

Mise en place d'une déclaration obligatoire de la rubéole

Rapport

20 janvier 2017

Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 20 janvier 2017.

SOMMAIRE

Saisine	4
Composition du groupe de travail	6
1. Éléments de contexte	7
2. Éléments pris en considération	8
3. Modalités proposées pour la déclaration obligatoire (DO) de la rubéole	18
Références bibliographiques	22
Annexe : Lettre de la directrice du Bureau Régional Europe de l’OMS	23

Saisine



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
Sous-direction santé des populations et prévention
des maladies chroniques
Mission vaccination
Personne chargée du dossier
Sylvie Floreani
Mail : sylvie.floreani@sante.gouv.fr

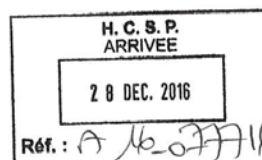
D-16-35276

Paris, le 26 DEC. 2016

Le Directeur Général de la Santé

À

Monsieur le Président
Haut Conseil de la Santé Publique



OBJET : saisine du Haut conseil de la santé publique relative à la déclaration obligatoire de la rubéole en France

- PJ (2) :** - Courrier de la directrice régionale de l'OMS pour l'Europe du 11 mars 2016
- Argumentation du 20 mai 2016 du directeur général de l'agence nationale de santé publique en faveur d'une déclaration obligatoire de la rubéole en France.

La France, comme l'ensemble des pays de la région Europe de l'OMS, s'est engagée à éliminer la rougeole et la rubéole en adoptant la résolution EUR/RC6/R12 lors de la réunion du comité exécutif de septembre 2010. Cet engagement implique la mise en place d'une notification individuelle pour cette maladie afin d'être en mesure d'en certifier l'élimination.

Si la notification a été mise en place pour la rougeole dès 2005, il n'existe pas en France de système de surveillance de la **rubéole** en population générale.

La surveillance s'exerce uniquement sur les infections materno-fœtales grâce au réseau Renarub. Ce réseau comprend à ce jour environ 150 laboratoires publics et privés. Le suivi des infections est assuré grâce à la coopération exercée entre ces laboratoires, le Centre National de Référence pour la rubéole et l'agence nationale de santé publique.

Seuls quatre pays, dont la France, ne disposent pas d'un système de notification de la rubéole, c'est la raison pour laquelle, la directrice régionale de l'OMS pour l'Europe a, dans un courrier du 11 mars 2016, incité fortement la France à renforcer son système de surveillance s'agissant de cette pathologie.

Conscient de la nécessité pour la France de respecter ses engagements vis à vis de l'OMS, j'ai saisi la commission nationale de vérification de l'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale (CNV). Cette instance s'est réunie à deux reprises le 25 novembre et le 14 décembre 2016 et, malgré ses limites, a validé le principe de la mise en place d'une déclaration obligatoire (DO) de la rubéole en France pour la population générale avec maintien d'une DO particulière pour les femmes enceintes et les cas de rubéole congénitale.

Je sollicite donc votre avis sur les points suivants :

- Pertinence de la mise à déclaration obligatoire de la rubéole en population générale
- Validation des définitions de cas en fonction de la population considérée, figurant ci-dessous :

- **En population générale**

Toute personne (à l'exclusion des femmes enceintes), non vaccinée ou n'ayant reçu qu'une dose de ROR ou ayant un statut vaccinal inconnu qui présente
Une éruption maculo-papuleuse avec ou sans fièvre

Et cliniquement au moins l'un de ces symptômes :

- adénopathies cervicales, sous occipitales ou rétro-auriculaires
- arthralgie
- arthrite

Ou qui a été en contact avec un cas de rubéole confirmé

Et sur le plan biologique

- Une recherche virale positive par PCR ou un dosage d'IgM positif dans le liquide salivaire (un prélèvement sanguin complémentaire pourra être réalisé le cas échéant)

- **Chez la femme enceinte**

Toute femme en cours de grossesse (y compris celles ayant reçu 2 doses de ROR) présentant une éruption, fébrile ou non **Et** une recherche d'IgM positive sur des prélèvements sanguins.

Ou

Toute femme en cours de grossesse qui présente une séroconversion entre la 12^{ème} et la 20^{ème} semaine d'aménorrhée.

- **Infection congénitale (Diagnostic tardif)**

Chez le nourrisson ou l'enfant :

Surdité neurosensorielle et/ou anomalies oculaires (cataracte, microphthalmie, glaucome, rétinopathie pigmentaire, chorioretinite) et/ou microcéphalie, et ou anomalies cardiovasculaires (rétrécissement pulmonaire, persistance du canal artériel ou communication inter-ventriculaire)

En période néonatale : les mêmes manifestations et/ou méningo-encéphalite, pneumonie interstitielle, hépatite, hépato-splénomégalie, purpura, retard de croissance.

ET

- Détection du virus dans les urines, les sécrétions pharyngées, le LCS ou le liquide de la chambre antérieure de l'œil
- ou présence d'IgM dans le sérum
- ou tardivement présence dans le sérum d'IgG de faible affinité

Je souhaite obtenir votre avis sur tous ces points d'ici le 31 janvier 2017 Le Directeur Général de la Santé,


Professeur Benoît VALLET

Composition du groupe de travail

Denise Antona, ANSP (agence Santé publique France)

Brigitte Autran, HCSP - membre CNV (commission nationale de vérification de l'élimination de la rubéole et de la rougeole)

Jean Beytout, HCSP - membre CNV

Julia Dina, CNR (Centre national de référence) rougeole

Véronique Dufour, HCSP - membre CNV

Sylvie Floreani, DGS-SP (Direction générale de la santé)

Daniel Floret, HCSP - président CNV

Joël Gaudelus, membre CNV

Scarlett Georges, ANSP (agence Santé publique France)

Liliane Grangeot-Keros, CNR rubéole

Odile Kremp, DGS-SP (Direction générale de la santé)

Daniel Lévy-Bruhl, ANSP (agence Santé publique France)

Dominique Salmon, HCSP- membre CNV

Christelle Vauloup-Fellous, CNR infection rubéoleuse materno-foetale, Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Secrétariat général du HCSP

Marie-France d'Acremont

Déclarations publiques d'intérêt

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration d'intérêt.

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu en date du 26 décembre 2016 une saisine du Directeur général de la santé l'interrogeant sur la pertinence de la mise en place d'une déclaration obligatoire (DO) de la rubéole en population générale et la définition des cas en fonction de la population considérée.

1. Éléments de contexte

La France, comme l'ensemble des pays de la zone OMS, s'est engagée à éliminer la rougeole et la rubéole en adoptant la résolution EUR/RC6/R12 lors de la réunion du comité exécutif de septembre 2010. Cet engagement implique la mise en place d'une notification individuelle pour ces maladies afin d'être en mesure d'en certifier l'élimination.

Si la notification obligatoire de la rougeole a été mise en place dès 2005, il n'existe pas en France de système de surveillance de la rubéole en population générale.

Cette surveillance s'exerce uniquement sur les infections materno-foetales grâce au réseau Renarub qui comprend à ce jour environ 150 laboratoires publics et privés. Le suivi des infections est assuré grâce à la coopération exercée entre ces laboratoires, le centre national de référence (CNR) rubéole et l'agence nationale Santé publique France.

Depuis 2012, l'OMS a mis en place une commission régionale européenne de vérification de l'élimination de la rougeole et de la rubéole (CRV). Cette commission publie annuellement un rapport sur l'évolution de la situation épidémiologique de ces maladies après analyse des documents transmis par les états membres et élaborés par une commission nationale de vérification (CNV) mise en place dans chaque état.

A la suite de la transmission du rapport rédigé par la CNV pour l'année 2014, la directrice du Bureau régional Europe de l'OMS a adressé en date du 11 mars 2016 un courrier à la Ministre en charge de la santé (cf. Annexe) précisant que seuls quatre pays (dont la France) ne disposaient pas d'un système de notification de la rubéole et incitant fortement la France à renforcer son système de surveillance s'agissant de cette pathologie.

Saisie par la DGS, la CNV s'est réunie à 2 reprises le 25 novembre et le 14 décembre 2016 et a validé le principe de la mise en place d'une déclaration obligatoire (DO) de la rubéole en France pour la population générale avec maintien d'une DO particulière pour les femmes enceintes et les cas de rubéole congénitale.

Le présent rapport a été rédigé par un groupe de travail composé des membres de cette commission, des représentants de Santé publique France et des CNR rougeole et rubéole ainsi que du réseau Renarub.

2. Éléments pris en considération

- **Les caractéristiques cliniques de la rubéole [1]**

La rubéole est une maladie très généralement bénigne, asymptomatique dans près de 50 % des cas. Mais l'infection par le virus pendant les premiers mois de la grossesse peut être responsable de morts fœtales ou de rubéoles congénitales malformatives. Dans la perspective d'une élimination de la rubéole congénitale en France, le vaccin anti-rubéoleux a été introduit auprès des jeunes filles dès 1970, puis dans le calendrier vaccinal du nourrisson en 1983 en association avec la rougeole puis avec les oreillons trois ans plus tard (vaccin triple rougeole oreillons rubéole : ROR). En 2005, dans le cadre du plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France 2005-2010, de nouvelles mesures vaccinales ont été préconisées avec notamment un rattrapage avec la vaccination triple de toutes les personnes nées à partir de 1980. Ces mesures devraient permettre d'augmenter la couverture vaccinale anti-rubéoleuse des femmes en âge de procréer.

- **La transmission**

L'homme est le seul hôte connu. Le virus de la rubéole se transmet par contacts interhumains directs par les sécrétions rhinopharyngées expulsées par les personnes infectées. Il existe une possible transmission indirecte par des objets et des surfaces fraîchement souillés par des sécrétions rhino-pharyngées. Les urines infectées peuvent être source de transmission en cas de rubéole congénitale. La gravité de la maladie est liée au passage transplacentaire du virus en cas d'infection d'une femme enceinte pendant les premiers mois de la grossesse. La période de contagiosité s'étend approximativement de 7 jours avant l'éruption à 14 jours après mais la contagiosité est maximale entre 5 jours avant et 6 jours après l'éruption. Les enfants atteints de rubéole congénitale excrètent du virus pendant plusieurs mois. L'incubation, de 16 jours à 18 jours en moyenne, va de 14 jours à 23 jours.

- **Clinique et diagnostic**

Lorsqu'elle est symptomatique (50 % des cas), la maladie débute par une fièvre modérée (38,5°C) suivie d'une éruption maculeuse ou maculo-papuleuse fugace morbilliforme débutant au visage pour s'étendre en moins de 24 heures au tronc et aux membres supérieurs. Elle disparaît sans laisser de traces au 3^e jour. L'apparition précoce d'adénopathies rétroauriculaires et cervicales postérieures persistantes est assez caractéristique.

Les complications sont rares (atteintes articulaires, neurologiques, thrombopénie) et la mortalité quasi nulle. L'immunité résiduelle est définitive. Le traitement est symptomatique.

Le diagnostic de rubéole ne peut être confirmé que grâce aux examens biologiques et la sérologie doit être interprétée en fonction du contexte clinique et des antécédents vaccinaux. En présence d'une éruption ou après contagion, la confirmation biologique repose sur :

- la mise en évidence de l'ARN viral par PCR (réalisable uniquement par des laboratoires spécialisés) ;
- la mise en évidence d'IgM spécifiques (associés ou non à des IgG) et en cas de positivité la réalisation de l'avidité des IgG (en raison de l'existence de nombreux faux positifs) ;

- la séroconversion ou l'augmentation significative du titre des IgG ou totaux spécifiques de la rubéole dans 2 prélèvements réalisés à 10 jours d'intervalle confirmée par la réalisation de l'avidité des IgG.

En cas de passage transplacentaire du virus pendant les premiers mois de grossesse, le risque de malformations congénitales est très élevé (de 70 % à 100%) quand la primo-infection maternelle survient avant 11 semaines d'aménorrhée (SA) ; il varie de 15 % à 80 % entre la 12^e et la 18^e SA pour devenir quasi nul après ce délai. Le passage transplacentaire du virus peut être responsable de mort fœtale ou d'une rubéole congénitale malformative ou asymptomatique. L'atteinte au cours de l'embryogenèse se traduit par des malformations du système nerveux central, de l'œil, de l'oreille interne, de l'appareil cardiovasculaire, isolées ou diversement associées. La fœtopathie se caractérise par un retard de croissance intra-utérin souvent associé à une hépatosplénomégalie, un purpura thrombopénique et une anémie hémolytique. Les enfants atteints d'un syndrome de rubéole congénitale peuvent présenter une déficience auditive, des malformations oculaires et cardiaques et ultérieurement des maladies de type auto-immune (diabète sucré, dysfonctionnement de la thyroïde, ...).

○ **Prévention et vaccination**

Chez les nourrissons et les enfants, le calendrier vaccinal [2] prévoit l'administration d'une première dose de vaccin rougeole-oreillons-rubéole à 12 mois et une seconde dose avant l'âge de 18 mois. Un rattrapage vaccinal (total de 2 doses de vaccin triple) est recommandé aux personnes de plus de 24 mois nées à partir de 1980.

Les femmes en âge de procréer nées avant 1980 doivent recevoir une dose de vaccin trivalent. Les sérologies sont inutiles pour les personnes ayant reçu deux doses de vaccin. Si les résultats d'une sérologie confirmant l'immunité de la femme vis-à-vis de la rubéole sont disponibles, il est inutile de la vacciner. Il n'y a pas lieu de revacciner des femmes ayant reçu deux doses de vaccins quel que soit le résultat de la sérologie.

Pour les femmes avec une sérologie prénatale (dépistage obligatoire des IgG depuis 1992) négative ou inconnue, il est recommandé de faire la vaccination immédiatement après l'accouchement (vaccin vivant contre-indiqué pendant la grossesse).

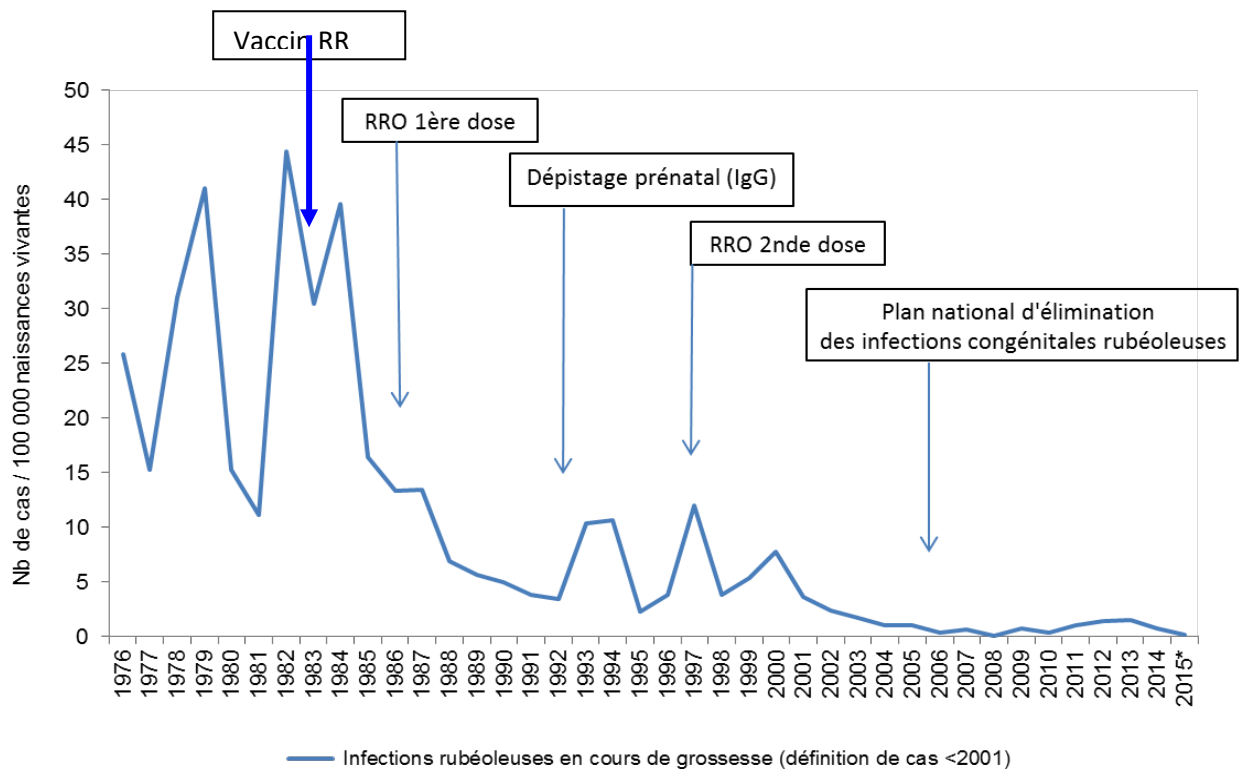
● **Les données épidémiologiques de la surveillance en France**

○ **Surveillance des infections materno-fœtales**

En France, la rubéole n'est pas surveillée en population générale, mais, du fait de la gravité de la rubéole lorsqu'elle est contractée au cours de la grossesse, une surveillance nationale des infections rubéoleuses materno-fœtales a été instaurée dès 1976 (Réseau Renarub). Elle repose sur le réseau des laboratoires de biologie médicale et ce sont les résultats de cette surveillance qui sont exposés ci-après.

La figure 1 montre l'impact de la vaccination sur les atteintes rubéoleuses au cours de la grossesse, avec, au cours de ces dernières années, une diminution nette du ratio infections rubéoleuses en cours de grossesse sur le nombre de naissances vivantes, par an.

Figure 1 - Évolution du ratio infections rubéoleuses chez les femmes enceintes sur naissances vivantes – France métropolitaine, 1976-2015 (RRO=Vaccin trivalent Rougeole-rubéole-oreillons)



* données provisoires pour 2015

Comme le montre le tableau 1, depuis 2006, le nombre annuel d'infections maternelles recensées par Renarub est inférieur à 15, le nombre connu de grossesses interrompues dans un contexte d'infection maternelle inférieur ou égal à 3, le nombre d'infections congénitales inférieur ou égal à 5 et le nombre de nouveau-nés atteints de rubéole congénitale malformative (RCM) inférieur ou égal à 3.

Tableau 1- Infections materno-fœtales rubéoleuses détectées par le réseau Renarub, France métropolitaine, 2005-2015

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
Nombre de cas notifiés par les laboratoires (IgM+)	110	118	75	65	144	123	140	149	151	92	87
Cas exclus**	94	111	70	63	137	119	132	136	139	86	78
Infections rubéoleuses maternelles certaines et probables	16	7	5	2	7	4	8	13	12	6	2
Nombre d'infections congénitales	9	0	2	0	2	1	2	3	5	2	1
Rubéole congénitale malformative (N Né)	2	0	0	0	1	0	1	0	3	2	1
Rubéole malformative (interruption grossesse)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Infection rubéoleuse non malformative ou état clinique inconnu (nouveaux nés ou fœtus)	7	0	2	0	0	1	1	3	2	0	0

* En 2015 : données provisoires.

** dont : absence de grossesse, immunité anti-rubéoleuse antérieure à la grossesse, vaccination pendant la grossesse...

o En population générale

Il n'existe pas actuellement de données de surveillance de la rubéole en population générale. Les données de couverture vaccinale par le vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons montrent les résultats suivants (respectivement pour la 1^{ère} dose et la 2^{nde} dose) : 91 % et 77 % à 24 mois, $\geq 96\%$ et $\geq 83\%$ à 6 ans, 11 ans et 15 ans) [3].

La réceptivité de la population adulte vis-à-vis de la rubéole a été évaluée lors d'une étude de séroprévalence menée par l'Invs auprès des donneurs de sang en 2013 [4]. Les résultats d'ensemble montraient que 5,4 % des sujets âgés de 18 ans à 32 ans restaient réceptifs vis-à-vis de l'infection rubéoleuse (cf. tableau 2). La combinaison de ces données de séroprévalence et des données de couverture vaccinale du vaccin rougeole-rubéole-oreillons est en faveur d'un niveau global d'immunité antirubéoleuse en population générale supérieur au niveau d'immunité de groupe nécessaire pour éliminer la rubéole (80-85 %), et n'est donc pas en faveur d'un risque de résurgence importante de la maladie (la rubéole étant moins contagieuse que la rougeole).

Cependant, cette étude a montré un niveau de réceptivité plus important chez les hommes (7,8 %) que chez les femmes (3,1 %). Il existe également une hétérogénéité géographique des couvertures vaccinales à 24 mois (niveaux < 85% dans certains départements du sud de la France) et l'épidémiologie de la rougeole en France depuis 2008 a permis d'identifier des populations de faible couverture vaccinale (exemples : gens du voyage, patientèle de médecins non vaccinateurs, population fréquentant les écoles d'obédience anthroposophique ou apparentée). Ces données sont donc en faveur d'un risque persistant de foyers localisés de rubéole.

Tableau 2 - Population réceptive vis-à-vis de la rubéole. (Enquête sérologique chez les donneurs de sang âgés de 18 ans à 32 ans, InVS-EFS, France métropolitaine, 2013)

Enquête de séroprévalence (données métropole)	Rubéole (n= 4647)	
	% négatifs	IC à 95%
Global	5,4	4,3 - 6,7
Classes d'âge		
18-25 ans	3,9	2,7 – 5,6
26-32 ans	6,7	5,1 – 8,7
Sexe		
Hommes	7,8	6,1 – 10,0
Femmes	3,1	2,1 – 4,7
Classe d'âge et sexe		
18-25 ans		
Hommes	4,4	3,0 – 6,4
Femmes	3,4	1,9 – 6,1
26-32 ans		
Hommes	11,8	7,9 – 14,5
Femmes	2,9	1,6 – 6,1
Inter-région de résidence		
IR1 (IDF)	6,2	3,7 – 10,2
IR2 (Nord-Ouest)	4,9	2,7 – 8,6
IR3 (Nord-Est)	5,8	3,8 – 9,0
IR4 (Sud-Est)	4,5	3,1 – 6,5
IR5 (Sud-Ouest)	5,5	3,8 – 7,9

- **Les modalités possibles de la surveillance**

- **La rubéole fait l'objet d'un plan OMS d'élimination.** Trois des 6 régions de l'OMS (dont la région des Amériques) satisfont aux critères d'élimination [5]. Deux de 3 autres régions (dont la région Europe) ont pour objectif d'éliminer la rubéole en 2020 [6].

Le contrôle de la réalité de l'élimination nécessite la mise en place d'un système performant de surveillance de la maladie. Cette surveillance est effectuée dans certains pays sur une base clinique. Les critères OMS de notification des cas sont les suivants [7] : éruption maculo-papuleuse **et** adénopathies cervicales, sous occipitales ou rétro auriculaires **ou** arthralgies/arthrites. Les critères de définition utilisés au Royaume-Uni [8] comportent éruption maculo-papuleuse, fièvre et adénopathies. Cependant, la symptomatologie de la rubéole est peu spécifique et la valeur prédictive positive de la clinique est d'autant plus faible que la maladie devient plus rare. Une confirmation biologique de la maladie apparaît donc hautement souhaitable.

- **Le diagnostic biologique de rubéole** [1] repose sur la détection virale par PCR ou la mise en évidence des anticorps IgM/IgG complétée (ou non) par le test d'avidité des anticorps.
Ces examens sont réalisés à partir de prélèvements des sécrétions rhinopharyngées (détection virale) ou de sérum (IgM/IgG). Les prélèvements dits salivaires (en fait obtenus par frottement du sillon gingivo-jugal) et les tâches de sang séché (à partir d'un prélèvement capillaire) sont considérés comme des alternatives. Le virus peut également être détecté dans les urines et les tissus infectés (cataracte). Lors d'une infection rubéoleuse post natale, les IgM spécifiques sont présentes dans le sérum dans 50 % des cas le jour de l'éruption alors que ces IgM sont présentes dans la plupart des cas 5 jours après le début de l'éruption [1]. Le virus est détectable au moment de l'éruption dans la plupart des cas et cette détection peut se poursuivre jusqu'à 7 jours à 10 jours après l'éruption. En cas d'infection congénitale et de syndrome de rubéole congénitale la détection virale et la présence d'IgM se poursuivent pendant plusieurs mois [1].
- **Pertinence de l'utilisation des tests salivaires.** L'utilisation de la salive obtenue par frottement du sillon gingivo-jugal a été intégrée au système de surveillance de la rougeole au Royaume-Uni dans les années 1990 [9]. Le laboratoire central de Santé publique anglais a réalisé entre 1991 et 1994 une étude à partir des cas notifiés de rubéole pour comparer les résultats de la détermination des IgM à partir de prélèvements sanguins et de prélèvements salivaires [10]. À partir de 52 prélèvements couplés, les auteurs ont établi que, comparé à la détermination des IgM sur le sérum, la spécificité de la détermination des IgM sur salive était de 99%. Comparée à la détermination des IgM sur sérum, la sensibilité globale du test IgM salivaire était de 81 %. Cette sensibilité atteint 90 % lorsqu'on exclue les prélèvements réalisés dans des délais inappropriés ainsi que ceux parvenus au laboratoire avec un délai supérieur à 1 semaine. Concernant les IgG, les sensibilité et spécificité des tests salivaires sont respectivement de 98% et de 100%. Les auteurs concluent que les prélèvements salivaires représentent pour la confirmation biologique par dosage des IgM une alternative aux prélèvements sanguins à condition d'être réalisés 7 à 42 jours après le début de la maladie et d'être acheminés rapidement au laboratoire.

La volonté d'inclure le génotypage des souches dans les systèmes de surveillance a amené à développer les techniques de biologie moléculaire à partir des prélèvements salivaires. A l'occasion d'une épidémie de rubéole au Pérou, le CDC a comparé les performances de la détection virale par RT-PCR à partir d'un prélèvement salivaire (oral fluid) à celle de la détection des IgM à partir d'un prélèvement salivaire ou d'un prélèvement de sérum [11]. La comparaison est effectuée par des prélèvements appariés réalisés dans les 4 jours suivant l'apparition de l'éruption. Dans les 4 jours suivant le début de l'éruption, les IgM sériques sont plus performants que les IgM salivaires pour la confirmation du diagnostic de rubéole. La RT-PCR confirme plus de cas de rubéole que les IgM sériques dans les 2 jours suivant le début de l'éruption. Les 2 méthodes ont une performance équivalente pour la confirmation des cas les 3^e et 4^e jours après l'éruption. Toutefois, de rares cas sont confirmés par les IgM et pas par la RT-PCR, y compris dans les 2 premiers jours de l'éruption. La meilleure stratégie est celle qui combine RT-PCR et sérologie (fig 2).

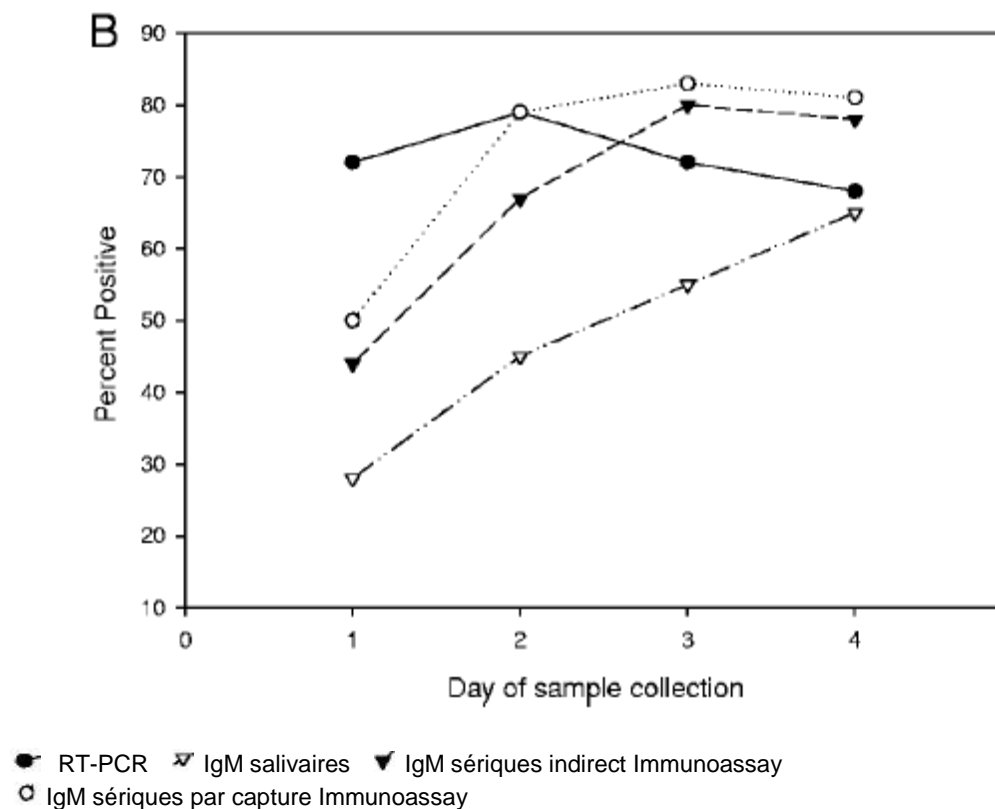


Fig. 2 Taux de positivité des différents tests en fonction de la date de prélèvement [11]

Depuis 1994, pour la surveillance de la rubéole au Royaume-Uni, une confirmation du diagnostic par la pratique d'un test salivaire est officiellement recommandée [12]. Lors de la notification d'un cas, un kit salivaire est adressé immédiatement au médecin déclarant ou directement à la famille. Le prélèvement est adressé par voie postale au centre de référence des infections virales du Health Protection Agency Centre for Infections. Le laboratoire réalise des titrages d'anticorps (éventuellement complétés par une détermination de l'avidité des anticorps) et éventuellement une PCR.

À partir des données de 1995 à 2003 et en prenant en compte les IgM salivaires, les auteurs ont pu évaluer la pertinence de la définition clinique de la rubéole utilisée au Royaume-Uni (éruption maculo-papuleuse, fièvre et adénopathies) : la sensibilité de la définition clinique est de 51 % (48,9 % ; 54 %) et la spécificité de 55 % (53,7 %-55,6 %).

Durant la période de surveillance renforcée de 1999 à 2008, la proportion de cas confirmés de rubéole pour lesquels un test salivaire a été utilisé a augmenté passant de 39 % à 49 %. Sur cette période 13 952 cas de suspicion de rubéole ont été notifiés. Un test salivaire a été utilisé pour 84 % des patients et le diagnostic de rubéole confirmé dans seulement 143 cas soit 1 %. L'introduction des tests salivaires a entraîné une augmentation de l'incidence des cas de rubéole confirmée de 0,50 à 0,77 par million d'habitants. Les auteurs concluent à la nécessité d'une confirmation biologique de la rubéole et à la bonne acceptabilité des tests salivaires qui représentent un outil pertinent de surveillance de la rubéole pour la confirmation de l'élimination dans le cadre du programme OMS.

Les tests salivaires sont désormais utilisés au Royaume-Uni pour la surveillance (outre de la rougeole) de la rubéole, des oreillons et de la varicelle [13].

L'utilité des tests salivaires pour la nécessaire surveillance de la circulation des souches par génotypage a été reconnue par l'OMS dès 2002 [14]. Par ailleurs, le CDC et l'OMS [15-16] estiment que les prélèvements salivaires ainsi que l'utilisation de sang séché recueilli sur buvard pour la détection des IgM et de l'ARN viral représentent des moyens alternatifs de surveillance de la rubéole. Pour l'OMS, la détection des IgM sériques reste le gold standard pour la confirmation biologique dans le cadre de la surveillance de la rubéole. Toutefois, l'utilisation de prélèvements salivaires ou de sang séché reste une alternative valable, particulièrement dans les circonstances où existent des problèmes de transport des prélèvements et de maintien de la chaîne du froid ou lorsqu'il existe un refus de pratiquer les prélèvements veineux [16].

Au total, la confirmation biologique de rubéole peut être apportée par trois types de prélèvements.

Type de prélèvement	Examens réalisables	Avantages	Inconvénients
Sérum	IgG/ IgM Avidité des IgG	Gold standard Avidité (confirmation si IgM+) 0 à 2 mois après éruption	Acceptabilité (prise de sang, déplacement au laboratoire) PCR trop peu sensible (pas de génotypage)
Salive	PCR IgG/IgM Avidité des IgG ? Salive sur papier buvard : à évaluer	Acceptabilité PCR jusqu'à 5 jours Génotypage Avidité à évaluer	Sensibilité IgM < sérum Sensibilité des IgM faible à J1 - J2
Sang sur papier buvard	IgG/IgM Avidité à développer	Avidité 0 à 2 mois après l'éruption Facilité de prélèvement et de transport	Acceptabilité ? PCR trop peu sensible (pas de génotypage)

- **Les arguments en faveur de la mise en place d'une DO**

La CNV a fait l'objet de demandes récurrentes de la part du Bureau régional Europe de l'OMS et de la CRV pour la mise en place d'une surveillance active de la rubéole en population générale en France qui est engagée dans l'objectif d'élimination de la rubéole en Europe. Un tel objectif rend nécessaire une surveillance de la maladie en population générale et la France s'est engagée à mettre en place cette surveillance. L'OMS a attiré à plusieurs reprises l'attention des autorités de santé françaises sur le non-respect de cet engagement. Les arguments pour ne pas le faire ont été l'existence d'un système performant de surveillance des infections rubéoleuses pendant la grossesse dont l'élimination représente l'objectif essentiel du programme de vaccination contre la rubéole. La persistance de ces cas permettait d'affirmer la persistance d'une transmission endémique du virus de la rubéole et l'absence de nécessité d'être en capacité de prouver son élimination. En outre, et par référence aux suites de la mise en place de la DO rougeole, des craintes étaient émises quant à la faible adhésion du corps médical pour une DO vis-à-vis d'une maladie bénigne en population générale et qui, de surcroît, du fait du caractère peu spécifique de sa symptomatologie nécessiterait une confirmation biologique.

Outre la position relativement isolée de la France au sein de l'Europe sur cette question, d'autres éléments plaident en faveur de la mise en place d'une DO :

- Le nombre très faible de cas observés par les cliniciens, les taux de couverture vaccinale (vis-à-vis d'une maladie bien moins contagieuse que la rougeole avec un vaccin de plus grande efficacité) et les taux de séroprévalence laissent à penser que la situation française est proche de l'élimination. Dès lors, la charge de travail liée à la DO devrait être limitée. En situation d'élimination, chaque état doit être en mesure de prouver que l'absence de cas notifié n'est pas liée à une défaillance de son système de surveillance.
- L'expérience anglaise laisse à penser que le système de surveillance peut s'appuyer (pour la confirmation des cas) sur les prélèvements salivaires, technique non invasive qui ne devrait pas poser de problème d'acceptabilité. Cette technique est déjà utilisée en France pour la surveillance de la rougeole. Il ressort également de l'expérience anglaise que les prélèvements pourraient être pratiqués directement par les patients ou leur famille. Cette mise en place pourrait être aussi l'opportunité d'évaluer la faisabilité et l'intérêt d'une autre technique peu invasive reposant sur le prélèvement de sang capillaire recueilli sur buvard.
- Les données épidémiologiques disponibles montrent qu'il existe, en matière de couverture vaccinale des disparités régionales et populationnelles. De ce fait, la survenue de bouffées épidémiques localisées ne peut être exclue. La DO devrait permettre de repérer ces cas groupés et la mise en place de campagnes de vaccination de rattrapage dans les populations concernées.
- La couverture vaccinale plus élevée chez les femmes que chez les hommes, confirmée par les différences de taux de séronégativité entre les 2 sexes, ne permettra pas de garantir l'absence de risque de circulation du virus chez les hommes, sur la seule base de l'absence de détection d'infections rubéoleuses durant la grossesse
- La mise en place de la DO devrait permettre de pérenniser et d'améliorer la surveillance des infections rubéoleuses pendant la grossesse et d'améliorer la surveillance de la rubéole congénitale, en permettant notamment la prise en compte des cas de rubéole congénitale malformative diagnostiqués après la naissance.

3. Modalités proposées pour la déclaration obligatoire (DO) de la rubéole

Il s'agit de la mise en place d'un système de surveillance consistant en une collecte systématique et continue d'informations sanitaires, une validation de ces données, une analyse et une rétro-information.

Le dispositif de DO doit tenir compte des objectifs de la surveillance, à savoir identifier les éventuels cas groupés de rubéole en population générale, témoignant d'une circulation localisée du virus. A partir des informations générées, des actions de promotion de la vaccination pourront être menées dans l'optique de la prévention des rubéoles materno-fœtales. La mise à DO de la rubéole conduira notamment à une évolution du réseau Renarub vers l'investigation des infections materno-fœtales complémentaire à la DO. Le but ultime est l'élimination de la rubéole.

Compte tenu de l'excellente efficacité du vaccin, **cette déclaration serait ciblée sur la confirmation du diagnostic de rubéole chez des personnes non correctement vaccinées ou sans preuve d'immunité antérieure.** La confirmation pourrait être biologique ou par un lien avec un cas confirmé biologiquement.

Définitions de cas

1. En population générale

Toute personne (à l'exclusion des femmes enceintes) n'ayant reçu aucune dose de vaccin contenant la valence rubéole ou ayant un statut vaccinal inconnu, qui présente une éruption maculo-papuleuse avec ou sans fièvre **ET** cliniquement, au moins l'un de ces symptômes :

- adénopathies cervicales, sous occipitales ou rétro-auriculaires
- arthralgie
- arthrite

ET sur le plan biologique, une recherche virale positive par PCR ou un dosage d'IgM positif dans le liquide salivaire ou le sérum **OU** qui a été en contact avec un cas de rubéole confirmé dans les 12 jours à 23 jours précédant l'éruption.

2. Chez la femme enceinte

Toute femme en cours de grossesse ayant reçu moins de 2 doses de vaccin contenant la valence rubéole, qui présente une éruption maculo-papuleuse avec ou sans fièvre,

ET une recherche d'IgM positive sur des prélèvements sanguins.

OU

toute femme en cours de grossesse qui présente une séroconversion pour la rubéole entre la 12^e et la 20^e semaine d'aménorrhée.

3. Syndrome de rubéole congénitale (SRC)

- Chez le nourrisson (de moins de 1 an) : surdité neurosensorielle et/ou anomalies oculaires (cataracte, microphthalmie, glaucome, rétinopathie pigmentaire, chorioretinite) et/ou microcéphalie, et ou anomalies cardiovasculaires (rétrécissement pulmonaire, persistance du canal artériel ou communication interventriculaire).
- En période néonatale : les mêmes manifestations et/ou méningoencéphalite, pneumonie interstitielle, hépatite, hépatosplénomégalie, purpura, retard de croissance

ET sur le plan biologique,

- détection du virus dans les urines, les sécrétions pharyngées, le liquide cébrospinal (LCS) ou le cristallin
OU
- présence d'IgM dans le sérum.

Identification et déclaration des cas

Les cas sont identifiés par les cliniciens, et les DO complétées sur un document spécifique pour chacune des situations précédemment décrites. Tout cas de rubéole résidant, même provisoirement, sur le territoire français devra être notifié à l'autorité sanitaire (ARS du lieu d'exercice du clinicien). Pour ce qui est des cas en population générale, l'ARS devra alors envoyer systématiquement un kit de prélèvement salivaire pour confirmer le cas, soit au médecin déclarant soit au cas lui-même (ou à sa famille). La mise à disposition de kits salivaires dans les services d'urgences pédiatriques est souhaitable. Cette mise à disposition nécessitera une information préalable des ARS et des médecins déclarants.

La transmission des données de l'ARS à Santé publique France, comme la conservation des éléments relatifs aux DO, correspondront aux modalités en place pour les autres maladies à déclaration obligatoire (MDO).

Données recueillies

1) *Fiches de DO*

Données concernant le malade permettant d'établir un code d'anonymat irréversible de la fiche et de caractériser les populations concernées.

Données concernant la maladie : signes cliniques, date de début d'éruption, source possible de contamination.

Résultats de confirmation biologique (IgM, IgG, avidité des IgG).

Statut vaccinal.

Pour les femmes enceintes : résultats d'immunité antérieurs éventuels, date présumée de l'infection.

Pour les nouveau-nés ou les nourrissons de moins de 1 an : signes de SRC si diagnostic suspecté.

2) *Investigations complémentaires des infections maternelles et congénitales*

Un questionnaire spécifique type « Renarub-Clinicien » sera adressé au déclarant. Il recueillera l'ensemble des tests de dépistage et de diagnostics réalisés pendant la grossesse, les résultats permettant de dater l'infection (avidité des IgG), l'évolution des grossesses, les signes cliniques présents à la naissance ou les résultats anatomo-pathologiques en cas d'interruption de grossesse. Ce questionnaire sera nominatif et permettra de recueillir ces données complémentaires auprès de différents partenaires (CNR, centres de diagnostic prénatal, maternités, consultations ORL/ophtalmo...)

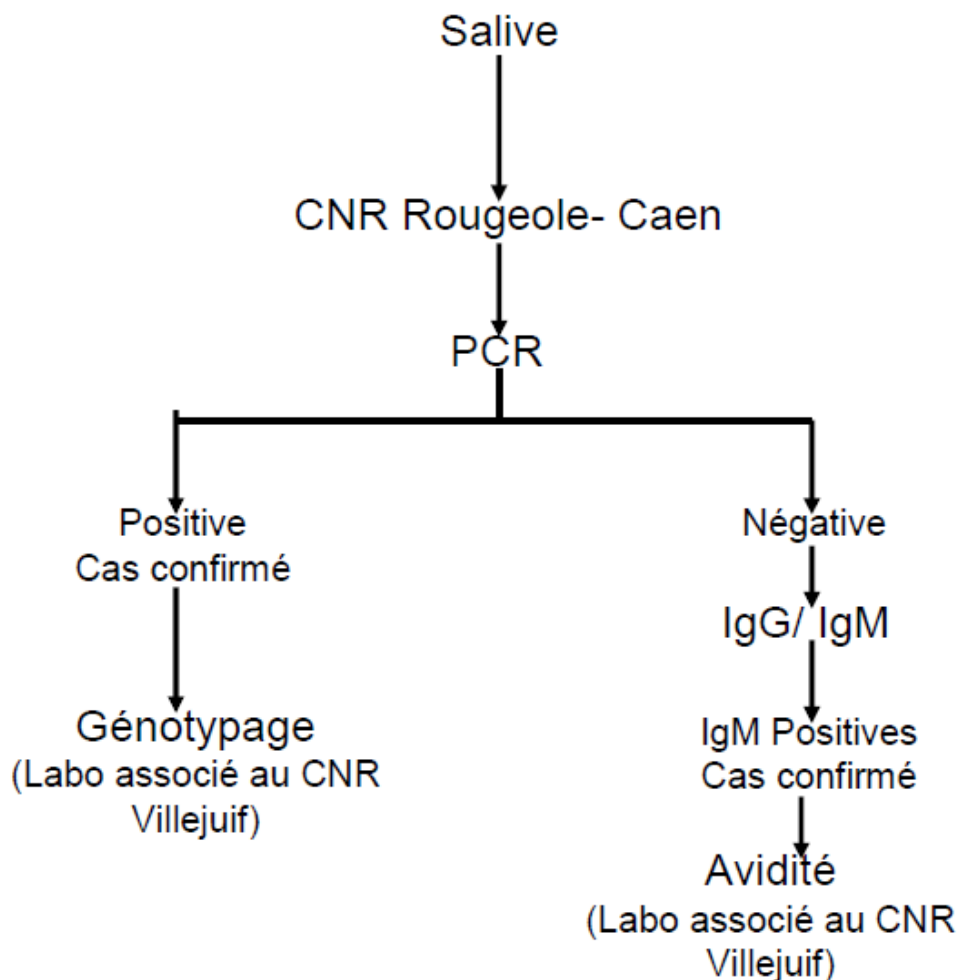
La surveillance par le réseau Renarub sera maintenue lors de la première année de mise en place de la DO

3) *Saisie des données et analyses*

Après validation des fiches par un médecin épidémiologiste de Santé publique France, les fiches sont saisies dans une base de données nationale et détruites dans un délai maximum de 3 ans. La surveillance épidémiologique est un dispositif de veille continu et pérenne. Les données de surveillance anonymisées informatisées sont conservées puis archivées sans limite dans le temps dans des conditions garantissant leur intégrité et leur confidentialité pour permettre toute étude rétrospective jugée utile.

L'analyse sera effectuée au fur et à mesure de la réception des données pour détecter une éventuelle épidémie et des bilans annuels seront réalisés.

4) *Procédure de validation biologique*



Les modalités de la procédure de mise en œuvre de la DO sont présentées à titre indicatif. Elles devront faire l'objet, après que le principe de la DO aura été validé, d'une concertation entre les différents acteurs, organisée par Santé publique France afin d'en arrêter les modalités opérationnelles détaillées.

Références bibliographiques

- 1- Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. *Lancet* 2015; 385: 2297–307.
- 2- Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. Mars 2016.
http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf
- 3- Couverture vaccinale rubéole : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Rougeole-rubeole-oreillons>
- 4- Antona D, Gallian P, Gimeno L, Fonteneau L, Jacquot C, Morel P, Lévy-Bruhl D. Enquête de séroprévalence rougeole-rubéole chez les donateurs de sang, France, 2013. *JNI* 2015, Nancy, poster PADS01-07.
<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI15/posters/2015-poster-JNI-PADS01-07.pdf>
- 5- Centers for Disease Control and Prevention. Rubella and congenital rubella syndrome control and elimination—global progress, 2000–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62: 983–86.
- 6- Global Vaccine Action Plan. Decade of vaccine collaboration. *Vaccine* 2013; 31 (suppl 2): B5–31.
- 7- World Health Organization Vaccine Assessment and Monitoring team DoVaB. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine preventable diseases. Geneva: The Organization; 2003
- 8- Manikkavasagan G, Bukasa A, Brown KE, Cohen BJ, Ramsay ME. Oral Fluid Testing during 10 Years of Rubella Elimination, England and Wales. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1532-7
- 9- Brown DWG, Ramsay MEB, Richards AF, Miller E. Salivary diagnosis of measles: a study of notified cases in the United Kingdom, 1991-3. *Br Med J* 1994; 308:1015-7.
- 10- Ramsay ME, Brugha R, Brown DWG, Cohen BJ, Miller E. Salivary diagnosis of rubella : a study of notified cases in the United Kingdom, 1991-4. *Epidemiol Infect.* 1998 ; 120 : 315-319
- 11- Abernathy E, Cabezas C, Sun H, Zheng Q, Chen MH, Castillo-Solorzano C, & al. Confirmation of Rubella within 4 Days of Rash Onset: Comparison of Rubella Virus RNA Detection in Oral Fluid with Immunoglobulin M Detection in Serum or Oral Fluid. *J Clin Microbiol* 2009 ; 47 :182–188
- 12- Manikkavasagan G, Bukasa A, Brown KE, Cohen BJ, and Ramsay ME. Oral Fluid Testing during 10 Years of Rubella Elimination, England and Wales. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1532-8
- 13- Maple PAC. Application of Oral Fluid Assays in Support of Mumps, Rubella and Varicella Control Programs. *Vaccines* 2015 ; 3 : 988-1003
- 14- Jin L, Vyse A, Brown DWG. The role of RT-PCR assay of oral fluid for diagnosis and surveillance of measles, mumps and rubella. *Bulletin of the World Health Organization* 2002, 80 : 76- 7
- 15- Rota PA, Brown KE, Hübschen JM , Muller CP Icenogle J, Chen MH, & al. Improving Global Virologic Surveillance for Measles and Rubella. *J Infect Dis* 2011;204:S506–S513
- 16- WHO. Recommendations from an Ad Hoc Meeting of the WHO Measles and Rubella Laboratory Network (LabNet) on Use of Alternative Diagnostic Samples for Measles and Rubella Surveillance. *MMWR* 2008 ; 57 : 657-60

Annexe : Lettre de la directrice du Bureau Régional Europe de l'OMS



WORLD HEALTH ORGANIZATION
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
WELTGESUNDHEITSORGANISATION
ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

REGIONAL OFFICE FOR EUROPE
BUREAU RÉGIONAL DE L'EUROPE
REGIONALBÜRO FÜR EUROPA
ЕВРОПЕЙСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ БЮРО

Head office:
UN City, Marmorvej 51,
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark
Tel.: +45 45 33 70 00; Fax: +45 45 33 70 01
Email: contact@euro.who.int
Website: <http://www.euro.who.int>

Our reference:
Notre référence:
Unser Zeichen:
См. наш номер:

Your reference:
Votre référence:
Ihr Zeichen:
На Ваш номер:

Date : 11 mars 2016

Madame Marisol Touraine
Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des
Droits des femmes
Ministère des Affaires sociales et de la Santé
14, avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP
France

Madame la Ministre,

Situation en matière d'élimination de la rougeole et de la rubéole en France, 2012-2014

J'ai l'honneur de vous présenter un bilan de la situation en matière d'élimination de la rougeole et de la rubéole établi par la Commission régionale européenne de vérification de l'élimination de la rougeole et de la rubéole (CRV). Lors de sa quatrième réunion, qui s'est tenue du 26 au 29 octobre 2015, la CRV a passé en revue les rapports de situation annuels et les documents connexes communiqués par les Comités nationaux de vérification pour 2014 afin de déterminer si l'interruption de la transmission endémique du virus de la rougeole et/ou de la rubéole a pu être réalisée à l'échelon des différents pays et, en conséquence, d'évaluer les progrès accomplis en vue d'éliminer ces deux maladies dans la Région européenne de l'OMS.

La CRV est arrivée à la conclusion que 32 États membres de la Région européenne de l'OMS ont pu interrompre la transmission endémique de la rougeole et/ou de la rubéole en 2014. Vingt et un d'entre eux y sont parvenus pour la rougeole, et 20 pour la rubéole au cours de la période 2012-2014. La CRV est dès lors en mesure de vérifier l'élimination de la rougeole et/ou de la rubéole dans ces pays.

Sur la base des informations fournies par le Comité national de vérification (CNV), la CRV a conclu que la transmission endémique de la rougeole et de la rubéole s'est poursuivie en France en 2014.

La CRV reconnaît et apprécie l'ensemble des activités mises en œuvre par le système de santé publique et le CNV en vue de relever les défis et d'attester de l'état de la transmission. L'organisation d'une réunion avec les collègues en France en 2015 a permis dans une large mesure de mieux comprendre la situation. La CRV félicite en outre la France pour la qualité de la surveillance du syndrome de rubéole congénitale, pour l'inclusion de la population adulte dans la vaccination ROR, et pour ses efforts en vue de préconiser et de promouvoir la vaccination. Elle croit fermement que pour parvenir à l'élimination, une attention prioritaire doit être accordée à l'amélioration de la surveillance de la rougeole moyennant l'intégration de données de laboratoire de haute qualité, et à l'augmentation de la couverture vaccinale systématique, notamment pour la deuxième dose des vaccins à valence rougeole et rubéole. Il importe également de mieux documenter les activités à cet effet. Comme mentionné les années précédentes, si la CRV comprend la position du CNV et des autorités de santé publique eu égard à la surveillance de la rubéole, elle souligne cependant que l'évaluation de la situation en matière d'élimination de cette maladie ne sera pas possible tant que les mécanismes de surveillance

UN City, Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen Ø
Denmark

Tel.: +45 45 33 70 00
Fax: +45 45 33 70 01

Email: contact@euro.who.int
Website: <http://www.euro.who.int>

recommandés ne seront pas établis à l'échelle nationale. La CRV appréciera tout effort supplémentaire entrepris par le CNV et le système de santé publique afin d'atteindre ces objectifs, conformément aux documents d'orientation de l'OMS aux niveaux mondial et régional, et aux résolutions du Bureau régional de l'OMS pour l'Europe relatives à l'élimination de la rougeole et de la rubéole. Pour de plus amples informations, veuillez consulter les pièces jointes en annexe.

Les progrès accomplis à cet égard continueront de faire l'objet d'une évaluation annuelle. Conformément au cadre de vérification régionale, la vérification de l'élimination des deux maladies dans la Région ne sera possible que lorsque tous les 53 États membres auront attesté de l'interruption de la transmission endémique de la rougeole et/ou de la rubéole pendant au moins 36 mois consécutifs.


Le Bureau régional a l'intention de publier et de promouvoir les conclusions de l'évaluation de la CRV, en commençant par un communiqué de presse prévu pour le 31 mars 2016. À cet égard, je vous prie de bien vouloir faire parvenir tout commentaire au secrétariat au plus tard le 21 mars 2016.

Je me permets également de vous informer que la Semaine européenne de la vaccination aura lieu cette année du 24 au 30 avril. Comme précédemment annoncé à votre point focal pour cet événement, le Bureau régional utilisera la Semaine européenne de la vaccination pour reconnaître les efforts déployés par les États membres en vue d'éliminer la rougeole et la rubéole, en soulignant les progrès réalisés à cet égard, ainsi que la nécessité constante de recenser et de combler les dernières lacunes en matière de vaccination. Je vous exhorte à profiter autant que possible de cette initiative en y apportant votre collaboration personnelle, et en assurant la participation active de votre pays. Le Bureau régional se réjouit à la perspective de coopérer étroitement avec vous et avec le point focal de votre pays pour la Semaine européenne de la vaccination au cours des semaines à venir afin de soutenir cet événement.

Si vous avez des questions, n'hésitez pas à contacter le docteur Patrick O'Connor (oconnorp@who.int), ou l'un des autres conseillers techniques du programme Maladies évitables par vaccin et vaccination (vaccine@euro.who.int).

Je vous adresse mes meilleurs vœux et l'assurance du dévouement indéfectible de l'OMS à l'égard de l'élimination de la rougeole et de la rubéole.

Je vous prie d'agréer, Madame la Ministre, l'expression de ma plus haute considération.



Dr Zsuzsanna Jakab
Directrice régionale

P. J. :

Situation en matière d'élimination de la rougeole et de la rubéole en France pour 2014 et 2012-2014
Conclusions de la CRV concernant la situation en matière d'élimination de la rougeole et de la rubéole dans l'ensemble des États membres pour 2014 et 2012-2014
Quatrième réunion de la Commission régionale de vérification de l'élimination de la rougeole et de la rubéole (26-29 octobre 2015) : conclusions et recommandations

Copies pour information :

Professeur Benoît Vallet, Directeur général de la santé, Ministère des Affaires sociales et de la Santé, 14, avenue Duquesne, 75350 Paris 07 SP, France
Madame Emmanuelle Jouy, Chargée de mission au Bureau Internationale Santé et protection sociale, Ministère des Affaires sociales et de la Santé, 14, avenue Duquesne, 75350 Paris 07 SP, France
Son Excellence Madame Elisabeth Laurin, Ambassadeur, Mission permanente de la France auprès de l'Office