

# Surveillance de la rougeole en France



*Novembre 2001*

**Journée de réflexion du 28 février 2001 - Saint Maurice**



## Liste des participants

Dr ANTONA	Unité des maladies à prévention vaccinale – InVS
Dr BARON	Unité d'Information Médicale et d'Economie de la Santé, Hôpital Bretonneau – Tours (37)
Dr BONMARIN	Unité des maladies à prévention vaccinale – InVS
Pr BOUQUIER	Conseil National de l'Ordre des Médecins
Dr BRACHET	CHU St Antoine INSERM U 444
Dr DELHOMMEAU	Médecin Généraliste – Sablé (72)
Dr DESENCLOS	Responsable du Département des Maladies Infectieuses – InVS
Dr DESHAYES	Cellule Inter Régionale d'Epidémiologie d'Intervention de l'Est
Pr FREYMUTH	Laboratoire de Virologie humaine et moléculaire CHRU Caen (14)
Dr GUERIN	Membre du Comité Technique des Vaccinations
Dr LETOURNEAU	DDASS – Nord
Dr LETRILLIART	<i>Réseau Sentinelles</i> CHU St Antoine INSERM U 444
Dr LEVY-BRUHL	Coordinateur de l'unité des maladies à prévention vaccinale – InVS
Dr MANIGAT	Direction Générale de la Santé – Bureau SD5C
Dr PAQUET	Département International – InVS
Dr OLIVE	Programme mondial des Vaccins et Vaccination – OMS, Genève
Pr REINERT	Président du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique
Dr THÉODORE	Conseil Général de Guadeloupe – Direction des Actions de Santé Départementales
Dr TEYSSOU	Service de Santé des Armées, DCSSA – Section Epidémiologique
Mme VILAYLECK	Département International – InVS
Dr YVONNET	Laboratoire d'Immunologie et Microbiologie – Faculté de Pharmacie – Tours (37)





# Sommaire

<b>Ordre du Jour</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Introduction</b> .....	<b>9</b>
<b>2. La politique vaccinale de la rougeole</b> .....	<b>10</b>
2.1. Les principaux acteurs de la politique vaccinale .....	10
2.2. Les recommandations et obligations en matière de vaccination .....	10
2.3. Concernant la vaccination contre la rougeole .....	11
2.4. Promotion et communication .....	11
<b>3. Contexte international</b> .....	<b>12</b>
<b>4. Situation actuelle de la rougeole en France</b> .....	<b>14</b>
<b>5. Rappel du résultat de l'étude de faisabilité d'une surveillance exhaustive dans 3 départements français à couverture vaccinale élevée</b> .....	<b>18</b>
5.1. Contexte .....	18
5.2. Objectifs .....	18
5.3. Matériel et méthodes .....	18
5.4. Résultats .....	19
5.5. Discussion et conclusion .....	20
<b>6. Apport de la biologie dans la surveillance de la rougeole</b> .....	<b>22</b>
6.1. Introduction .....	22
6.2. Diagnostic immunologique de la rougeole .....	22
6.3. Epidémiologie moléculaire .....	23
6.4. Diagnostic et génotype des souches circulantes en France .....	23
<b>7. Place du Réseau Sentinelles dans la surveillance future de la rougeole</b> .....	<b>25</b>
<b>8. Intérêt et limite du PMSI dans la surveillance épidémiologique – Utilisation potentielle pour la rougeole</b> .....	<b>27</b>
8.1. Production de l'information .....	27
8.2. Intérêts du PMSI... L'envergure ! .....	28
8.3. Limites du PMSI... La qualité ! .....	28
8.4. Conclusions : Comment l'utiliser pour la surveillance de la rougeole ? .....	29

<b>9. Interventions</b> .....	<b>30</b>
<b>9.1. Situation dans les Départements Français d'Amérique</b> .....	<b>30</b>
<b>9.2. Commentaires sur l'éradication / élimination de la rougeole</b> .....	<b>31</b>
<b>9.3. La situation dans les armées</b> .....	<b>31</b>
<b>10. Synthèse des discussions</b> .....	<b>32</b>
<b>11. Conclusion de la journée</b> .....	<b>35</b>



# Ordre du Jour

## 10 h 30 - 13 h 00 - Exposés

- |  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. Introduction  | <i>J-C. Desenclos</i> |
| 2. La politique vaccinale de la rougeole   | <i>R. Maniga</i>      |
| 3. Contexte international  | <i>I. Bonmarin</i>    |
| 4. Situation de la rougeole en France  | <i>D. Levy-Bruhl</i>  |
| 5. Rappel de l'étude de faisabilité d'une surveillance exhaustive dans 3 départements français | <i>D. Antona</i>      |
| 6. Apport de la biologie dans la surveillance de la rougeole                                   | <i>R. Brachet</i>     |
| 7. Place du Réseau Sentinelles dans la surveillance future de la rougeole                      | <i>L. Letrilliat</i>  |
| 8. Intérêt et limite du PMSI dans la surveillance épidémiologique                              | <i>S. Baron</i>       |

## 13 h 00 - 14 h 00 - Buffet

## 14 h 00 - 16 h 30 - Discussion : Comment surveiller la rougeole en France ?

- Définir les objectifs de la surveillance
- Quels systèmes de surveillance mettre en place pour les atteindre ?
  - sources d'information
  - définitions de cas
  - fonction d'alerte
  - faisabilité ...



# Ordre du Jour

## 1. Introduction

**J-C. Desenclos**

En juin 1997, le Réseau National de Santé Publique avait organisé un séminaire de réflexion sur l'évolution de la surveillance de la rougeole en France. A l'époque, l'engagement de la Région Europe de l'OMS dans la stratégie d'élimination, la crainte d'une épidémie « post lune de miel » suggérée par la modélisation en France, le niveau de sensibilité du *Réseau Sentinelles* face à une incidence qui avait beaucoup diminuée, et la nécessité d'améliorer la valeur prédictive positive de la surveillance par la confirmation sérologique des cas, faisaient partie des principaux points de discussion. Cependant, le consensus était que si la notification de cas était souhaitable, elle était difficilement réalisable.

Cette réunion du 28 février 2001, qui fait l'objet de ce rapport, dresse, quatre ans plus tard, un nouveau bilan de la situation épidémiologique avec comme finalité la même question qu'en 1997 : Comment surveiller la rougeole au début du troisième millénaire ? Depuis 1997 de nombreux pays européens ont progressé sensiblement vers l'objectif d'élimination. L'incidence a baissé en France pour atteindre 10 000 nouveaux cas en 2000 et le *Réseau Sentinelles*, s'il reste utile, n'est plus suffisamment sensible pour suivre l'incidence et ne permet pas de détecter les foyers résiduels. La crainte d'une résurgence semble s'être atténuée du fait d'un bon rattrapage par la deuxième dose du vaccin antirougeoleux. Par ailleurs, le besoin d'une confirmation biologique des cas est encore plus d'actualité qu'en 1997 et l'intérêt d'une analyse du génotype des souches devient pertinent en France.

La question n'est donc plus « La surveillance doit-elle évoluer ? », mais « Comment maintenant surveiller la rougeole ? ». C'est à quoi ce séminaire du 28 février tente de répondre, sachant que la désormais nécessaire évolution de la surveillance doit être accompagnée d'un renforcement de la couverture vaccinale.

## 2. La politique vaccinale de la rougeole

R. Manigat

### 2.1. Les principaux acteurs de la politique vaccinale

Nombreux sont les partenaires intervenant dans la mise en œuvre des programmes de vaccination, sous l'égide du Ministère de la Santé. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé a en charge l'évaluation des vaccins, dès le stade du développement en passant par leur enregistrement, jusqu'à la coordination du système national de pharmacovigilance. Les frais afférents aux vaccinations ainsi que leur remboursement sont couverts par l'Assurance Maladie tout comme les campagnes de promotion de la vaccination. L'organisation des services départementaux de vaccination est de la compétence des Conseils Généraux.

### 2.2. Les recommandations et obligations en matière de vaccination

Le Comité Technique des Vaccinations (CTV), intervient en qualité d'expert dans la mise en place des recommandations en matière de vaccinations. Elles sont basées, d'une part, sur l'évolution de l'épidémiologie des maladies à prévention vaccinale et des connaissances en matière d'efficacité et d'emploi des vaccins, mais aussi sur les perspectives de développement de nouveaux vaccins. Dans leur élaboration, le CTV intègre également les orientations générales et stratégiques fixées par l'Organisation Mondiale de la Santé en terme d'élimination ou d'éradication de certaines maladies.

Les recommandations du CTV sont formalisées dans des avis ponctuels repris dans l'édition annuelle du calendrier vaccinal. Leur publication est réalisée par le biais classique de nombreux supports papier, mais aussi électronique. Le calendrier vaccinal est également largement diffusé par courrier aux professionnels de santé par l'intermédiaire des Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales ou avec le concours de certains Conseils Départementaux de l'Ordre des Médecins, grâce à des encarts insérés dans leur bulletin. D'autres outils sont élaborés soit par le CTV soit par le Comité Français d'Education pour la Santé (CFES), notamment le guide des vaccinations et l'outil médecin. Plus complets et plus techniques, ils sont destinés surtout aux professionnels de santé.

Certaines vaccinations ont un statut obligatoire. Les obligations vaccinales sont fixées par un texte de loi et leurs modalités d'application sont précisées par décrets et/ou arrêtés. Chez l'enfant, elles concernent la vaccination contre quatre maladies : la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la tuberculose<sup>1</sup> ; chez l'adulte exposé, elles concernent en outre la vaccination contre la typhoïde et la vaccination contre l'hépatite B<sup>2</sup>. Le statut obligatoire d'une vaccination implique des contrôles, lors de l'inscription dans un établissement d'enseignement ou lors du recrutement d'un personnel par un établissement ou organisme de prévention ou de soins avec application possible de sanctions. En cas d'accident imputable directement à une vaccination obligatoire, la réparation du préjudice est supportée par l'Etat.

<sup>1</sup> Articles L.3111-1, L.3111-2, L.3111-3 et L.3112-1 du Code de la santé publique.

<sup>2</sup> Article L.3111-4 du Code de la santé publique

Le suivi de l'application des recommandations vaccinales repose essentiellement sur la mesure des couvertures vaccinales, qui à l'échelon national est issue de l'exploitation des certificats de santé du 24<sup>ème</sup> mois par la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques, ainsi que la surveillance des maladies évitables par la vaccination réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire.

### **2.3. Concernant la vaccination contre la rougeole**

Depuis 1970, date de la mise sur le marché du premier vaccin contre la rougeole, les recommandations ministérielles concernant cette vaccination ont beaucoup évolué. En 1983, la recommandation pour cette vaccination a été introduite officiellement dans le calendrier vaccinal, élargie en 1986 à la vaccination simultanée contre les oreillons et la rubéole. Aujourd'hui, le calendrier vaccinal de l'enfant comporte l'administration de deux doses du vaccin triple contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR). La première dose est recommandée à partir de l'âge de 12-15 mois. La recommandation d'une seconde dose a été introduite en 1996 pour les enfants entre 11 et 13 ans. Depuis 1998, l'âge de cette recommandation a été abaissé et fixé entre 3 et 6 ans. Cette seconde dose a pour objectif de protéger, d'une part, les enfants n'ayant pas séro-convertis après la première dose, d'autre part, les enfants ayant échappé à la vaccination ou à la maladie et de renforcer l'immunité des enfants vaccinés dans la petite enfance.

### **2.4. Promotion et communication**

Ce programme de santé fait aussi l'objet de campagnes de promotion, financées par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés et pilotées par le CFES, en partenariat avec le Ministère de la Santé. La mise en place de la gratuité du vaccin ROR a été l'élément phare de la campagne 1999. En le rendant plus accessible, cette action confère au vaccin ROR un nouveau statut en le plaçant, au même titre que les vaccins obligatoires, parmi les vaccins prioritaires.

### **Références**

1. Direction Générale de la Santé/Comité Technique des Vaccinations : Le guide des vaccinations, édition 1999
2. Dossiers techniques : Promotion de la vaccination – Éléments d'évaluation du plan de communication. Paris : CFES
3. Dossiers techniques : Vaccination et communication – Un cadre pour les actions nationales. Paris : CFES

## 3. Contexte international

### I. Bonmarin

Avec l'éradication de la variole et le succès des politiques d'élimination de la poliomyélite, la rougeole pourrait être le prochain candidat à l'éradication.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'est prononcée pour l'élimination de la maladie en Europe en 2007.

L'éradication correspond à la disparition du virus à l'échelle planétaire, alors que l'élimination répond à l'arrêt de sa transmission à l'échelle d'un pays ou d'une région. Dans le premier cas, la vaccination peut être stoppée alors qu'elle doit être maintenue dans le second, tant que le risque de cas de rougeole importé existe.

L'OMS estime que la maladie affecte 30 millions d'individus par an et en tue près d'un million. Chaque année dans le monde, 1.5 milliards de dollars sont dépensés pour la prévention et le traitement de la rougeole. Le traitement d'un cas de rougeole aux Etats-Unis en 1994 revenait à 1 000 \$. Ce coût, qu'il soit humain ou financier justifie largement l'éradication de la maladie. La rougeole répond aux critères des maladies éradicables : réservoir humain, vaccin efficace et peu coûteux, tests diagnostics disponibles et surtout expériences d'élimination encourageantes en Finlande, aux Etats-Unis et plus récemment en Grande-Bretagne.

Pour autant, les obstacles à une éradication sont nombreux.

- Tout d'abord, la contagiosité de la maladie est très grande. Il faut donc que plus de 95 % de la population soit protégée pour que la maladie puisse s'éteindre. L'efficacité du vaccin est entre 85 % et 95 % : il faut donc 2 doses pour que ceux qui n'aient pas été protégés par une première dose le soient avec la seconde.
- La pandémie de HIV serait un autre obstacle. Le virus HIV prolongerait la transmission de la rougeole, diminuerait l'efficacité vaccinale et la protection à long terme du vaccin. Des effets secondaires majeurs du vaccin ont été également décrits chez les patients infectés par le VIH.
- Les injections non-stériles sont encore trop importantes dans certaines parties du monde pour lancer des campagnes vaccinales de grande échelle.
- Les échecs vaccinaux secondaires ont probablement peu d'impact sur la circulation du virus actuellement mais peuvent devenir un problème en l'absence de stimulation du système immunitaire par le virus sauvage.
- La transmission chez les adultes, qui le plus souvent sont hors programme de vaccination, joue un rôle important dans la genèse des épidémies.
- Enfin, du fait de leur densité, les grandes villes sont aussi un haut lieu de transmission de la maladie et l'accumulation de personnes non-protégées y est rapide parmi les enfants et les immigrés.

Toutes ces contraintes « techniques » sont en fait mineures si on les compare aux contraintes politiques et sociales. Aucune politique d'éradication ne peut être envisagée sans un engagement fort, politique et financier, et cette adhésion semble difficile dans les pays industrialisés où la rougeole est souvent considérée comme une maladie bénigne.

Une fois l'engagement politique pris, chaque pays candidat à l'élimination définit sa propre stratégie.

Différentes politiques ont été adoptées.

La Finlande a choisi la stratégie des « 2 doses et plus », à savoir renforcement des activités de routine à 2 doses avec couverture vaccinale de plus de 95 % et, en parallèle, vaccination de groupes à haut risque.

En Amérique Latine, la stratégie est celle des 3 phases :

- Rattrapage : vaccination systématique de tous les enfants de 1 à 14 ans
- Routine : vaccination des enfants de 1 an avec des couvertures de plus de 90 %
- Suivi : campagne périodique de vaccination systématique de tous les enfants de plus de 1 an, nés après la dernière campagne de rattrapage.

La Grande-Bretagne, après la prédiction d'une épidémie par des études de modélisation, a lancé une campagne nationale de vaccination pour les 5-16 ans en 1994, suivie de l'introduction d'une seconde dose en âge préscolaire.

En France, la politique est de 2 doses en routine et d'un rattrapage entre 11-13 ans depuis 1997.

La surveillance est une composante majeure du programme d'élimination.

- La surveillance épidémiologique doit tendre vers l'exhaustivité au fur et à mesure qu'on progresse vers l'élimination. Le système doit donc être sensible. Parallèlement, avec la baisse de l'incidence, la proportion de faux cas sera plus importante et la spécificité du système devra être augmentée par une confirmation biologique des diagnostics suspects. En Grande-Bretagne, 24 000 cas ont été notifiés entre 1995 et 1999 : 64 % ont eu une recherche d'antigène salivaire et moins de 5 % étaient IgM +.
- La surveillance sérologique doit prendre sa place. En effet, la détection des cas ne rend pas compte de la constitution de poches de susceptibles. Seule la surveillance sérologique permet de mesurer cette proportion. En Europe, l'objectif est d'atteindre en 2005 puis de maintenir des proportions faibles de sujets non-protégés. Ces proportions varient selon les groupes d'âge et doivent être inférieures à:
  - 15 % pour les 1-4 ans
  - 10 % pour les 5-9 ans
  - 5 % pour les autres cohortes.
- La surveillance du génotypage est également essentielle car elle permet d'identifier les souches circulantes dans le pays, d'identifier l'origine, de retracer les chaînes de transmission et de déterminer l'arrêt de la transmission indigène.
- La couverture vaccinale est aussi un élément incontournable. Elle doit être mesurée par âge et par unité géographique qui doit être la plus petite possible. Ses mesures se feront pour la première et seconde dose. L'analyse des couvertures vaccinales permettra ainsi de détecter des poches de faible couverture, d'en trouver les raisons et d'y remédier.
- Enfin, les investigations de cas groupés ont un rôle important pour déterminer à chaque fois groupes et facteurs de risque et pour adapter les mesures de contrôles. En phase finale d'élimination, tout cas devra être investigué.

Les études de modélisation ont déjà montré leurs intérêts en France comme en Grande-Bretagne et devront être répétées.

En conclusion, l'éradication est techniquement possible mais il est très difficile de savoir aujourd'hui quand toutes les contraintes qui l'accompagnent seront levées.

L'élimination en France et en Europe, elle, est en marche et un grand nombre d'outils devra être mis en place pour permettre d'atteindre cet objectif en 2007.

## 4. Situation actuelle de la rougeole en France

D. Levy-Bruhl

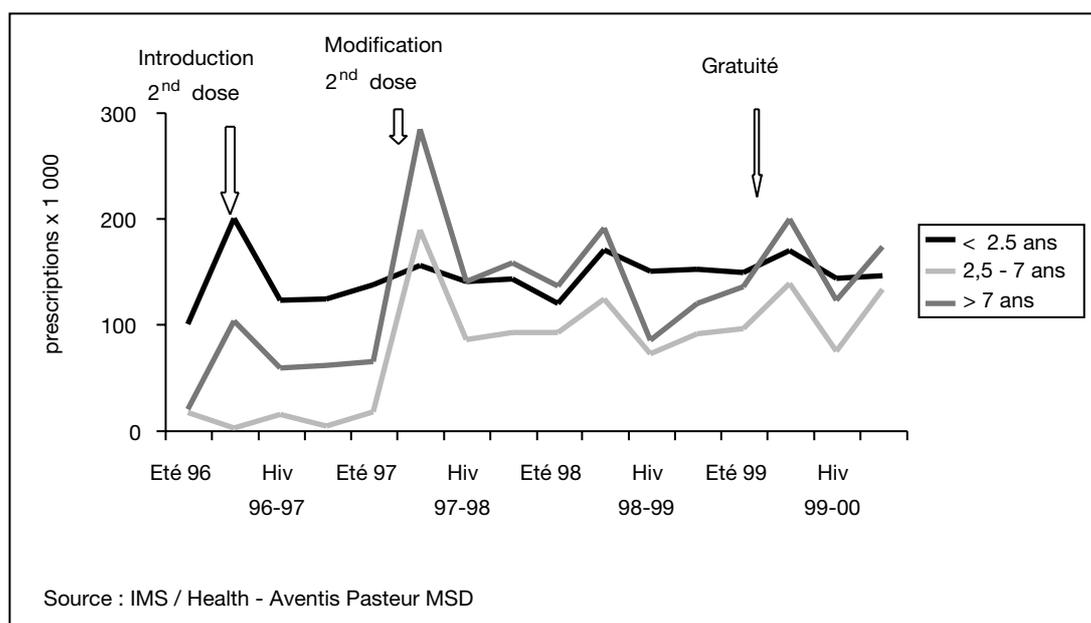
Malgré les campagnes annuelles de promotion de la vaccination rougeole-oreillons-rubéole (ROR), la couverture vaccinale contre la rougeole des enfants à 2 ans stagne entre 80 et 84 % depuis 1994 (Source DRESS : analyse des certificats de santé du 24<sup>ème</sup> mois). Le chiffre provisoire pour 1999 est de 82,6 % et la couverture reste inférieure à 70 % dans plusieurs départements, tous situés dans la moitié Sud de la France. De plus, le rattrapage effectué au-delà de 2 ans est incomplet. Lors de l'enquête menée durant l'année scolaire 1996-1997 en grande section de maternelle, la couverture à l'âge de 6 ans était de 90 %.

4

Durant l'été 1997, le Ministère de la Santé a décidé d'avancer l'âge de la seconde dose de la vaccination triple, sur la base de travaux de modélisation de la rougeole. Ces mêmes travaux avaient également mis en évidence le risque de futures résurgences épidémiques de la rougeole si les couvertures vaccinales se maintenaient aux niveaux atteints. Le calendrier vaccinal 1998 confirmait l'abaissement de l'âge de la seconde dose entre 3 et 6 ans et instaurait un rattrapage des enfants entre 7 et 13 ans non vaccinés.

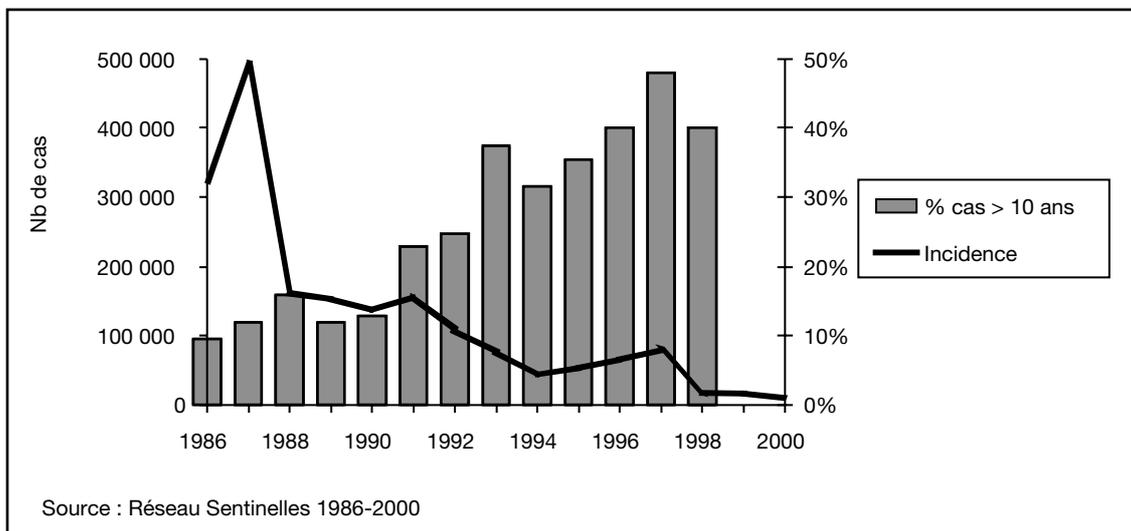
Les seules données disponibles à ce jour permettant d'apprécier l'évolution depuis 1998 de la couverture vaccinale au-delà de l'âge de 2 ans sont les données de l'Enquête de Prescription Permanente Médicale (EPPM / IMS-Health) (figure 1). Elles confirment l'absence d'augmentation de la couverture dans les 2 premières années de vie, mise en évidence par l'analyse des certificats de santé du 24<sup>ème</sup> mois. Elles montrent une activité de vaccination entre 2,5 ans et 7 ans en faveur d'une couverture pour la seconde dose qui ne dépasse pas 50 %. Enfin, elles témoignent d'une importante activité de vaccination chez les enfants de plus de 7 ans. Cependant, il n'est pas possible de faire la part entre les vaccinations qui sont effectuées comme des secondes doses et celles correspondant au rattrapage des enfants non vaccinés. Des éléments d'information à ce sujet sont fournis par l'examen des données épidémiologiques.

FIGURE 1. Evolution des prescriptions ROR en secteur libéral en fonction de l'âge 1996-2000



Les données d'incidence de la rougeole en France proviennent du *Réseau Sentinelles* (Unité 444 de l'INSERM). Ce réseau de surveillance est constitué d'environ 500 médecins généralistes qui notifient chaque semaine le nombre de cas de 7 maladies dont la rougeole qu'ils ont diagnostiqués dans leur clientèle. Alors que l'incidence annuelle estimée était proche de 50 000 cas jusqu'en 1997, elle a chuté autour de 18 000 en 1998 et 1999 puis de 10 000 en 2000 (figure 2). L'examen des données de participation des médecins du *Réseau Sentinelles* et les tendances des autres maladies surveillées confirment qu'il s'agit d'une réelle diminution de l'incidence de la rougeole et non d'un biais de surveillance. Ces résultats sont en faveur d'une amélioration de la couverture vaccinale depuis 1998, ce qui plaide pour l'hypothèse qu'une partie des vaccinations effectuées au-delà de 2 ans ont concerné des sujets non vaccinés. En effet, l'impact des revaccinations sur l'incidence de la rougeole est très faible, la très grande majorité des enfants qui en bénéficient étant déjà protégés par la primo-vaccination. L'analyse des données de surveillance par région montre une bonne corrélation entre le niveau de couverture et l'incidence de la maladie et confirme que le virus de la rougeole circule essentiellement dans le sud de la France.

**FIGURE 2. Evolution de l'incidence de la rougeole et de la proportion de cas âgés de 10 ans et plus**



Il convient cependant de noter que la définition de cas de rougeole utilisée dans le cadre de cette surveillance est uniquement clinique. Or la valeur prédictive positive de cette définition, c'est à dire la probabilité qu'un cas répondant à cette définition soit réellement un cas de rougeole, diminue de manière importante au fur et à mesure de la réduction de l'incidence de la maladie. Ainsi au Royaume-uni, en 1994-1995 sur 3 442 échantillons salivaires prélevés pour suspicion de rougeole, seuls 4,4 % se sont révélés positifs (dont 0,75 % correspondaient à des vaccinations récentes).

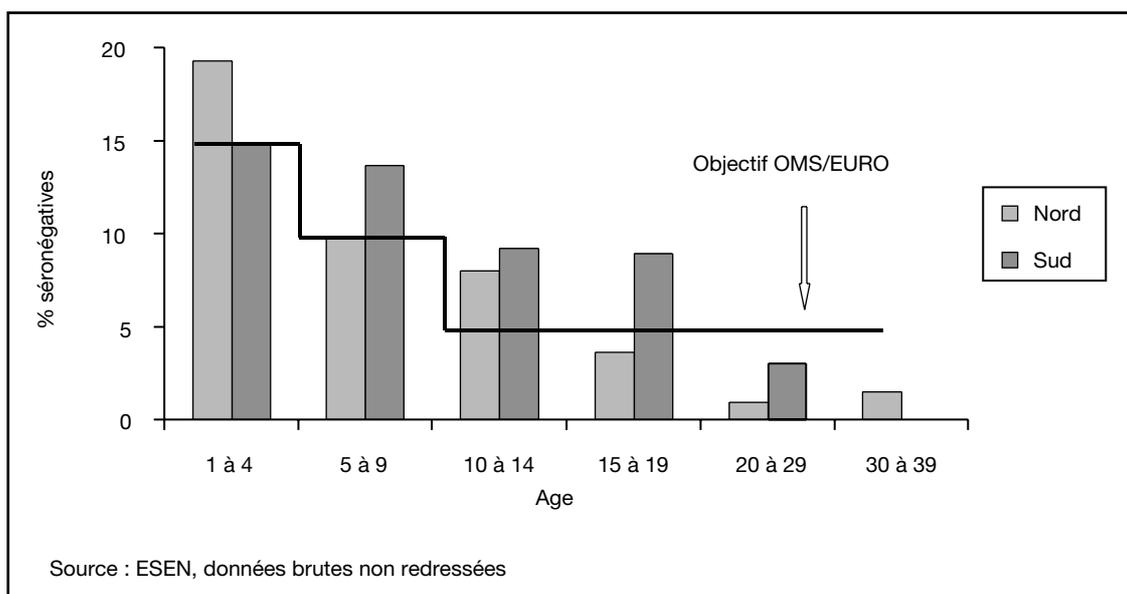
La persistance du risque lié à la rougeole est également attestée par les données de mortalité issues de l'analyse des causes de décès figurant dans les certificats de décès (Source INSERM SC8). Les données montrent que, chaque année entre 1989 et 1997, on déplore entre 1 et 10 décès dus à la rougeole.

Parmi les autres sources de données concernant la morbidité rougeoleuse figurent les données du PMSI. L'analyse effectuée pour 1997 a montré qu'environ 1 000 séjours hospitaliers pour rougeole avaient été enregistrés cette année, même si dans près de la moitié des cas, le codage du séjour ne permettait pas d'affirmer que la raison d'hospitalisation était liée à une complication de la maladie.

Même si l'incidence estimée à partir des données du *Réseau Sentinelles* continue à décroître, l'ensemble de ces informations confirme que le niveau d'immunité dans la population n'est pas suffisant pour interrompre la circulation virale. Cependant, les données du *Réseau Sentinelles* pour l'année 2000 sont en faveur d'une faible circulation virale, qui pourrait résulter d'un rattrapage réalisé depuis 1998 auprès des enfants ayant échappé à la vaccination dans la seconde année de vie. Cette nouvelle situation pourrait être le prélude à une période « lune de miel ». Ce terme désigne les situations dans lesquelles la couverture vaccinale est suffisamment élevée pour que, pendant plusieurs années, un nombre très faible de cas soit observé mais pendant lesquelles l'accumulation progressive de sujets non immuns, au fur et à mesure de l'arrivée de nouvelles cohortes de nourrissons insuffisamment vaccinés, conduit à l'augmentation progressive de la proportion de susceptibles. Lorsque cette proportion dépasse le seuil d'immunité de groupe, la transmission reprend, souvent sous forme épidémique, contrastant avec une longue période pendant laquelle la maladie semblait avoir disparu. Ainsi, une nouvelle modélisation de la rougeole réalisée en 2000, prenant en compte les données récentes issues de l'EPPM, est en faveur d'un risque épidémique, au moins dans le sud de la France, si la couverture vaccinale des nourrissons restait à son niveau actuel.

L'absence de concordance entre nombre de cas observés et niveau réel de contrôle, caractérisant la période « lune de miel », rend nécessaire un suivi du profil immunitaire de la population. Une enquête sérologique nationale a été menée en France en 1998 portant sur plusieurs maladies vaccinales dont la rougeole. Les sérums ont été collectés chez des sujets de tout âge ayant eu un prélèvement sanguin dans des laboratoires d'analyse médicale. Les résultats pour la rougeole ont montré une proportion importante d'enfants séronégatifs (8 % chez les enfants âgés de 5 à 19 ans). Les proportions observées pour toutes les tranches d'âge au-dessous de 20 ans sont supérieures aux seuils de séro-négativité proposés par la Région Européenne de l'OMS pour atteindre l'objectif d'élimination de la rougeole (figure 3). Les données sérologiques ont également confirmé une plus grande proportion de sujets non immuns dans la moitié sud de la France que dans le nord.

**FIGURE 3. Susceptibilité à la rougeole en fonction de l'âge et de la région géographique France (n=2512)**



Cependant cette enquête a été effectuée avant l'accroissement des activités de vaccination observé depuis 1997, qui a certainement amélioré le profil sérologique des enfants. Un suivi de ce profil en fonction de l'âge apparaît nécessaire. Il devrait compléter la mise en œuvre de nouvelles modalités de surveillance de l'incidence de la maladie, adaptées à sa rareté. Cette nouvelle surveillance épidémiologique devrait avoir comme objectif de préparer une notification exhaustive de l'ensemble des cas suspects dont la nécessité grandira au fur et à mesure des progrès vers l'élimination. Elle devrait intégrer dès à présent un volet biologique permettant d'estimer l'incidence réelle de la rougeole par la confirmation biologique d'au moins une certaine proportion des cas suspects. Elle devrait également jeter les bases d'une surveillance virologique à travers la mise en place d'une capacité d'analyse génétique des souches circulantes.

## 5. Rappel du résultat de l'étude de faisabilité d'une surveillance exhaustive dans 3 départements français à couverture vaccinale élevée

D. Antona

### 5.1. Contexte

Depuis la suppression de la rougeole de la liste des maladies à déclaration obligatoire en 1986, la surveillance de cette pathologie repose sur les données recueillies par le réseau de médecins « Sentinelles » (Inserm U444). Or, ce système ne permet plus des extrapolations d'incidence fiables et de détecter les foyers épidémiques, rendus probables par une couverture vaccinale stagnante et l'accumulation de susceptibles. D'autres modes de surveillance sont donc à envisager et c'est ainsi qu'est né le projet pilote de surveillance exhaustive de la rougeole dans 3 départements à couverture vaccinale élevée.

### 5.2. Objectifs

Les objectifs généraux de cette étude étaient les suivants :

- Tester la faisabilité d'une surveillance exhaustive des cas de rougeole
- Définir les composantes d'un système optimal de surveillance de la rougeole et les moyens de son extension progressive à tous les départements français

et les objectifs spécifiques :

- Détecter les épidémies
- Améliorer la connaissance des caractéristiques cliniques de la maladie et la définition de cas.

### 5.3. Matériel et méthodes

L'étude s'est déroulée de mai 1996 à mai 1997, dans 3 départements à couverture vaccinale élevée : le Cher, le Val d'Oise et Paris.

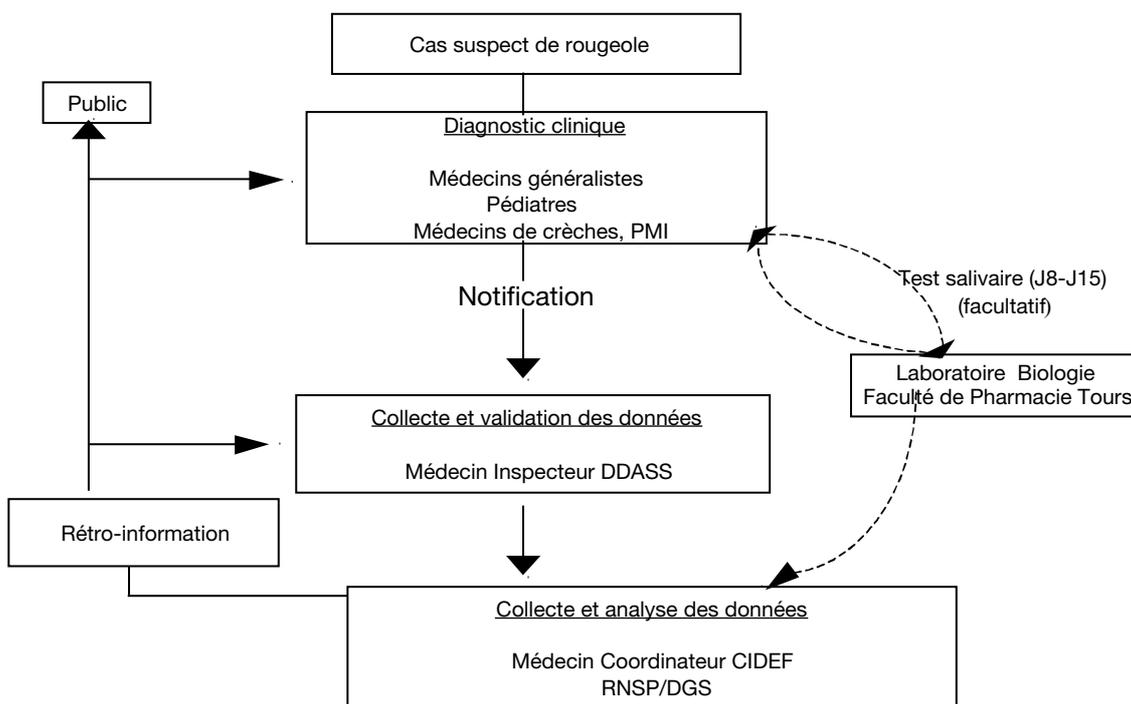
Les médecins inspecteurs des DDASS et des Conseils Généraux participaient à cette surveillance, ainsi que les médecins généralistes, les pédiatres (praticiens de ville et hospitaliers), les médecins de PMI, de crèches et les médecins scolaires. La coordination était assurée par un médecin de santé publique, et la supervision par un comité de pilotage.

Était inclus tout patient, quel que soit son âge, suspect de rougeole, y compris les cas survenant dans les 5 à 21 jours après une vaccination contre la rougeole.

Pour chaque cas, le médecin remplissait un questionnaire et faisait éventuellement un écouvillonnage gingival. Ce test salivaire, mis gratuitement à disposition, était ensuite envoyé et analysé au laboratoire de microbiologie de la Faculté de Pharmacie de Tours

Les questionnaires remplis étaient adressés au médecin coordinateur au Centre International de l'Enfance et de la Famille (CIDEF), après validation des DDASS (cf. figure 1).

**FIGURE 1. Description du système de surveillance de la rougeole dans 3 départements pilotes**



Au cours de cette surveillance active, des rappels ont été réalisés au dernier trimestre 1996 (articles dans les bulletins des Conseils de l'Ordre et des Unions Professionnelles, dans les quotidiens médicaux, la presse spécialisée), ainsi qu'une enquête auprès d'un échantillon aléatoire de 262 médecins non-répondants (décembre 1996 à février 1997), et enfin l'envoi d'une lettre de relance personnalisée à tous les médecins en fin d'étude.

## 5.4. Résultats

- De mai 1996 à mai 1997 : 242 déclarations ont été reçues. Les résultats ont confirmé une nette augmentation de l'âge des malades (moyenne d'âge à 8 ans, médiane à 7 ans), reconnue dans d'autres études, 67,4 % des cas avaient plus de 5 ans, et 16,1 % plus de 15 ans. La description clinique des patients restait le plus souvent typique. Les formes compliquées représentaient 10,3 % des cas.
- La proportion des médecins déclarants et de ceux qui ont demandé des tests figure ci-après.

	Paris	Val d'Oise	Cher
Nb de médecins	3 156	903	280
Médecins déclarant des cas	0,9 %	2,4 %	6,9%
Médecins demandant des tests	3,3 %	7,3 %	12 %

La qualité des médecins déclarant les cas est variable d'un département à l'autre. Dans le Cher, 88 % des cas déclarés l'ont été par des médecins généralistes et 12 % par des pédiatres. A Paris, 54 % des cas ont été déclarés par des pédiatres ; 36 % des cas par des généralistes, 5 % par des médecins de crèche, et 5 % par des médecins de P.M.I. Dans le Val d'Oise, 58 % des cas déclarés l'ont été par des médecins généralistes, 40 % par des pédiatres, 2 % (1 cas) par un médecin de crèche.

- Les délais d'acheminements des déclarations ont été calculés en excluant les cas où l'envoi a été fait directement au CIDEF (n = 120).

Ils varient d'un département à l'autre, et sont globalement longs (tableau 1).

**TABLEAU 1. Délais moyens d'acheminement des déclarations entre les différents acteurs, par département (médiane)**

Délais d'acheminement	Cher	Paris	Val d'Oise	Total
Consultation ---> DDASS	9 (7 j)	23 (14 j)	16 (8 j)	19 (11 j)
DDASS ---> CIDEF	18 (14 j)	7 (6 j)	13 (10 j)	11 (6 j)
Consultation ---> CIDEF	30 (18 j)	29 (20 j)	26 (21 j)	28 (19 j)

- Les foyers épidémiques ont été identifiés par les médecins hospitaliers à 6 reprises et par l'enquête auprès des non-répondants dans un cas ; 2 de ces foyers étaient situés dans des écoles parisiennes, les 5 autres étaient situés hors des départements pilotes.

- Cas confirmés par le test salivaire

121 tests salivaires ont été analysés (surveillance + épidémies) ; 90 des cas testés répondaient à la définition clinique de rougeole du CDC avec fièvre supérieure à 38°5, éruption morbilliforme d'au moins 3 jours, accompagnées de coryza, toux ou conjonctivite. Seuls 50 % de ces cas cliniques typiques étaient des rougeoles confirmées.

- Enquête auprès des 262 médecins non-répondants et mailings de fin d'enquête
  - Seuls 49 médecins (19 %) se souvenaient de documents concernant l'enquête, et 38 médecins (14,5 %) avaient vu des cas depuis mai 1996. Le total des cas attendus a pu être estimé à 777 (IC à 95 % : 588-965), soit 3 fois le nombre effectivement déclaré.
  - Le mailing de fin d'enquête auprès de tous les médecins a eu un faible taux de réponse (36,8 %), 13 % d'entre eux avaient vu des cas (de 1 à 6 cas/médecin) et 1/3 de ces derniers ne les avaient pas déclarés.
  - Un mailing complémentaire auprès de 53 services de médecine adulte des 3 départements a été réalisé afin de rechercher des cas éventuellement hospitalisés qui n'auraient pas été déclarés par les omnipraticiens : 72 % des services ont répondu, aucun d'eux n'a signalé de cas.

## 5.5. Discussion et conclusion

Malgré une surveillance active, le système s'est révélé peu efficace et les principaux constats ont été :

- Sous déclaration
- Réception pauvre des messages et peu de demande de tests qui posent le problème de l'information et de la motivation des participants
- Réactivité faible : délais d'acheminement trop longs pour une détection efficace des foyers épidémiques
- Confirmation biologique de seulement 50 % des cas cliniques typiques

Si le réseau « Sentinelles » ne paraît plus très adapté à l'identification des foyers épidémiques, la surveillance dans les trois départements pilotes n'a pas été beaucoup plus efficace, tant par le manque d'exhaustivité des cas recensés, que par la lenteur et le manque de réactivité du système. Ceci repose la question de la déclaration obligatoire des cas en médecine en majorité libérale. Il peut être utile de réfléchir à une modification de stratégie et se limiter à une

notification des cas groupés, ou à l'adjonction d'autres systèmes sentinelles parallèles à celui des médecins généralistes : pédiatres libéraux et hospitaliers, médecins de collectivité, en particulier des écoles.

La confirmation biologique des cas paraît incontournable. Elle était jugée prématurée en France en 1997. Cependant, bien que le test salivaire soit probablement plus à même d'être accepté par les médecins pour confirmer un diagnostic de rougeole, son utilisation systématique ne peut être recommandée aujourd'hui (problème de fiabilité et reproductivité, nombre de cas trop élevés, taux de positivité meilleur à 8 jours du début de l'éruption ...).

La surveillance de la rougeole doit être renforcée. Pour autant, cette nécessité ne doit pas faire oublier que la priorité, encore aujourd'hui, est d'améliorer les couvertures vaccinales.

## **Références**

1. Mise en place d'une surveillance exhaustive des cas résiduels de rougeole en France. Étude pilote dans trois départements français à couverture vaccinale élevée (Cher, Paris, Val-d'Oise). Antona D., Verpillat P., Rebière I., Chauvin P., Lévy-Bruhl D., Guérin N., Yvonnet B., Lequelléc-Nathan M., Drucker J. BEH 1996 ; 37 : 163-4.
2. De Quadros C.A., Olivé J.M., Bradley S.H. et al. Measles elimination in the Americas : evolving strategies. JAMA 1996 ; 275 : 224-9.
3. Chauvin P., Valleron A.J. Dix années de surveillance épidémiologique de la rougeole en France à travers un réseau de médecins sentinelles. Cah Santé 1994 ; 4 : 191-4.
4. Peltola H., Heinonen O.P., Valle M. et al. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. N Engl J Med 1994 ; 331 : 1397-1402.
5. Brown D.W.G., Ramsay M.E.B., Richards A.F. et al. Salivary diagnosis of measles : a study of notified cases in the United Kingdom, 1991-3. BMJ 1994 ; 308 : 1015-1017.

# 6. Apport de la biologie dans la surveillance de la rougeole

R. Brachet

## 6.1. Introduction

Le virus de la rougeole appartient à la famille de *Paramyxoviridae*. Il est le seul sérotype du genre *Morbillivirus*. Il comporte un génome de type ARN de polarité négative contenu dans une capsidie formée par la nucléoprotéine (N). La polymérase (L) et la phosphoprotéine (P), toutes deux impliquées dans la réplication du virus, sont également associées à la nucléocapsidie. L'enveloppe est hérissée de spicules d'information virale, protéine de fusion F et hémagglutinine H. Ces deux protéines sont impliquées dans l'interaction des membranes virale et cellulaire lors de l'infection cellulaire (D. E. Griffin *et al.* 1996). L'hémagglutinine est la protéine virale la plus immunogène et la principale cible des anticorps neutralisants (B. K. Rima *et al.*<sup>a</sup> 1995). Une protéine de matrice tapisse la face interne de l'enveloppe et est associée à la nucléocapsidie (D. E. Griffin *et al.* 1996).

La maladie est très contagieuse et des foyers épidémiques peuvent être encore observés si des sujets sensibles sont infectés. L'infection peut aboutir à des complications immédiates plus ou moins rares (D. E. Griffin *et al.* 1996) (pneumonie interstitielle, encéphalites post-infectieuses, ulcération cornéenne ou même cécité). Toutefois le virus peut persister dans le système nerveux central et provoquer une panencéphalite subaiguë sclérosante, complication très rare (1 malade / 100 000 cas de rougeole : Control of Communicable Diseases Manual 1995) survenant 2 à 10 ans après la maladie.

Le virus est isolable à partir d'échantillons tels que les urines ou les écouvillonnages nasopharyngés (Gresser *et al.* 1960 ; Llanes *et al.* 1966) pendant environ une semaine après le début de l'éruption cutanée. Rota *et al.*<sup>a</sup> (1995) ont extrait et amplifié de l'ARN viral de rougeole jusqu'à 15 jours après le début de l'éruption, ceci à partir d'urine de patients récemment vaccinés contre le virus de la rougeole.

L'administration d'un vaccin vivant atténué contre la rougeole en association avec les vaccins contre les oreillons et la rubéole (R.O.R.) dès l'âge de 12 mois ainsi que les mesures de remboursement du vaccin depuis 1989 ont contribué à la diminution du taux d'incidence de la maladie en France pour atteindre 140 cas pour 100 000 habitants en 1993 soit environ 5 fois moins qu'en 1985. En 1998, le taux d'incidence était de 32 cas pour 100 000 habitants. La couverture vaccinale anti-rougeoleuse stagne à 80 % (Lévy-Bruhl *et al.* 1999 *in* BEH) malgré l'introduction d'une deuxième dose vaccinale à 3-6 ans et une dose vaccinale de rattrapage à 11-13 ans (Lévy-Bruhl *et al.* 1999 *in* BEH).

On observe également depuis 1989 un échappement de la maladie de sa classe d'âge habituelle (moins de 4 ans) pour atteindre un âge moyen de 7,5 ans. Les plus de 10 ans représentent plus de 40 % des cas alors que les moins de 4 ans représentent 36 % des cas au lieu de 60 % en 1984 (rapport annuel 1998 Réseau Sentinelles).

## 6.2. Diagnostic immunologique de la rougeole

Habituellement le diagnostic étiologique est clinique, porté sur l'apparition d'un exanthème accompagné d'un catarrhe et/ou une toux, un énanthème, un coryza ou une conjonctivite. Des formes atténuées sont fréquentes chez les sujets précédemment vaccinés et dans la population générale (D. Gendrel, 1998), et rendent le diagnostic clinique parfois difficile.

Un test de diagnostic non invasif a été développé au Royaume Uni (Perry *et al.* 1993; Brown *et al.* 1994). Ce test repose sur la détection d'anticorps spécifiques du virus de la rougeole (IgM) à partir d'un échantillon de salive (immuno-capture des IgM suivie d'une révélation par un anticorps marqué à l'iode 125). L'avantage de cette méthode de diagnostic est qu'elle peut être réalisée à partir d'échantillons salivaires et servir d'outil pour des études épidémiologiques en milieu non hospitalier. En effet, le recueil de l'échantillon se fait par un simple écouvillonnage buccal. Il évite donc tout geste invasif sur le patient, et peut être acheminé sous pli postal.

Ce test a déjà été mis en place en Grande-Bretagne et en Irlande avec succès. Lors de la première étude menée en Grande-Bretagne sur 63 cas de rougeole confirmés par sérologie (Perry *et al.* 1993), les IgM anti-rougeoleuses ont été détectées chez 59 (94 %) patients prélevés 1 jour à 7 semaines après le début de l'éruption.

Dans une seconde étude effectuée en Angleterre et en Irlande (Brown *et al.* 1994) de 1991 à 1993, 236 cas de rougeole déclarés en médecine générale ont été inclus. Ces essais ont montré une très bonne concordance entre les résultats de la sérologie et des tests salivaires. La spécificité de 98 % ainsi que la sensibilité de 84 % obtenues lors de cette étude font du test salivaire une alternative à la sérologie.

## 6.3. Epidémiologie moléculaire

Six à huit groupes génotypiques différents ont été mis en évidence à partir des séquences des gènes de l'hémagglutinine (H) et de la nucléoprotéine (N) (Rima *et al.* 1995; Rota *et al.* 1996; Rota *et al.* 1998). Certains génotypes sont endémiques dans des régions géographiques délimitées, en général de faible couverture vaccinale (Rota *et al.*<sup>b</sup> 1995).

L'étude de plusieurs épidémies survenues aux USA entre 1989 et 1992 et en 1994 (Rota *et al.* 1996) montre une très faible variabilité des gènes d'intérêt (hémagglutinine et nucléoprotéine) durant la période de résurgence (1989 à 1992). Par contre l'analyse génotypique des souches isolées en 1994 a montré une nette hétérogénéité dans les gènes de l'hémagglutinine et de la nucléoprotéine, ainsi qu'une épidémiologie différente (classes d'âges, type de localisation géographique - urbaine/rurale). L'étude de la variabilité génétique de ces souches a permis de les classer en groupes génotypiques et de leur assigner une origine géographique (un génotype étant caractérisé par environ 0,5 % de divergence dans la séquence de l'hémagglutinine). Ces travaux n'ont pu être réalisés que sur des durées restreintes et n'ont montré que peu d'évolution des souches au cours de cette période.

Nos premières analyses sur des séquences publiées dans la littérature montrent que toutes les méthodologies de reconstruction phylogénétique couramment utilisées (neighbour-joining, maximum de parcimonie ou maximum de vraisemblance) nous ont permis de retrouver les génotypes et leur organisation en clades comme décrites dans diverses études publiées. Nous espérons donc pouvoir étudier la prévalence des différents groupes génotypiques en France, ainsi que leur devenir durant l'étude.

## 6.4. Diagnostic et génotype des souches circulantes en France

L'épidémiologie moléculaire de la rougeole n'est pas connue en France. Nous mettons en place une étude. Ses objectifs sont les suivants :

– Test immunologique

Valider par une méthode immunologique de détection des IgM salivaires anti-rougeoleuses, les infections par le virus de la rougeole. Nous pourrions ainsi confirmer les cas suspects présentant un tableau clinique atténué et éventuellement déterminer leur proportion lors de foyers épidémiques.

– Epidémiologie moléculaire

Nous pensons qu'il sera possible d'identifier les souches importées de certaines zones géographiques en fonction des résultats publiés (Rota *et al.* 1998), ceci par l'analyse des séquences de l'hémagglutinine et de la nucléoprotéine. Les données de la littérature laissent penser que les souches isolées sur le territoire métropolitain seront homogènes et appartiendront à un même groupe génotypique. Cependant l'analyse de leur diversité nous permettra peut-être de montrer des phénomènes d'importation de souches des pays limitrophes ou d'autres zones géographiques. Le recoupement des données obtenues par le questionnaire clinique et les analyses moléculaires permettra d'améliorer la fiabilité de détection des souches importées, et ainsi de séparer les cas d'infection autochtone, d'infection importée isolée, et éventuellement de propagation locale d'une souche importée (Rima *et al.* 1995). De plus, au sein d'un même groupe génotypique, nous pourrions évaluer la variabilité des souches isolées en analysant spécifiquement la séquence codant la région hypervariable carboxy-terminale de la nucléoprotéine et éventuellement d'observer leur spécificité géographique.

### Références

Pour la détection du virus et des IgM dans les prélèvements cliniques

1. Nakayama T., Mori T., Yamaguchi S., et al. Detection of measles virus genome directly from clinical samples by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and genetic variability. *Virus Res* 1995 ; 35 : 1-16.
2. Rota P.A., Khan A.S., Durigon E., Yuran T., Villamarzo Y.S., Bellini W.J. Detection of measles virus RNA in urine specimens from vaccine recipients. *J Clin Microbiol* 1995 ; 33 : 2485-8.
3. Helfand R.F., Kebede S., Alexander J.P. Jr., et al. Comparative detection of measles-specific IgM in oral fluid and serum from children by an antibody-capture IgM EIA. *J Infect Dis* 1996 ; 173 : 1470-4.
4. Jin L., Richards A., Brown D.W. Development of a dual target-PCR for detection and characterization of measles virus in clinical specimens. *Mol Cell Probes* 1996 ; 10 : 191-200.
5. Whistler T., Blackburn N. A rapid culture assay for examining measles virus infections from urine specimens. *Clin Diagn Virol* 1997 ; 7 : 193-200.
6. Perry K., Brown D.W.G., Parry J.V. et al. Detection of measles, mumps, and rubella antibodies in saliva using antibody capture radioimmunoassay. *J. Med. Virol* 1998 ; 40, 235-40.
7. Koburne F., Sakata H., Sugiura A. Marmoset lymphoblastoid cells as a sensitive host for isolation of measles virus. *J. Virol*, 1990 ; 64 : 700-5.

Pour l'épidémiologie moléculaire des souches virales

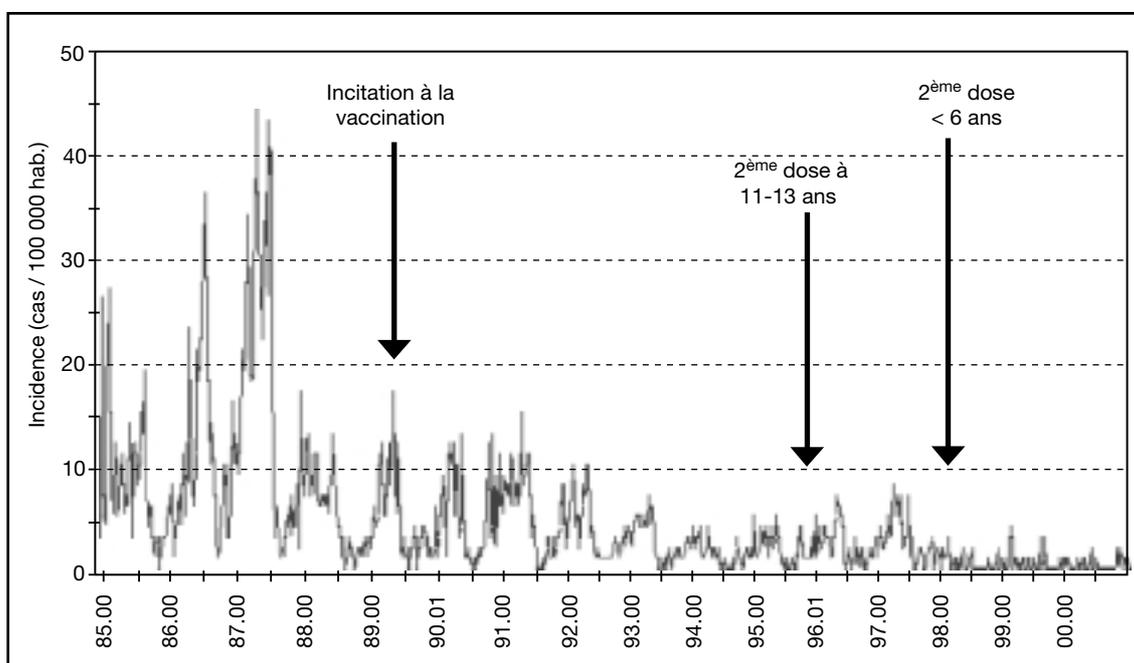
8. Rima B.K., Earle J.A., Baczko K., Rota P.A., Bellini W.J. Measles virus strain variations. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995 ; 191 : 65-83.
9. Rota J.S., Heath J.L., Rota P.A., et al. Molecular epidemiology of measles virus: identification of pathways of transmission and implications for measles elimination. *J Infect Dis* 1996 ; 173 : 32-7.

## 7. Place du Réseau Sentinelles dans la surveillance future de la rougeole

L. Letrilliart, R. Brachet, A. Flahault

Le Réseau Sentinelles a été créé par l'INSERM en 1984, dans le cadre d'une convention avec l'Institut de Veille Sanitaire et la Direction Générale de la Santé. Depuis 1985, il assure la surveillance continue de la rougeole. La définition de cas utilisée pour le recueil des cas est la suivante : éruption généralisée de plus de 3 jours, fièvre supérieure à 38°5, associées à une toux, un coryza ou une conjonctivite. En 1986, la rougeole était encore une maladie à déclaration obligatoire, mais ce système de recueil « exhaustif » se montrait peu adapté. Cette année-là en effet, 268 cas ont été déclarés, alors même que le Réseau Sentinelles permettait d'estimer à 210 000 l'incidence de la rougeole en France Métropolitaine.

Depuis 1985, 8273 cas de rougeole ont été rapportés par les médecins Sentinelles. L'évolution de l'incidence hebdomadaire nationale estimée par la surveillance sentinelle est présentée sur le graphique ci-dessous, où sont mentionnées les modifications du calendrier vaccinal intervenues au cours de cette période. On peut ainsi observer une baisse régulière d'incidence, constamment inférieure à 100 000 cas annuels depuis 1993. L'estimation en médecine générale en France pour l'année 2000 était de 10 121 cas (intervalle de confiance à 95 % : 5 592-14 650 cas), soit 18 cas pour 100 000 habitants ; l'âge médian des cas rapportés était de 6½ ans, et 44 % des cas rapportés étaient vaccinés.



Ces données ont contribué à alimenter des recherches épidémiologiques. L'utilisation d'un modèle âge-cohorte a permis d'estimer l'impact de la vaccination de masse et de mettre en évidence la persistance d'une fraction importante d'enfants susceptibles<sup>1</sup>. L'utilisation d'un modèle compartimental avait identifié un risque de résurgence épidémique, en l'absence d'une seconde dose vaccinale<sup>2</sup>.

Le *Réseau Sentinelles* représente la seule source nationale de données de morbidité sur la rougeole. Le système est proche de son seuil de sensibilité, compte tenu de la raréfaction de la maladie secondaire à la politique de prévention vaccinale. D'une part, les estimations réalisées à partir de faibles échantillons (par exemple, 23 cas rapportés en 2000) sont peu précises. D'autre part, l'incidence est probablement sous-estimée du fait de la fréquence des formes atténuées. Cependant, il constitue un système d'alerte en veille continue et permanente, susceptible d'informer les autorités de santé en cas de dépassement d'un certain seuil ou d'inversion de tendance. Avec la surveillance parallèle des oreillons (17 389 cas estimés pour l'année 2000), assurée aussi par le *Réseau Sentinelles*, ce système devrait permettre encore à l'avenir de suivre l'impact de la vaccination par le ROR et de détecter d'éventuelles résurgences. Les projets de recherche du *Réseau Sentinelles* s'orientent actuellement vers l'évaluation du diagnostic salivaire radio-immunologique et le typage virologique des souches, dans le cadre de collaborations nationales et européennes.

## Références

1. Chauvin P., Valleron A.J. Persistence of susceptibility to measles in France despite routine immunization : a cohort analysis. *Am J Public Health* 1999 ; 89 : 79-81.
2. Levy-Bruhl D., Maccario J., Richardson S. et Guerin N. Modélisation de la rougeole en France et conséquences pour l'âge de la seconde vaccination rougeole-oreillons-rubéole. *Bull Epidemiol Hebd* 1997 ; 29 : 133-5.

### Autres références :

- Chauvin P. Epidemiology and prevention of measles in the United States: 30 years of vaccination. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995 ; 43 : 61-71.
- Chauvin P., Valleron A.J. Ten years of measles epidemiological surveillance in France through a network of sentinel physicians. *Sante* 1994 ; 4 : 191-4.

# 8. Intérêt et limite du PMSI dans la surveillance épidémiologique – Utilisation potentielle pour la rougeole

S. Baron, I. Lecuyer, F. Fouquet

Le PMSI est une base nationale de données médicales hospitalières, recueillies de manière continue, mise en place à des fins budgétaires. Elle permet de décrire la « production » hospitalière (le produit étant le séjour) en termes **médico-économiques** et d'ajuster le budget global d'un établissement à son activité.

L'objectif médico-économique du P.M.S.I. l'exclut habituellement des sources de données des épidémiologistes. Néanmoins, il s'agit de la plus importante base française en terme de couverture hospitalière.

## 8.1. Production de l'information

L'unité de base est le résumé standardisé de l'hospitalisation, qui, lorsqu'il est utilisé par et pour d'autres personnes que les unités productrices de l'établissement, est anonymisé (RSA) : il comprend des informations administratives et médicales utilisables en épidémiologie (Tableau 1). En cas de passage dans plusieurs unités d'hospitalisation, un RSA est constitué de plusieurs résumés d'unités médicales (RUM), sur le même modèle.

**TABLEAU 1. Variables du RSA**

<b>TEMPS :</b>	mois et année de sortie, durée de séjour (dates : RUM)
<b>LIEU :</b>	l'établissement (N° FINESS), code géographique du lieu de résidence (code postal : RUM)
<b>PERSONNE :</b>	Numéro d'identifiant patient chaînable (2001) Age calculé à la date d'entrée (en jours si < 1 an), Sexe Poids à la naissance pour les N.Nés < 28 j Modes d'entrée et de sortie (décès) Nombre d'unités médicales fréquentées au cours du séjour Diagnostics (principal, relié, associés significatifs, et documentaires) codés Actes codés

Les diagnostics sont codés depuis 1997 avec la 10<sup>ème</sup> révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) (CIM-9 auparavant), et les actes avec le Catalogue des Actes Médicaux Français (CdAM)

Il existe une hiérarchie des diagnostics :

Le diagnostic principal (DP) est celui qui a mobilisé l'essentiel de l'effort médical et soignant.

Le diagnostic relié (DR) permet l'éclairage épidémiologique des motifs de recours aux soins.

Les diagnostics associés significatifs (DAS) correspondent à des diagnostics ou symptômes ou motifs de recours majorant l'effort de soins, la consommation de ressources. Les Complications et Morbidités Associées Classantes (CMA) sont importantes à signaler en diagnostic associé dans une logique PMSI (augmentation de la valorisation de certains séjours).

Les diagnostics associés documentaires (DAD) qualifient le patient, mais pas son séjour. Ce qui ne correspond pas à la définition d'un DAS est un DAD.

## 8.2. Intérêts du PMSI... L'envergure !

L'épidémiologiste trouvera dans le PMSI 4 qualités majeures :

**L'exhaustivité** : pérenne, « accepté ou subi » mais incontournable, le PMSI a une couverture aujourd'hui presque totale pour les établissements publics et privés de court séjour en Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO). Il est en cours d'extension au moyen séjour. Il est en phase d'expérimentation dans les services de psychiatrie et les consultations hospitalières notamment aux Urgences.

**La puissance** : 11 millions de séjours (hors hospitalisation de moins de 24 heures) ont été décrits dans le PMSI en 1999, ce qui en permet une exploitation statistique puissante.

**Des délais acceptables** pour la surveillance mais non pour l'alerte. Les informations médicales sont instruites à la sortie du patient de l'hôpital, puis transmises au Département d'Information Médicale (DIM) de l'établissement, qui gère la base PMSI. Les données du PMSI sont centralisées annuellement au Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, en permettant l'exploitation nationale après un délai d'un an environ.

**L'évolutivité** : la transmission des informations via les DIM, présents sur les lieux de « production », permet de faire évoluer le format et le contenu des informations recueillies.

A ces forces, s'ajoute l'intérêt de **l'information économique véhiculée par le PMSI** : une échelle nationale de coûts par séjour, construite à partir d'un échantillon d'établissements hospitaliers publics volontaires, permet d'attribuer à chaque séjour un tarif en points d'ISA, qui exprime la lourdeur des cas traités en termes de consommation de ressources, et est actualisé chaque année.

## 8.3. Limites du PMSI...La qualité !

L'épidémiologiste trouvera dans le PMSI 2 limites essentielles :

**L'absence de définition de cas** : il s'agit d'un handicap majeur pour certaines maladies infectieuses (suspectes ou confirmées : mêmes dépenses de soins, même codage). Toutefois une évolution est envisageable pour certains diagnostics (notamment les CMA dont le pouvoir valorisant peut justifier des contrôles de qualité du codage) ; de plus, des consignes de codage sont instituées pour certaines priorités de santé publique (en 2001 ces priorités ne concernaient pas des maladies infectieuses). Enfin, citons l'apport des actes, qui peuvent être des indicateurs performants de certaines pathologies notamment chirurgicales.

**Peu de contrôles à la saisie, et une absence de validation** des données renforcent le défaut de qualité du PMSI.

C'est pourquoi se développent des programmes d'erreurs internes aux DIM et ont été mis en place des contrôles de qualité externes ; ceux-ci sanctionnent principalement les erreurs ayant une incidence économique.

**En conséquence**, la sensibilité et la spécificité du PMSI seront très variables selon la pathologie. Citons 3 exemples en pathologie infectieuse :

Le PMSI repère correctement les gastro-entérites mais imparfaitement les GEA spécifiées à rotavirus : Sensibilité = 69 % à Dijon en 1999 (1)

Pour les maladies infectieuses rares (choléra, diphtérie, fièvre jaune, rubéole congénitale malformative...) plus souvent suspectées que confirmées, le PMSI est un mauvais outil comme le montre la comparaison des données PMSI (source : [www.le-pmsi.fr](http://www.le-pmsi.fr)) avec les sources de référence (tableau 2).

Souvent les données PMSI surestiment les chiffres obtenus avec d'autres systèmes de surveillance : le système RENACOQ estimait en 1997 le nombre de coqueluches hospitalisées chez l'enfant à 1 570 alors que le PMSI en comptait 1 914 en diagnostic principal (données personnelles).

Ces limites imposent pour son utilisation en épidémiologie une réflexion par pathologie (pertinence du PMSI pour des pathologies aiguës, fréquentes, faciles à identifier et coder), avec nécessité de « tester » ces pathologies grâce à des échantillons locaux par retour aux dossiers et/ou comparaison avec d'autres systèmes de surveillance et éventuellement de redresser les données. Pour un simple suivi des tendances, le PMSI pourra se révéler un indicateur intéressant.

**TABLEAU 2. PMSI et maladies infectieuses rares**

	1995	1996	1997	1998	1999
PMSI : choléra (DP)	12	12	45	23	22
Référence : MDO	6	5	3	1	0
PMSI : Fièvre jaune (DP)	1	4	31	20	4
Référence : MDO	0	0	0	1	0
PMSI : RCM (DP)	18	21	29	15	7
Référence : Renarub	4	2	8	3	2

DP = diagnostic principal, MDO = maladie à déclaration obligatoire, RCM = Rubéole congénitale malformative  
1997 : passage du codage CIM9 en CIM10 et début de la base privée

## 8.4. Conclusions : Comment l'utiliser pour la surveillance de la rougeole ?

Dans le cadre de la rougeole, le PMSI est un INDICATEUR facilement disponible, mais qui restera accessoire compte tenu du caractère ambulatoire de la maladie ; son utilisation nécessiterait d'en contrôler la spécificité (retour dossier ?) et ce d'autant plus que la maladie deviendra rare ! Toutefois, les tendances observées dans le PMSI sont tout à fait cohérentes avec l'épidémiologie actuelle de la rougeole (tableau 3).

**TABLEAU 3. Rougeole en DP, données PMSI, 1997-99**

DP = ROUGEOLE ( R)	1997	1998	1999
<b>B050 (encéphalite R)</b>	2	4	2
<b>B052 (pneumopathie R)</b>	32	15	15
<b>B053 (otite post-R)</b>	11	1	1
<b>B054 (complic. Intestinales)</b>	13	3	–
<b>B058 (autres complications)</b>	21	4	5
<b>B059 (R non compliquée)</b>	681	201	102

données : [www.le-pmsi.fr](http://www.le-pmsi.fr)

## Références

- Astruc K., Bismuth M.J., Binquet C. & al. Le PMSI peut-il être la base d'un réseau hospitalier de surveillance des gastro-entérites à Rotavirus. Rev Epidém. Et Santé Publ 2000 ; 48 : 3S111.
- F. Fourquet, F. Demont. Utilisation du PMSI en épidémiologie. Technologie et Santé 1999 ; 39 : 55-64.

## 9. Interventions

### 9.1. Situation dans les Départements Français d'Amérique Dr Théodore

Comme la Martinique et la Guyane, la Guadeloupe a la particularité d'avoir une double appartenance à l'OMS, au bureau américain par sa situation géographique et au bureau européen en tant que département français. Sa politique vaccinale contre la rougeole reflète cette double appartenance. En effet, le continent américain s'est engagé dans une politique d'élimination de la rougeole et la politique vaccinale de la Guadeloupe en est fortement influencée.

En 1989, un programme de vaccinations notamment par le ROR a été lancé par le Conseil Général de la Guadeloupe qui, avec ses dispensaires, assure la moitié des vaccinations de l'archipel.

En mai 1990, l'Organisation Panaméricaine de la Santé (PAHO-WHO) a organisé dans les pays de la Caraïbe Anglophone et Surinam, une campagne de vaccination (big bang) de tous les enfants âgés entre 1 et 15 ans. L'objectif de cette campagne était l'élimination régionale de la rougeole. Après cette opération au cours de laquelle environ 1 million et demi de vaccins ont été utilisés, une surveillance active de la maladie a démarré dans les pays concernés (Measles Elimination Surveillance System).

En Guadeloupe, un réseau de surveillance de la Rougeole a été mis en place en octobre 1992 par les Services de Santé du Conseil Général avec le concours de la DDASS et l'aide de la PAHO. Ce réseau comprend l'ensemble des dispensaires gérés par le Conseil Général (1 par commune) et un Réseau Sentinelles géré par la DDASS.

Tout cas suspect (érythème et fièvre) fait l'objet d'une investigation par les Services de Santé du Conseil Général : notification, test Elisa (IgM rougeole, IgM rubéole et IgM dengue) et enquête dans la famille.

De 1992 à septembre 1996, 33 cas suspects ont été notifiés et 29 ont eu un test sérologique qui a mis en évidence 10 dengues. Les 4 autres cas pour lesquels une sérologie n'a pu être faite ont été classés comme cas cliniques suspects de rougeole. Il s'agissait de 4 nourrissons âgés de moins de 2 ans et d'un enfant de 5 ans pour lesquels les parents ont refusé le prélèvement.

En octobre 1996, 2 cas ont été confirmés, le cas index non rencontré était un cas importé (enfant en vacances). Ces 2 cas marquaient le début d'une épidémie qui s'est étalée sur plusieurs mois avec confirmation biologique chez 125 patients, 86 % d'entre eux étaient âgés de plus de 10 ans.

En juillet 1997, un cas isolé d'importation (enfant en vacances, originaire de Guadeloupe et habitant la Région Parisienne) a été confirmé par la sérologie.

En vue du contrôle de cette poussée, une première campagne de vaccination (5 000 enfants) a démarré en février 1997 dans les lycées et collèges voisins du point de départ de l'épidémie, suivie d'une seconde au cours du 4<sup>ème</sup> trimestre, étendue à l'ensemble du département et au cours de laquelle 20 000 doses ont été distribuées.

En outre, la survenue de l'épidémie a entraîné dès février 1997, l'abaissement à 6 ans de l'âge de la seconde dose, suite à l'autorisation anticipée donnée à la Guadeloupe par la Direction Générale de la Santé.

En 1998, sur 7 cas suspects notifiés, un seul a été confirmé (cas importé : une femme de 27 ans revenant de vacances en France hexagonale). En 1999, 2 cas suspects n'ont pas été retenus et les 2 notifiés en 2 000 ont été rejetés avec le diagnostic alternatif de dengue.

Dans ce département français d'Amérique, la surveillance de la rougeole est facilitée par l'implication des personnels de santé du Conseil Général et leur présence dans les dispensaires, rendant possible les visites à domicile et les prélèvements. Cette surveillance résulte aussi de la bonne collaboration avec les services de l'Etat.

Il convient enfin, de souligner la forte pression du continent américain (pays de la région Caraïbe, PAHO...) sur la politique de lutte contre la rougeole dans la région et la volonté de tous d'atteindre l'objectif d'élimination.

## **9.2. Commentaires sur l'éradication / élimination de la rougeole**

### **Dr Olivé**

La surveillance se divise en 2 grandes rubriques :

- *La surveillance épidémiologique*

La définition des cas doit être simple et se résumer aux cas suspects de rougeole. L'adjonction d'autres critères (toux, fièvre > 3 jours ..) complique le système de surveillance sans rien apporter.

Il est nécessaire de confirmer les cas au laboratoire. Il existe plusieurs tests. Dans le continent Américain, on utilise l'Elisa de capture. Le CDC essaie de mettre au point un test salivaire.

Les épidémies doivent être investiguées. Les établissements scolaires peuvent servir de système d'alerte.

- *Les études sérologiques*

Ces enquêtes permettent de suivre les tendances.

La priorité dans l'éradication est la poliomyélite tout d'abord. Ensuite, l'OMS envisagera l'éradication de la rougeole.

## **9.3. La situation dans les armées**

### **Dr Teyssou**

En 1997, l'incidence de la rougeole était de 20 cas pour 100 000. Elle est maintenant de 2.4/100 000, soit 8 à 10 cas par an.

De 1986 à 1995, 238 cas ont été confirmés, 6 ont eu des formes compliquées de rougeole dont 2 encéphalites, 10 % ont été hospitalisés.

L'armée est une collectivité à risque pour la rougeole et elle envisage la vaccination de ses recrues mais le calendrier vaccinal est déjà assez lourd et certains refuseront de se faire vacciner.

Des études sérologiques devraient avoir lieu dans certaines unités d'incorporation et pourront donner le profil sérologique de ces classes d'âge.

## 10. Synthèse des discussions

La France, aux côtés des autres pays européens, s'est engagée dans une politique d'élimination de la maladie de la rougeole en 2007.

La Guadeloupe avec des fortes couvertures vaccinales et un très faible nombre de cas a largement amorcé ce processus d'élimination de la rougeole. A l'opposé, la France Métropolitaine n'a pas atteint ce niveau de contrôle de la maladie.

Une augmentation de la couverture vaccinale dans les zones les plus faibles reste sa priorité. La proportion d'enfants vaccinés doit être au-delà de 90 % dans tous les départements.

La surveillance doit tendre vers la notification de tous les cas puisque la déclaration exhaustive est la seule façon de déterminer l'élimination de la maladie.

Aujourd'hui, la surveillance est assurée par le *Réseau Sentinelles* dont la pertinence est diminuée par la baisse du nombre des cas de rougeole. Cet outil n'est plus assez sensible. Il doit pour autant être gardé et mis en état de veille afin de détecter toute résurgence éventuelle.

Peu d'arguments permettrait de proposer maintenant la rougeole comme maladie à déclaration obligatoire. Elle n'est pas une menace pour la collectivité et n'a pas d'implication sociale qui justifie son suivi. Par ailleurs, les déclarations obligatoires sont anonymisées et ne permettent pas un retour sur dossier. Par conséquent, elles sont mal adaptées à la détection de foyers épidémiques et à leurs investigations.

Dans un premier temps, l'alternative est d'inciter les médecins à déclarer les cas de rougeole à la DDASS, sans caractère obligatoire.

Cette approche volontaire doit être incitée en valorisant auprès des médecins l'usage fait des données collectées lors des investigations d'épidémies ou de la surveillance.

D'autres intervenants peuvent participer à cette déclaration volontaire.

Les directeurs de crèche ou d'école craignent les épidémies et semblent plus motivés à signaler que les médecins. Ce système d'alerte par les collectivités doit être exploré. L'âge des cas de rougeole devenant plus élevé, les collèges ou les lycées doivent également y être intégrés même si le soutien par le personnel de santé scolaire y est moins important et les directeurs d'établissement moins au fait des motifs d'absence des élèves. Ce système d'alerte permettrait également d'identifier les micro-épidémies qui sont encore fréquentes.

Il paraît simple d'informer les directeurs de collectivité, les médecins de PMI et les médecins scolaires sur l'intérêt de notifier les cas groupés à la DDASS. L'information peut passer par les médecins départementaux et le Conseil de l'Ordre. Il est impératif qu'une réponse puisse alors être donnée rapidement par une investigation et/ou des conseils sur la conduite à tenir. Les expériences de la DDASS du Nord pourraient servir de modèles. Les réponses aux alertes peuvent se faire par les DDASS ou les CIRE (Cellules Inter Régionales d'Epidémiologie d'Intervention).

Il paraît important qu'en France métropolitaine, les DDASS servent de pivot aux systèmes de surveillance, à l'exclusion de tout autre partenaire car après de longues années, elles sont maintenant clairement identifiées par les médecins et le public comme moniteur de la surveillance en France.

La définition de cas doit être large pour que tous les cas soient identifiés. Cette sensibilité du système de surveillance sera obtenue par une définition clinique des cas incluant toute fièvre éruptive évoquant la rougeole à un médecin.

En parallèle de la déclaration de cas, des outils de confirmation du diagnostic doivent être mis en place.

La confirmation biologique permettra d'augmenter la spécificité du système de surveillance car les diagnostics différentiels de la rougeole sont nombreux.

Le test devra être simple, rapide et peu coûteux.

Les tests salivaires sont utilisés en Grande Bretagne depuis plusieurs années et sont bien acceptés par les patients.

Le test devrait comporter plusieurs antigènes. Il apportera aux médecins une aide diagnostique et pourra ainsi être utilisé pour motiver la notification des cas de rougeole.

Les tests devraient être distribués par avance aux médecins ou être envoyés à la demande. Dans l'étude pilote d'un système de surveillance dans 3 départements, le kit était donné aux parents qui faisaient le prélèvement 8 à 15 jours après le début de l'éruption, période où la sensibilité du test était la plus grande, et la qualité des prélèvements n'en a pas souffert.

Pour aider le médecin dans son diagnostic, la rétro-information doit être rapide. Il devient alors intéressant de centraliser les tests dans un laboratoire en France ce qui permet de ne pas tarder pour ouvrir un kit-diagnostic et démarrer l'analyse des tests. En Grande Bretagne, en 1996, 170 tests arrivaient chaque jour de tout le pays au PHLS à Londres où ils étaient analysés ; 69 % et 92 % des résultats parvenaient aux médecins respectivement dans les deux et trois premières semaines après le test.

Les tests Elisa coûtent 15 à 40 francs par antigène. Ils peuvent être utilisés par tous les laboratoires sans besoin d'un laboratoire de référence. Les tests radioactifs utilisés dans l'étude d'un système de surveillance dans 3 départements coûtaient près de 80 francs. Probablement tous les CHU peuvent l'utiliser. Il faut par contre beaucoup de tests avant d'ouvrir un kit-diagnostic qui permette leurs analyses ce qui peut nuire à la rapidité des résultats.

Les tests biologiques ont deux objectifs : confirmer les cas et établir le profil génotypique des souches. La confirmation se fait par sérologie et le profil génotypique par culture du virus ou biologie moléculaire.

Le prélèvement salivaire permet d'atteindre ces deux objectifs.

La détection du virus se fera probablement de plus en plus par biologie moléculaire et on ne sera donc plus obligé de prélever dans les premiers jours de l'éruption comme c'était le cas avec la culture. Ceci est déjà vrai pour d'autres virus qui restent présents à l'état non-infectieux et que la biologie moléculaire permet de détecter alors que la culture ne le peut déjà plus. Il faudra vérifier que c'est aussi le cas du virus morbilleux. La biologie moléculaire peut se faire directement sur le prélèvement sans passer par une phase d'isolement du virus. La perte de virus est donc moins importante et l'économie de moyen conséquente.

On ne connaît pas le génotype des souches en France. Il faudra créer une virothèque pour pouvoir constituer une banque de données et retracer l'historique des souches dans le pays. L'INSERM à Lyon possède beaucoup de souches et une requête auprès des laboratoires de virologie pourra être menée pour augmenter la collection.

D'autres sources d'information doivent être identifiées en France Métropolitaine.

Le PMSI peut servir d'indicateur pour étudier les tendances de la maladie mais il ne sera jamais le reflet des rougeoles communautaires et ne permettra pas de tendre vers l'exhaustivité

recherchée. Les services d'infectiologie et de médecine d'urgences pourraient collecter les virus et déclarer les cas. Les études sérologiques seront à répéter.

La communication avec le public ne doit pas être négligée que ce soit en expliquant les raisons d'une investigation de cas ou en parlant d'une façon plus large de l'élimination.

Ces prochaines années doivent être mises à profit pour informer et sensibiliser les décideurs et les médecins à l'élimination et les convaincre des efforts nécessaires à fournir en phase finale. L'objectif n'est pas d'obtenir un outil opérationnel très vite mais de construire peu à peu un outil qui sera performant et indispensable quand l'élimination de la maladie sera proche.

# 11. Conclusion de la journée

Il est nécessaire de revoir le système de surveillance.

Il n'y a pas d'urgence à établir de nouvelles modalités et le temps disponible doit servir à préparer les partenaires à la mise en œuvre de nouveaux dispositifs.

Le Réseau Sentinelles doit être maintenu et associé à de nouveaux outils que ce soit la notification volontaire, la déclaration de cas groupés et le PMSI.

La notification volontaire est une première étape vers une déclaration exhaustive. Elle pourra être couplée à la diffusion de tests et doit être encouragée. D'autres sources d'information viendront la compléter comme les services d'infectiologie et les urgences qui permettraient à la fois la détection de cas et la collecte des souches virales. Enfin, les directeurs de collectivité pourraient faciliter la détection de cas groupés.

La définition des cas doit rester large et inclure tous les patients suspectés de rougeole par un médecin.

Les tests biologiques sont encore à définir : test uni ou multi antigène ? laboratoire de référence ? test Elisa ?

Les études séro-épidémiologiques sont à poursuivre et les données de l'armée pourront compléter les informations déjà recueillies.

Si ces changements deviendront de plus en plus nécessaires avec le temps, il ne faut cependant pas oublier que le contrôle de la maladie en France Métropolitaine passe encore aujourd'hui par l'amélioration de la couverture vaccinale.

# Notes

# Notes

# Notes

# Notes

# Notes