

Centre National de Référence VIRUS DE LA ROUGEOLE VIRUS DES OREILLONS VIRUS DE LA RUBÉOLE

Plan 2017 - 2022

Julia DINA, Astrid VABRET, Christelle VAULOUP-FELLOUS

1 LABORATOIRE COORDINATEUR

ex. CNR Virus de la Rougeole et paramyxoviridae respiratoires



Laboratoire de Virologie
CHU de CAEN

ROUGEOLE / OREILLONS`

Responsable : Astrid VABRET



Co-responsable : Julia DINA



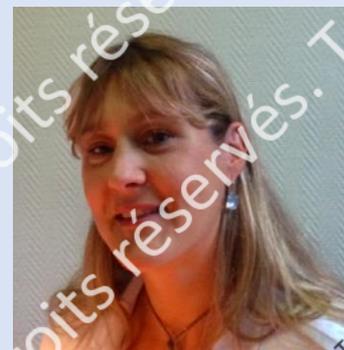
1 LABORATOIRE associé

ex. CNR virus de la rubéole

Laboratoire de Virologie
Hôpital Paul Brousse
AP-HP

RUBÉOLE`

Responsable : Christelle VAULOUP-FELLOUS



POURQUOI R.O.R ?

- Rougeole : gravité liées aux complications respiratoires et neurologiques, $R_0 > 15$
- Oreillons : gravité liées aux complications
- Rubéole : gravité liée à la potentielle transmission materno-fœtale

1 vaccin disponible, trivalent : MMR / ROR

Plan d'élimination de la rougeole et la rubéole zone OMS Europe, objectifs (2015 puis 2020 ?)

- Couverture vaccinale de 95% à l'âge de 2 ans
- Incidence annuelle $< 0,1$ cas / 100 000 habitants

Pour le CNR : contraintes d'accréditations OMS (contrôles qualités, délais de rendus, transferts de données, etc)

Participation du CNR au rapport annuel d'élimination de la rougeole et de la rubéole (SPF/DGS)

- Rougeole : DO
- Rubéole : actuellement pas de surveillance en population générale :
mise en place DO prévue

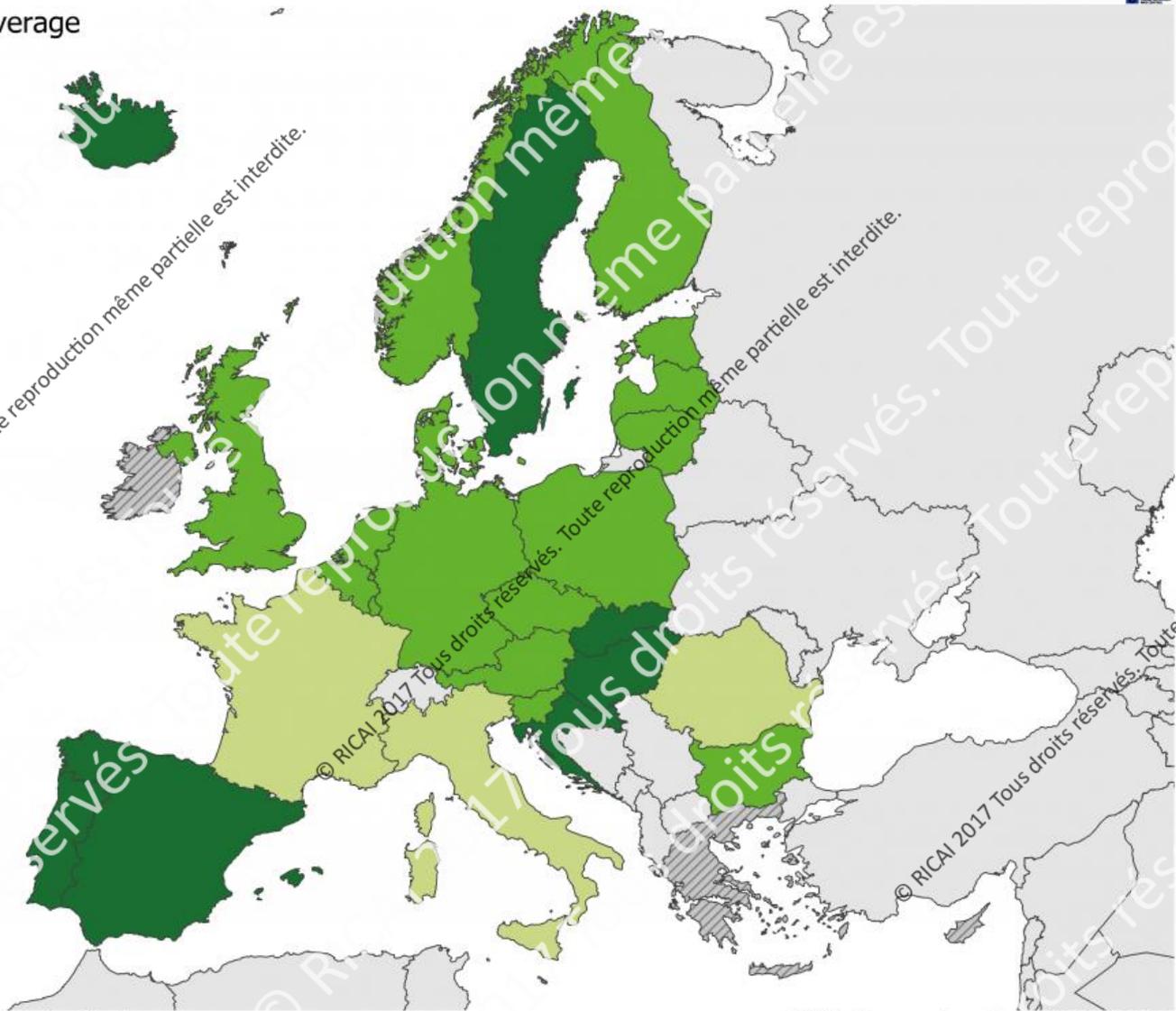
Evolution de la surveillance et du calendrier vaccinal

- **1970 : Vaccination Rubéole** (cible : adolescentes)
- **1976 : Mise en place de la surveillance des infections rubéoleuses en cours de grossesse** (réseau Renarub)
- **1986 : Vaccination ROR**
- 1986 : Surveillance de la rougeole par réseau généralistes (Réseau Sentinelles, Inserm)
- **1992 : Dépistage anténatal obligatoire des IgG rubéoleuses**
- 1996-97 : Introduction de la seconde dose (**rattrapage**) ROR à 11-13 ans puis abaissée à 3-6 ans
- **2005 : Plan national d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale**
 - DO rougeole mais pas de surveillance de la rubéole en population générale,
 - ROR1 : 12 mois; ROR2 : 13 à 24 mois
 - Rattrapage: 2 doses pour toute personne née ≥ 1980
 - Vaccination contre la rubéole de toute femme en âge de procréer non immunisée
- 2013 : ROR1 à 12 mois et ROR2 à 16-18 mois
- **2018 : Obligation vaccinale pour les nourrissons**

Measles containing vaccine coverage second dose*, 2015–2016

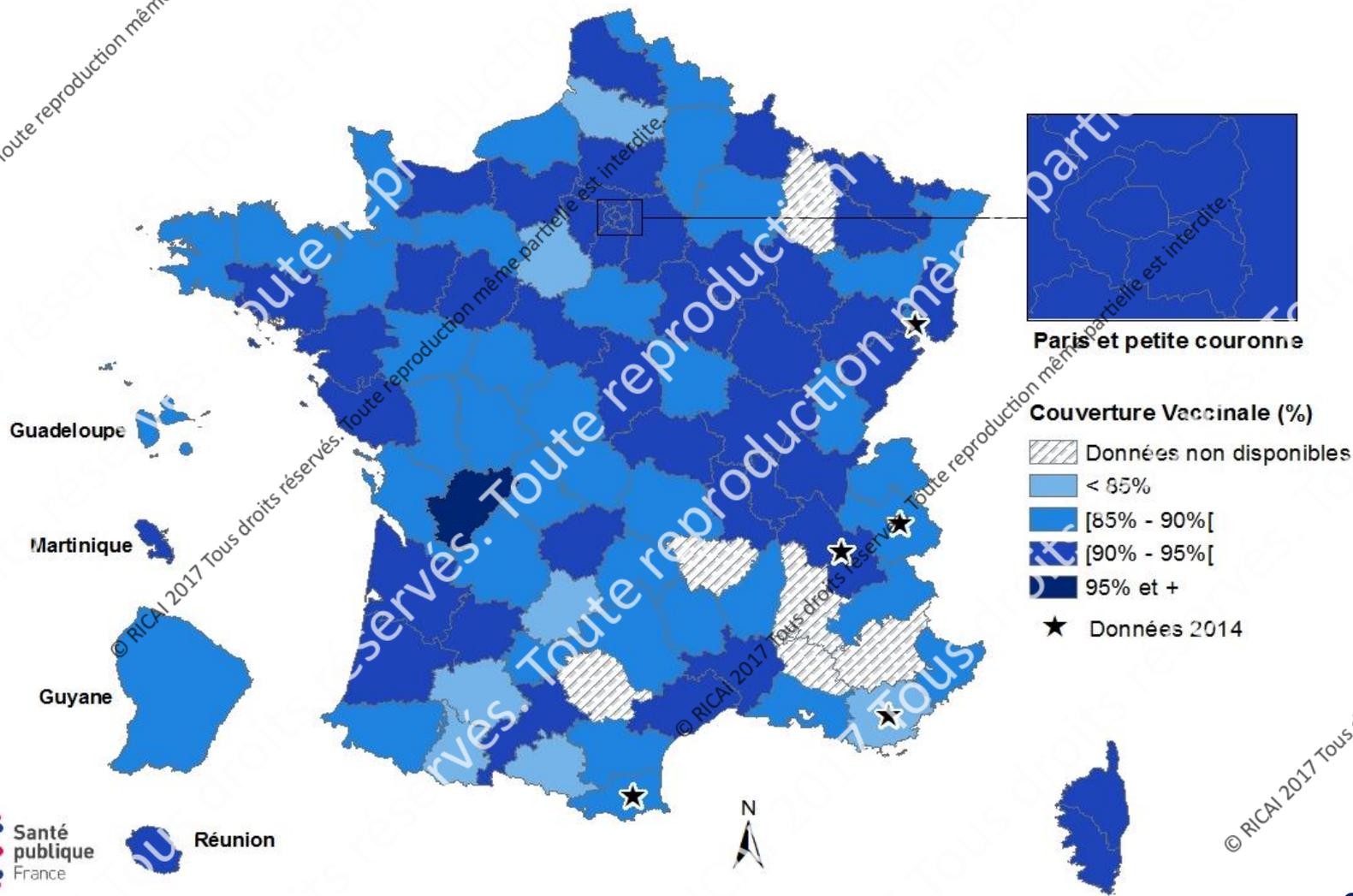
- 0–84%
- 85–94%
- 95–99%
- No data
- Not included

- Luxembourg
- Malta



*WHO, reported estimates

Couverture vaccinale ROR (1 dose), âge 24 mois, par département, 2015 (données 2014 pour 5 départements)



Objectifs plan :
CV 24 mois \geq 95% pour D1 et \geq 80% pour D2
CV à 6 ans \geq 90% pour D2

La France reste un pays endémique pour la rougeole en 2017

Measles notification rate per million population by country, 1 Nov 2016 - 31 Oct 2017 EU/EEA countries

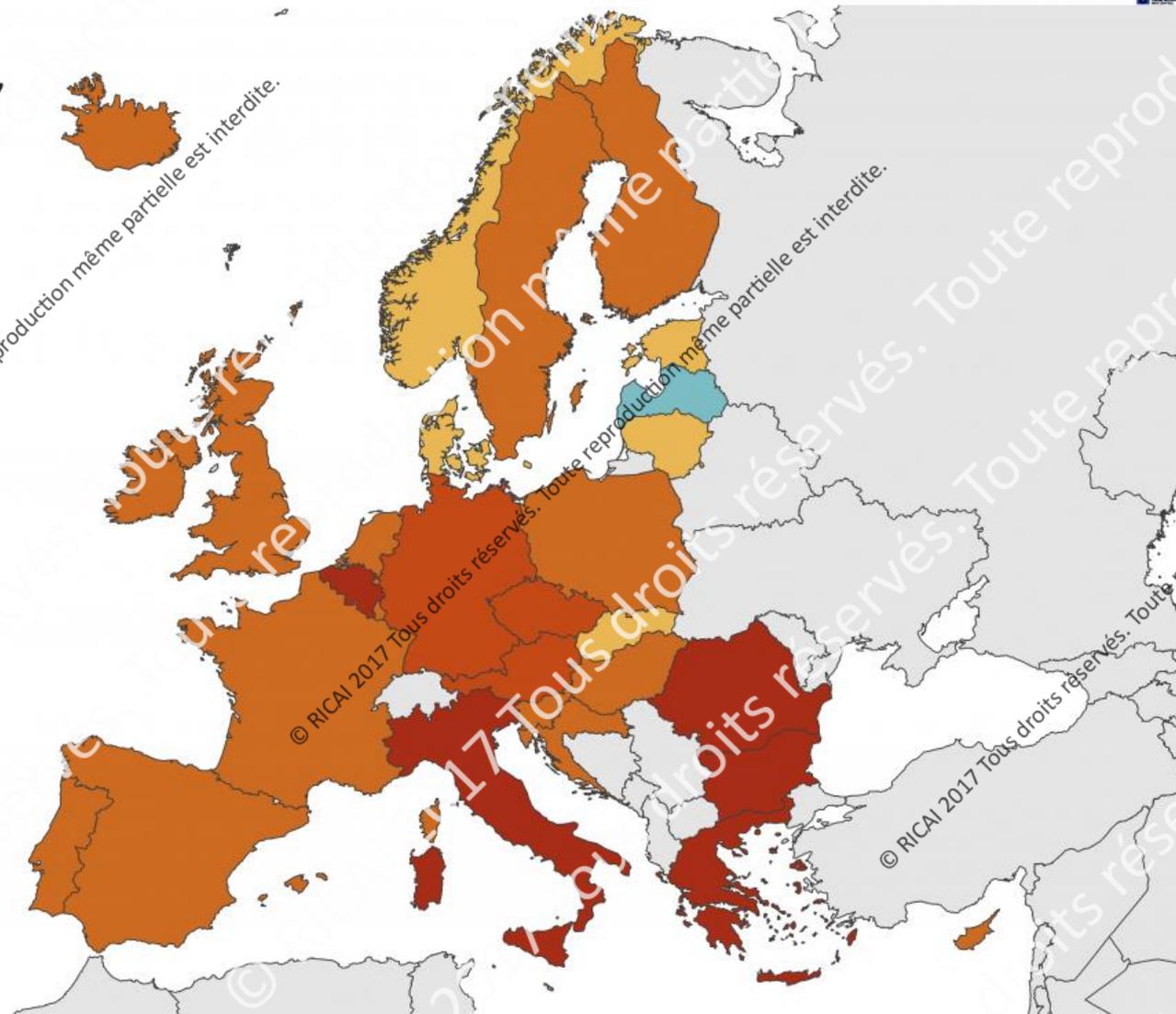


Measles cases per million reported during November 2016–October 2017

- 0
- 0.01–0.99
- 1.00–9.99
- 10.00–19.99
- ≥20.00

Not included

- Luxembourg
- Malta



Rubella notification rate per million population by country, 1 November 2016 - 31 October 2017 EU/EEA countries :

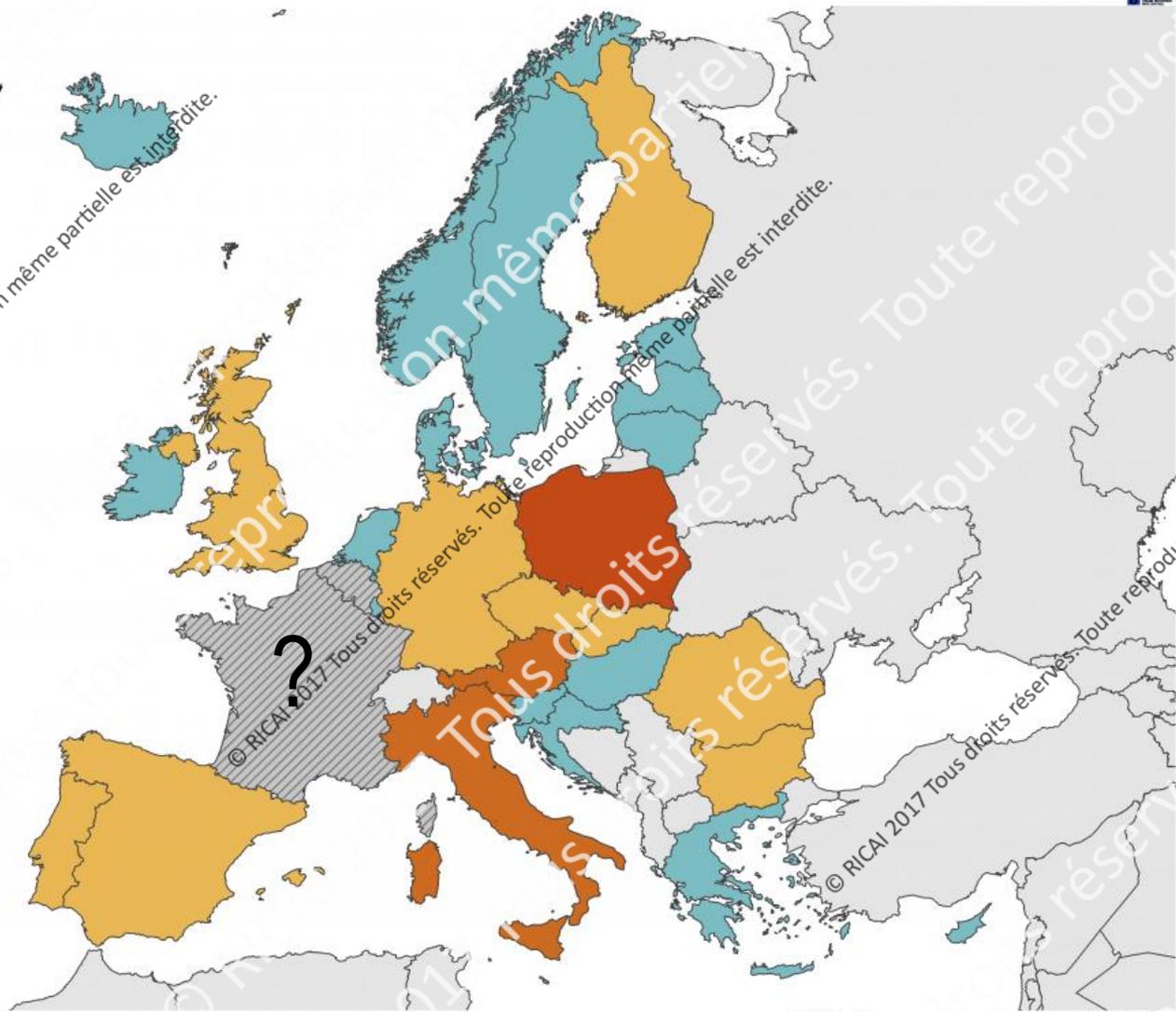


Rubella cases per million reported during November 2016–October 2017

- 0
- 0.01–0.99
- 1.00–9.99
- 10.00–19.99
- ≥20.00

- No data
- Not included

- Luxembourg
- Malta



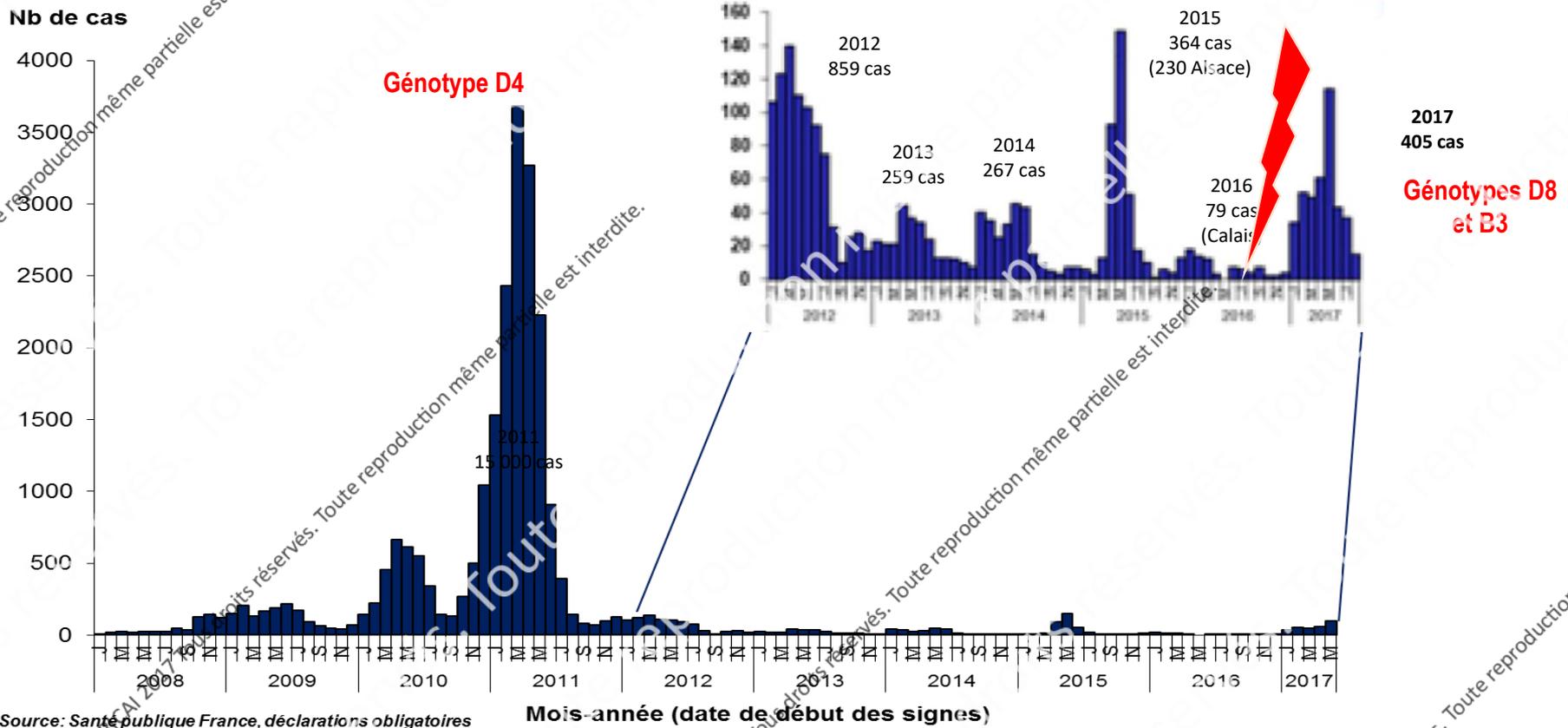
ROUGEOLE EN FRANCE FIN 2017

© RICAI 2017 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2017 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2017 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Cas de rougeole déclarés (DO) par mois, France, 1^{er} janvier 2008 – 31 mai 2017



CNR : diagnostic / confirmation / génotypage (base MeANS) / transferts données (SPF/ ARS) / conseils

Diagnostic essentiellement salivaire ++ (envois kits ORACOL + fiche de renseignement distribués par ARS) :
sérologies salivaires et biologie moléculaire

ROUGEOLE : OMS EUROPE PÉRIODE 01/11/2016 – 31/10/2017

Source ECDC 30 EU/EEA base TESSy

13 726 cas de rougeole déclarés

- Roumanie: 5600 cas -> en augmentation : 10 198 cas et 36 décès le 15 décembre 2017
- Italie : 4973 cas
- Allemagne : 952 cas
- Epidémie en cours en Grèce
- France : 449 cas (290 confirmés en laboratoire, génotypes B3 et D8) : 6,73 cas / million

Statut vaccinal :

87% non vaccinés

8% 1 dose

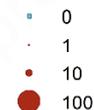
5% vaccinés 2 doses

MAIS 6% statut vaccinal incertain

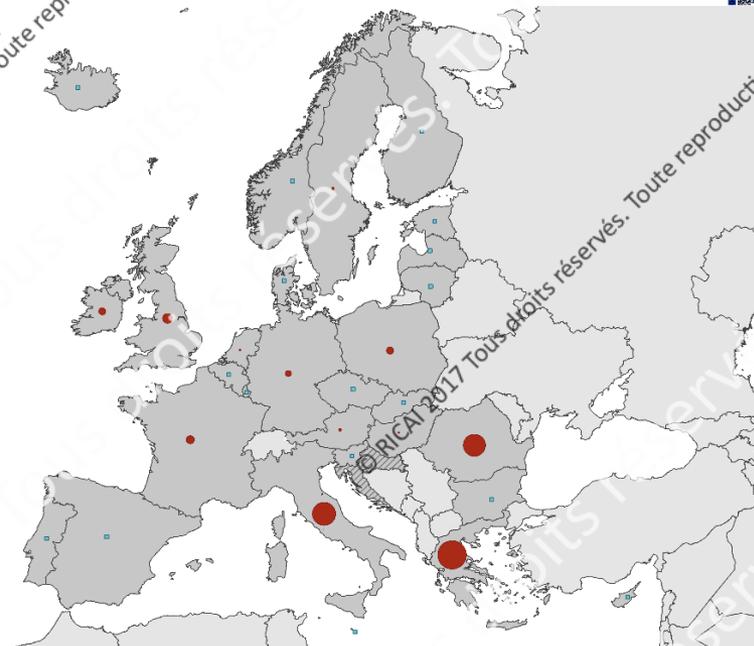
Distribution of measles cases by country, October 2017

(n = 13 726), EU/EEA countries

Number of measles cases reported during October 2017



No data
EU/EEA Members
Other countries



MISE EN PLACE DU RUBÉOLE

© RICAI 2017 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2017 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2017 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Population susceptible vis-à-vis de la rubéole

Enquête sérologique, donneurs de sang 18-32 ans, 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

Difficultés du diagnostic de rubéole

- Sensibilité/spécificité du diagnostic clinique ~ 50%
- Infection rare donc peu évoquée et mal reconnue
- Séroconversion / IgM positives \neq primo-infection !!
 - Vaccination
 - Stimulation polyclonale...

Surveillance des infections rubéoleuses maternofoetales (Renarub)

Laboratoires privés et publics réalisant
IgM ± PCR en France (135)

Taux de participation=88% en 2015

Rapport trimestriel
"0 cas"

Critères de notification

- Femmes enceintes, IgM+,
- Liquide amniotique : PCR+; Sang fœtal: IgM+
- Produit d'expulsion ou à la naissance : PCR+, IgM+

CNR (Villejuif)
Centre national de référence

Courrier clinicien &
information mère

Santé publique France (SpF)

Classification des cas

- Primo-infection maternelle /réinfection
- SRC

Analyse annuelle

Questionnaires
individuels

- Données démographiques, cliniques
- Statut vaccinal
- Résultats biologiques complémentaires
- Devenir de la grossesse
- Données cliniques et biologiques pour les nouveau-nés et les fœtus

Cliniciens en charge du cas :
Gynécologues, généralistes, pédiatres

Taux de réponse =96% en 2015

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	4
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

Source : données Renarub

Renarub

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">■ Système opérationnel depuis 1976■ Quasi-exhaustif car forte participation des biologistes et des cliniciens■ Données nominatives permettant le croisement des informations■ Suivi de l'incidence de la rubéole chez la femme enceinte■ Mesure le poids de l'infection congénitale par la description des issues de grossesses	<ul style="list-style-type: none">■ Surveillance volontaire nécessitant une mise à jour régulière de la liste des laboratoires publics et privés■ Pas de suivi des enfants nés infectés■ Faible incidence actuelle => > 80% des dossiers IgM positifs sont exclus■ Ne permet pas de certifier l'élimination de la rubéole car surveillance restreinte à un sous-groupe

Evolution du fonctionnement du réseau Renarub :

- Restructuration des laboratoires de biologie médicale en plateformes entraînant une diminution du recueil d'information
- diminution des ressources à la fois au niveau de Santé publique France et du CNR

➔ Perte d'efficacité du réseau

Principes de la mise à DO

❑ La DO concernera :

- En population générale => rubéoles **confirmées** chez des personnes non vaccinées ou sans preuve d'immunité antérieure : confirmation biologique (sérum ou salive) ou épidémiologique (lien avec un cas confirmé biologiquement)
- Chez les femmes enceintes => mêmes suivi et investigation qu'avec le réseau Renarub.

❑ La DO permettra, au-delà de la surveillance ciblée sur les femmes enceintes :

- d'identifier les cas sporadiques (sans prétendre à l'exhaustivité..) mais aussi les éventuels cas groupés de rubéole témoignant d'une circulation localisée du virus, non détectés actuellement.
- de répondre à l'engagement de la France en matière de certification de l'élimination de la rubéole.

❑ Nécessité d'une information préalable des ARS et des médecins et biologistes déclarants

- La couverture vaccinale élevée, la très bonne efficacité de la valence rubéole du vaccin et les critères très spécifiques de la DO rubéole proposés => probable nombre limité de notifications reçues par les ARS
- Niveau très élevé d'immunité des femmes en âge de procréer => infections rubéoleuses exceptionnelles

Confirmation biologique SERUM vs SALIVE

Serum

- = gold standard selon l'OMS
- Recherche des IgG et des IgM + **Avidité**
= permet de confirmer/infirmier une infection récente
- Prélèvement 0 à 2 mois après l'éruption
- **Acceptabilité**
- **Déplacement dans un LABM**
- **PCR trop peu sensible => pas de données de génotypage**

Salive

- **Acceptabilité**
- **PCR possible jusqu'à 5 jours après l'éruption => génotypage**
- **Sensibilité IgM salive vs IgM sérum: 63-81% (Outb vs Surv)**
- **Sensibilité IgM salive vs PCR: 19% (J1) – 44% (J2)**
- **VPP des IgM faible**
- **Pour PCR: transport 4°C +++**

Définitions de cas

POPULATION GENERALE

Définition différente de celles utilisées OMS/ ECDC car pas de DO sur critères cliniques uniquement (plus spécifique)

- 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 pour la rubéole 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 (cas *confirmé épidémiologiquement*).
- Toute personne chez qui une PCR est retrouvée positive pour la rubéole même en l'absence de signes cliniques

INFECTION MATERNO-FŒTALE

- Toute **femme** enceinte ayant reçu moins de 2 doses de vaccin rubéole, qui présente une éruption maculo-papuleuse avec ou sans fièvre, **ET** une recherche d'IgM ou une PCR positive sur des prélèvements sanguins.
- **OU** Toute femme enceinte qui présente une séroconversion pour la rubéole
- **OU** Toute femme enceinte qui présente une ascension des IgG dans le contexte d'un contact avec un cas confirmé
-
- **Fœtus** pour lequel le virus de la rubéole est retrouvé dans 1 prélèvement (liq amniotique, sang fœtal, produit d'expulsion)

INFECTION CONGENTALE

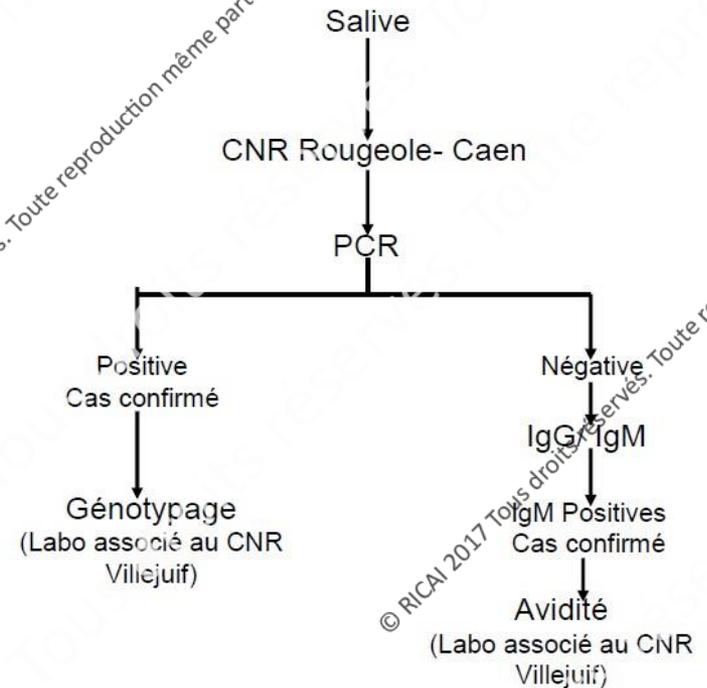
- **En période néonatale** : surdité neurosensorielle et/ou anomalies oculaires et/ou microcéphalie, et/ou anomalies cardiovasculaires et/ou méningoencéphalite, pneumonie interstitielle, hépatite, hépatosplénomégalie, purpura, retard de croissance
- **Nourrisson de moins d'un an** : surdité neurosensorielle et/ou anomalies oculaires et/ou microcéphalie, et ou anomalies cardiovasculaires (
- **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

Confirmation biologique des cas

- Prélèvement sérologique pratiqué en laboratoire de ville ou à l'hôpital: enregistrement du résultat positif sur la DO, investigation complémentaire éventuelle en fonction du contexte clinique (CNR Villejuif), après validation par SpF
- Prélèvement salivaire : le prélèvement peut être pratiqué par le praticien suspectant le cas, ou par le patient lui-même (ou un parent pour les enfants) si le praticien dispose d'un kit à lui remettre (sinon: commande de kits à l'ARS), ou éventuellement dans un LABM



- Envoi du kit par le praticien ou le patient au CNR à Caen dans l'enveloppe prévue à cet effet à **température ambiante**, puis circuit en fonction du résultat...



MERCI DE VOTRE ATTENTION

