8 % (1/124), convulsions 1,6 % (2/124), purpura 2 % (3/124). 2 % (3/124) des cas ont été hospitalisés : un garçon de 4 ans, vacciné, pour une crise convulsive fébrile; un garçon de 10 ans, vacciné, pour une méningo-encéphalite survenue au huitième jour et d'évolution favorable; un homme de 22 ans, non vacciné, pour une première crise convulsive généralisée. 8 % (10/124) ont eu une confirmation sérologique, dont les 3 cas hospitalisés. Un contage est connu dans 68 % des cas (84/124) : école (45 %), famille (18 %).

• **Le statut vaccinal** est connu pour 122 cas et 34,4 % étaient vaccinés (42/122) (fig. 2). L'âge à la vaccination, connu 37 fois, était le suivant : 10 mois : 3 % (1/37); entre 12-15 mois : 27 % (10/37); entre 16-24 mois : 57 % (21/37); au-delà de 2 ans (2-8 ans) : 13 % (5/37). La maladie est survenue entre 1 an et 13 ans après la vaccination (moyenne : 5,4 ans; médiane : 5 ans). La maladie semblait peu atténuée par la vaccination (tabl. 1).

Tableau 1. – Symptomatologie de la rougeole selon le statut vaccinal (Indre-et-Loire, décembre 1994-mars 1995)

	Ensemble des cas n = 124	Vaccinés n = 42	Non-vaccinés n = 80	p
	%	%	%	
Durée de l'éruption > 3 jours...	94	85	98	0,006
Fièvre > 38° 5.....	96	95	96	0,55
Complications	20	24	19	0,28

Figure 2. – Nombre de cas de rougeole selon l'âge et le statut vaccinal (Indre-et-Loire, décembre 1994-mars 1995)



Investigation de l'épidémie en milieu scolaire

L'analyse a porté sur les 299 élèves dont les carnets de santé et questionnaires ont pu être consultés. 11 % (33/299) des élèves avaient un antécédent personnel de rougeole, et 82 % (244/299) étaient vaccinés. Au total, 90 % (270/299) des élèves étaient potentiellement immunisés (vaccinés ou ayant des antécédents de rougeole), avant l'épidémie. **36 cas de rougeole** ont été recensés (certains 31, suspects 5), soit un taux d'attaque global de 12 % (36/299) ou de 13,5 % (36/266) si on exclut les enfants avec un antécédent de rougeole. 13 cas de rougeole ont été recueillis parmi les 237 élèves vaccinés et n'ayant pas d'antécédent de rougeole, **soit un taux d'attaque chez les vaccinés de 5,5 %**. 23 cas de rougeole ont été recueillis parmi les 29 élèves non vaccinés et n'ayant pas d'antécédent de rougeole, **soit un taux d'attaque chez les non vaccinés de 79,3 %**. L'efficacité vaccinale est de **93,1 %** (I.C. à 95 % : 88-96). Le taux d'attaque était identique quel que soit l'âge à la vaccination à partir de 12 mois. Il n'existait pas de différence de taux d'attaque selon le type de vaccin : R.O.R. : 6,5 % (9/138), Rouvax : 12 % (2/17).

DISCUSSION

Cette enquête a documenté une épidémie de rougeole survenue à Tours et sa couronne, entre novembre 1994 et fin mars 1995. L'incidence recueillie est supérieure à l'incidence nationale annuelle estimée par le R.N.T.M.T. (I.C. 67 - 87/100 000) [1] mais l'excès d'incidence est peu élevé principalement en raison de l'absence d'exhaustivité du recueil des cas. La couverture vaccinale (82 %) de l'école est proche de la couverture nationale (78 % à 2 ans en 1993) et départementale (83 % à 2 ans en 1993 en Indre-et-Loire, données S.E.S.I.). La rougeole étant excessivement contagieuse, une épidémie peut survenir alors que 90 % de la population est potentiellement immunisée. De telles épidémies, dans une population dont la couverture vaccinale est élevée, ont été décrites aux États-Unis dès 1984, le plus souvent dans des écoles secondaires et des collèges [2]. En France, de tels phénomènes épidémiques commencent à être décrits : épidémie en 1992 dans le Val-de-Marne, département à haute couverture vaccinale (81 % à 2 ans en 1992) où 112 cas ont été répertoriés en 5 mois [3].

Les caractéristiques des cas soulignent le profil épidémiologique actuel de la rougeole; le tableau clinique des cas signalés apparaît typique mais aucune recherche de formes atténuées n'a été faite. Le taux de complications est élevé (20 %), un peu supérieur aux chiffres observés dans les pays industrialisés : otite (7 à 9 %), pneumonie (1 à 6 %), encéphalite aiguë post-infectieuse (0,5 à 1 %). 70 % des cas surviennent chez les plus de 5 ans avec 5 % des cas chez l'adulte. Le pourcentage de vaccinés parmi les cas est de 34, proche de celui recueilli par la surveillance nationale du R.N.T.M.T. (27 en 1994) [1] et au cours de l'épidémie du Val-de-Marne (30 en 1992) [3]. Ce pourcentage « élevé » de vaccinés parmi les cas ne doit pas remettre en cause l'efficacité protectrice de la vaccination et doit être connu des praticiens amenés à voir des cas de rougeole. Ce pourcentage dépassera 50 si la couverture vaccinale atteint 95 %.

Cette enquête confirme l'efficacité protectrice de la vaccination antirougeoleuse. L'efficacité vaccinale mesurée (93 %) est tout à fait concordante avec celle d'autres études concernant la souche Schwarz [4] utilisée en France jusqu'à fin 1994 et les dérivées de la souche Edmonston utilisée aux États-Unis [5] et maintenant en France dans le vaccin triple.

L'étude rétrospective de cette épidémie soulève le problème de la détection précoce de ces phénomènes difficilement perçus par la surveillance sentinelle, telle qu'elle fonctionne actuellement [1], et sur les mesures de contrôle à prendre :

– **Information à tous les médecins**, notamment les médecins scolaires et de P.M.I., afin de notifier les cas de façon prospective et exhaustive, avec éventuellement confirmation des cas par les nouvelles méthodes de détection des anticorps salivaires.

– **Mesures préventives classiques**, limitées aux sujets « contacts » non immunisés (vaccination des sujets vus dans les 72 heures après contage, séroprévention des sujets fragilisés; cependant les gammaglobulines ne sont plus disponibles en France) **ou mesures plus larges** (vaccination systématique, quel que soit leur statut vaccinal, des sujets fréquentant des collectivités où des cas sont signalés, ou des familles de cas)?

Cette enquête amène également à réfléchir en amont sur les stratégies de prévention.

– Il faut **renforcer la couverture vaccinale** dans le but d'atteindre 95 % avec **rattrapage des enfants non vaccinés entre 12 et 15 mois**.

– L'**instauration d'un calendrier vaccinal à 2 doses** est une solution déjà adoptée par un grand nombre de pays : Finlande depuis 1982 avec élimination de la maladie en 1994, Suède en 1982, États-Unis en 1989, Autriche, Allemagne, Hollande, Espagne... avec un âge à la deuxième dose variable (6 ans ou 10-13 ans). Ces stratégies à 2 doses permettent à la fois un rattrapage des échecs primaires, un rattrapage des non-vaccinés et ont un effet rappel.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] FLAMANT A., GARNERIN P., CHAUVIN P., CARRAT F. et al. – **Épidémiologie des maladies transmissibles en médecine générale**. – Bilan du réseau « Sentinelles » en 1994. *B.E.H.*, 1995; 20 : 87-91.
- [2] CHAUVIN P. – **Épidémiologie et prévention de la rougeole aux États-Unis : 30 années de vaccination**. – *Rev. Épidém. et Santé publ.*, 1995; 43 : 61-71.
- [3] PRAZUCK T., GUILLOT F., FISCH A., HALIOUA B., LAFAX C. – **Rougeole et protection vaccinale : étude épidémiologique sur le Val-de-Marne et l'Essonne**. – *Méd. Mal. infect.*, 1994; 24 : 83-87.

- [4] REBIÈRE L., LEVY-BRUHL D., GOULET V., GUÉRIN N. – **Estimation de l'efficacité de la vaccination antirougeoleuse à partir de l'enquête nationale d'évaluation de la couverture vaccinale menée en 1989, en milieu scolaire**. – *B.E.H.*, 1990; 38 : 165.
- [5] KING G.E., MARKOWITZ L.E., PATRIARCA P.A., DALES L.G. – **Clinical efficacy of measles vaccine during the 1990 measles epidemic**. – *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1991; 10 : 883-87.

REMERCIEMENTS

à tous les médecins d'Indre-et-Loire, au Dr Le Noach et M^{me} Faure (Service de promotion de la santé en faveur des élèves d'Indre-et-Loire), au directeur et aux instituteurs de l'école primaire d'Esves.

ENQUÊTE

INTOLÉRANCE NEUROPSYCHIQUE AU COURS DE LA CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUSTRE PAR LA MÉFLOQUINE. À PROPOS DE 5 OBSERVATIONS

B. CARME, G. NEVEZ, CH. PEGUET, I. BOUKO

La chimioprophylaxie antipalustre est habituellement indiquée pour les sujets non immuns effectuant un séjour en région d'endémicité. Son recours et, si oui, le choix du produit dépendent de la durée d'exposition, du niveau de chimiorésistance connu dans la région visitée ainsi que des antécédents médicaux du voyageur.

Classiquement, on distingue trois zones géographiques et trois types de chimioprophylaxie correspondante : Zone A : *Plasmodium falciparum* absent ou toujours chloroquino-sensible : produit recommandé : chloroquine. Zone B : chloroquinorésistance modérée : produits recommandés : association chloroquine et proguanil. Zone C : forte et/ou fréquente chimiorésistance : produit recommandé : méfloquine (si exposition < à 3 mois) [1].

Depuis le début de 1993, l'O.M.S. [2] considère que l'ensemble de l'Afrique subsaharienne, Madagascar et les Comores appartiennent à la zone C (sauf la Mauritanie); ce qui va dans le sens d'une plus large utilisation de la méfloquine. Par contre, le Conseil supérieur de l'Hygiène publique de France [2] différencie toujours en Afrique subsaharienne une zone B (Afrique de l'Ouest et Madagascar). Les données de la surveillance de la chimiosensibilité des cas de paludisme importé en France justifient cette attitude dans la mesure où la situation paraît stable depuis plusieurs années pour les souches africaines de *P. falciparum* [3].

La fréquence des effets indésirables au cours de la chimioprophylaxie par la méfloquine est diversement appréciée. La grande rareté des effets secondaires neuropsychiatriques rapportée chez les touristes allemands 1/13000 [4], et par les auteurs suisses 1/10700 [5] a surpris beaucoup d'auteurs. *The Lancet* a publié 10 articles et correspondances sur ce thème en 1993 et 1994. Le consensus est loin d'être évident.

Notre expérience en Picardie nous incite à la prudence. En effet, pour une période de 24 mois, malgré un recrutement et une « zone d'influence » relativement limités et en l'absence de toute prospection active, nous avons été directement contactés à 5 reprises pour des cas d'intolérance de nature neuropsychique (tableau 1).

Les critères d'inclusion de ces observations ont été :

- chimioprophylaxie par méfloquine à l'occasion d'un déplacement en région d'endémicité à *P. falciparum*;

- survenue de manifestations neuropsychiques coïncidant avec la prise du médicament; troubles évidents ou plus minimes mais signalés spontanément par les sujets;

- service amiénois (Centre de vaccinations internationales et conseils aux voyageurs) contacté soit par les patients eux-mêmes, soit par leur médecin traitant, avant le départ ou après le retour.

Pour l'observation n° 1, l'accès psychiatrique aigu est indiscutable; le sujet, sans antécédents de comorbidité ou de troubles neuropsychiatriques connus a dû être hospitalisé. La guérison fut rapide, sans séquelles. Pour les 4 autres patients, les manifestations sont restées minimes mais suffisantes pour 3 d'entre eux pour contrarier leurs vacances.

Selon le dictionnaire Vidal, les contre-indications pour la méfloquine sont : insuffisance rénale et hépatique, grossesse, allaitement, enfant de moins de 15 kg, comorbidité et troubles neuropsychiatriques. Pour ces derniers, aucune information plus précise n'est fournie.

Nous avons recherché *a posteriori* la notion de terrain prédisposant. Elle fut retrouvée 3 fois sur 5 : tendance dépressive : 2 cas et anxiété : 1 cas. Il faut noter que ces personnes n'auraient pas signalé spontanément ces tendances; ce qui implique qu'elles soient systématiquement recherchées. C'est ce que nous faisons désormais à Amiens. Si cette notion se confirmait, il serait souhaitable d'envisager l'élargissement des contre-indications [4, 6].

NOTE DE LA RÉDACTION

Ces cinq observations amiénoises ne constituent pas une enquête de pharmacovigilance et ne sont que le point de départ d'une réflexion plus large. L'appréciation des effets secondaires et des terrains sur lesquels il survient est diverse selon les auteurs et les pratiques de prescription reflètent très probablement ces divergences.

Le groupe « Santé des voyageurs », dont la constitution a été approuvée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France en 1993, sera saisi de cette question et une réflexion sera menée en liaison avec l'Agence du Médicament.

Tableau 1. – Présentation sommaire des 5 observations

	Âge	Sexe	Pays de destination	Types de manifestations	Poursuite ChimioPro	Voyage	Terrain
1	30	F	Kenya	Hallucinations, D.T.S. (hospitalisation).	Non	A	Anxieux
2*	52	F	Kenya	Émotivité, susceptibilité, sensation d'étouffement.	Oui MQ	R	Tendance dépressive
3*	30	F	Kenya	Irritabilité, dépression (a minima).	Oui MQ	R	R.A.S.
4	32	F	Kenya	Émotivité, insomnie, asthénie.	Arrêt MQ CQ + PR	R	Tendance dépressive
5	23	M	Sénégal	Lenteur d'idéation.	Arrêt MQ CQ + PR	R	R.A.S.

* Cas 2 et 3 : mère et fille.

ChimioPro = Chimioprophylaxie, D.T.S. = Désorientation Temporo-Spatiale, MQ = Méfloquine, CQ = Chloroquine, PR = Proguanil. A = annulé, R = réalisé.

RÉFÉRENCES

- [1] Conseil supérieur de l'hygiène publique de France; section prophylaxie des maladies transmissibles (séance du 26 mai 1994). – **Actualisation des recommandations sanitaires pour les voyageurs**. – *B.E.H.*, 1995, n° 18 : 77-81.
- [2] O.M.S. – **Chimioprophylaxie du paludisme : schémas médicamenteux recommandés aux voyageurs**. – *Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'O.M.S.*, n° 51, 1993, pp. 377-83.
- [3] THOR R., BASCO L. K., DOURY J. C., LE BRAS J. – **Chimiosensibilité du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* en France en 1993**. – *B.E.H.*, 1994, n° 38 : 175-6.

- [4] WEINKE T., TRAUTMANN M., HELD T. et al. – **Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine**. – *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1991, 45 : 86-91.
- [5] STEFFEN R., FUCHS E., SCHILDKNECHT J. et al. – **Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting East Africa**. – *Lancet*, 1993, 341 : 1299-303.
- [6] SOWUNMI A., SALAKO L. A., ODUOLA A. M. J., WALKER O., AKINDELE J. A., OGUNDAHUNSI O. A. T. – **Neuropsychiatric side effects of mefloquine in Africans**. – *Trans. R Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1993, 87 : 462-3.

Service de parasitologie et mycologie,
Centre de vaccinations internationales
et conseils aux voyageurs : C.H.U. d'Amiens, 80054 Amiens