

Measles vaccines: WHO position paper – April 2017

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to the Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on vaccine preventable diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff, and are reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation table.¹ A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

The position papers are intended to be used mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media and the general public.

¹ Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Available at http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf; accessed January 2017.

Note de synthèse de l'OMS sur les vaccins contre la rougeole – avril 2017

Introduction

Conformément à son mandat, qui est de fournir des conseils aux États Membres sur les questions relatives aux politiques de santé, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre des maladies qui ont un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes de synthèse portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle. Elles résument les considérations générales essentielles sur les maladies évitables par la vaccination et les vaccins correspondants et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins dans le cadre mondial.

Ces notes sont soumises à un certain nombre de spécialistes, à l'OMS et à l'extérieur, et sont examinées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts de la vaccination de l'OMS (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée de manière systématique pour évaluer la qualité des éléments disponibles. Le processus décisionnel du SAGE se reflète dans le Tableau Preuve/recommandation.¹ Une description des procédures suivies pour l'élaboration de ces notes est disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

Les notes de synthèse s'adressent avant tout aux responsables de la santé publique au niveau national et aux administrateurs des programmes de vaccination. Elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs techniques sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les milieux scientifiques et le grand public.

¹ Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf; consulté en janvier 2017.

This position paper incorporates the most recent developments in the field of measles and includes removal of introduction criteria for the routine second dose of measles-containing vaccine (MCV2), guidance on when to vaccinate infants from 6 months of age, and guidance on re-vaccination of HIV-infected children receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). It replaces the 2009 WHO position paper on measles vaccines.² Recommendations on the use of measles vaccines were last discussed by SAGE in November 2013, October 2015 and October 2016; evidence presented at these meetings can be accessed at: www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/presentations_background_docs/en/, www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/presentations_background_docs/en/ and www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/.

Background

Epidemiology

Measles is one of the most contagious diseases of humans. It is caused by the measles virus and occurs as a seasonal disease in endemic areas. In tropical zones, most cases of measles occur during the dry season, whereas in temperate zones, incidence peaks during late winter and early spring.

Before the introduction of measles vaccine in 1963, major epidemics occurred approximately every 2 to 3 years and it is estimated that 30 million cases of measles and more than 2 million deaths occurred globally each year, and that by the age of 15 years, more than 95% of individuals had been infected with measles virus.³

Measles is preventable and can be eliminated by vaccination. During 2000–2015, the global annual reported measles incidence declined by 75% from 146 to 35 cases per million population. In 2015, there were an estimated 134 200 measles deaths globally, representing a 79% decline since 2000.⁴

The average age for acquiring measles depends on biological and epidemiological factors, mainly population immunity and birth rate. In certain settings (low income countries or refugee camps), low population immunity, high birth rates and high population density, lead to increased transmission in younger age groups including infants and pre-school children. As vaccination coverage increases, the average age of measles infection can shift to adolescents and young adults. These older groups remain susceptible because they had not been vaccinated or exposed to wild-type measles virus due to decreased transmission among younger vaccinated groups.⁵ In the absence of efforts to vacci-

La présente note de synthèse intègre les faits les plus récents dans le domaine de la rougeole et comprend le retrait des critères d'introduction de la deuxième dose systématique de vaccin contenant une valence rougeole (MCV2), ainsi que des conseils sur le moment approprié pour vacciner les nourrissons à partir de l'âge de 6 mois et sur la revaccination des enfants infectés par le VIH recevant un traitement antirétroviral hautement actif (TARHA). Elle remplace la Note d'information de l'OMS 2009 sur les vaccins contre la rougeole.² Les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins antirougeoleux ont été discutées pour les dernières fois par le SAGE en novembre 2013, en octobre 2015 et en octobre 2016; les éléments présentés lors de ces réunions peuvent être consultés aux adresses suivantes: www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/presentations_background_docs/en/, www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/presentations_background_docs/en/ et www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/

Informations générales

Épidémiologie de la rougeole

La rougeole est l'une des maladies humaines les plus contagieuses. Elle est causée par le virus rougeoleux et se manifeste sous forme de maladie saisonnière dans les zones d'endémie. Dans les zones tropicales, la plupart des cas de rougeole apparaissent durant la saison sèche, tandis que dans les zones tempérées, les pics d'incidence interviennent à la fin de l'hiver et au début du printemps.

Avant l'introduction du vaccin antirougeoleux en 1963, des épidémies de rougeole de grande ampleur se produisaient environ tous les 2 à 3 ans et on estimait à 30 million le nombre de cas et à >2 millions le nombre de décès associés survenant dans le monde chaque année, de sorte qu'à l'âge de 15 ans, >95% des individus avaient été infectés par le virus rougeoleux.³

La rougeole est évitable et peut être éliminée par la vaccination. Sur la période 2000–2015, l'incidence mondiale annuelle rapportée de cette maladie a régressé de 75%, passant de 146 à 35 cas par million d'habitants. En 2015, le nombre de décès dans le monde dus à la rougeole a été estimé à 134 200, soit une baisse de 79% par rapport à l'année 2000.⁴

L'âge moyen auquel on contracte la rougeole dépend de facteurs biologiques et épidémiologiques, et principalement de l'immunité de la population et du taux de natalité. Dans certains contextes (pays à faible revenu ou camps de réfugiés), la faible immunisation des populations, les taux de natalité élevés et la forte densité de population entraînent une transmission accrue dans les tranches d'âge inférieures, y compris les nourrissons et les enfants d'âge préscolaire. Lorsque la couverture vaccinale augmente, l'âge moyen de l'infection rougeoleuse peut se déplacer vers les adolescents et les jeunes adultes. Ces groupes plus âgés restent sensibles car ils n'ont pas été vaccinés ou exposés au virus rougeoleux de type sauvage en raison de la moindre transmission parmi les groupes vaccinés plus jeunes.⁵

² See No. 35, 2009, pp. 349–360.

³ Strebel PM et al. (2017). Chapter 21 - Measles vaccine. In: Offit SA, Plotkin WA, Orenstein PA (eds.). *Vaccines* (7th Edition). [In press]

⁴ See No. 45, 2016, pp. 525–536.

⁵ Rota PA et al. Measles. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jul 14;2:16049.

² Voir N° 35, 2009, pp. 349–360.

³ Strebel PM et al. (2017). Chapter 21 - Measles vaccine. In: Offit SA, Plotkin WA, Orenstein PA (eds.). *Vaccines* (7th Edition). [En cours d'impression]

⁴ Voir N° 45, 2016, 91, 525–536.

⁵ Rota PA et al. Measles. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jul 14;2:16049.

nate the older susceptible populations, measles virus introduction can result in an outbreak, reflecting the immunity gaps among these age cohorts.

In 2010, the World Health Assembly (WHA) identified 3 milestones for measles control by 2015: (1) increased routine coverage with the first dose of measles-containing vaccine for children 1 year of age to $\geq 90\%$ nationally and $\geq 80\%$ in every district; (2) reduction in global annual measles incidence to < 5 cases per million population; and (3) reduction in global measles mortality by 95% from the 2000 estimate.⁶ In 2012, the WHA endorsed the Global Vaccine Action Plan with the objective to eliminate measles in 4 of the 6 WHO Regions by 2015 and in 5 Regions by 2020.⁷ Member States in all WHO Regions have adopted measles elimination goals to be reached by or before 2020. Measles elimination was verified in the Region of the Americas in September 2016.⁸

Elimination of measles is defined as the interruption of measles transmission in a defined geographical area that has lasted at least 12 months, and is verified after it has been sustained for at least 36 months. High population immunity is required to interrupt measles virus transmission due to its high infectivity. The herd protection threshold for measles is the highest of all vaccine-preventable diseases and varies in different settings, ranging from 89% to 94%.⁹ Mathematical modelling has estimated the herd protection threshold at 92–95% in the United States of America (USA).¹⁰ In 2015, estimated worldwide coverage of the first dose of measles vaccine was 85% (ranging from 74% in the African Region to 96% in the Western Pacific Region in 2015), with coverage remaining stable since 2009. Although estimated global coverage with a second dose of measles-containing vaccine has been steadily increasing since 2000, it reached only 61% in 2015. In spite of the widespread use of measles vaccines worldwide, measles remains an important cause of death and disability in countries with limited health infrastructure. Among the estimated 20.8 million infants who did not receive the first dose of measles vaccine in 2015, 53% resided in 6 countries: India (3.2 million), Nigeria (3 million), Pakistan (2 million), Indonesia (1.5 million), Ethiopia (0.7 million) and the Democratic Republic of the Congo (0.6 million).⁴

En l'absence d'efforts pour vacciner les populations plus âgées sensibles, l'introduction du virus de la rougeole peut conduire à une flambée, qui reflètera les lacunes immunitaires parmi ces cohortes d'âge.

En 2010, l'Assemblée mondiale de la santé a identifié 3 grandes étapes dans la lutte contre la rougeole jusqu'en 2015: (1) l'augmentation de la couverture systématique par la première dose de vaccin contenant une valence rougeole pour les enfants d'un an à $\geq 90\%$ au plan national et à $\geq 80\%$ dans chaque district; (2) la réduction de l'incidence mondiale annuelle de cette maladie à < 5 cas par million d'habitants; et (3) la baisse de la mortalité due à la rougeole dans le monde de 95% par rapport à l'estimation pour l'année 2000.⁶ En 2012, l'Assemblée mondiale de la Santé a approuvé le Plan d'action mondial pour les vaccins avec pour objectif d'éliminer la rougeole dans 4 des 6 régions de l'OMS d'ici 2015 et dans 5 régions d'ici 2020.⁷ Les États Membres de l'ensemble des régions de l'OMS ont adopté des buts en matière d'élimination de la rougeole devant être atteints en 2020, voire plus tôt. La réalisation de cette élimination a été vérifiée dans la Région des Amériques en septembre 2016.⁸

L'élimination de la rougeole est définie comme l'interruption de la transmission de cette maladie dans une zone géographique définie pendant au moins 12 mois. Elle est considérée comme vérifiée si cette interruption de la transmission se maintient pendant au moins 36 mois. Une forte immunité de la population est nécessaire pour interrompre la transmission du virus rougeoleux en raison de la forte infectiosité de celui-ci. Le seuil de protection collective pour la rougeole est le plus élevé de tous les seuils déterminés pour les maladies évitables par la vaccination et varie selon les contextes, entre 89 et 94%.⁹ On a estimé par modélisation mathématique le seuil de protection collective à 92–95% pour les États-Unis d'Amérique.¹⁰ En 2015, la couverture mondiale estimée par la première dose de vaccin antirougeoleux était de 85% (et allait de 74% pour la Région africaine à 96% pour la Région du Pacifique occidental en 2015), cette couverture restant stable depuis 2009. Bien que la couverture estimée par une deuxième dose de vaccin contenant une valence rougeole ait régulièrement augmenté depuis l'année 2000, elle n'atteint que 61% en 2015. Malgré l'usage largement répandu dans le monde des vaccins antirougeoleux, la rougeole reste une importante cause de mortalité et d'incapacité dans les pays dont les infrastructures sanitaires sont limitées. Sur le nombre estimé à 20,8 millions de nourrissons n'ayant pas reçu la première dose de vaccin antirougeoleux en 2015, 53% résidaient dans les 6 pays suivants: Inde (3,2 millions), Nigéria (3 millions), Pakistan (2 millions), Indonésie (1,5 million),

⁶ Global eradication of measles: report by the Secretariat. World Health Organization, Geneva, 2010. Available at http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha63/a63_18-en.pdf; accessed January 2017.

⁷ Global Vaccine Action Plan 2011–2020. World Health Organization, Geneva, 2013. Available at http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/; accessed December 2016.

⁸ Pan American Health Organization. Plan of Action for Maintaining Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome Elimination in the Region of the Americas: Final Report [Internet]. 55th Direction Council; 66th session of the WHO Regional Committee for the Americas; 26–30 September 2016; Washington, DC. Washington, DC: PAHO; 2012 (Resolution CD55/INF/10). Available at http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12528%3Aregion-americas-declared-free-measles; accessed December 2016.

⁹ Thompson, KM. Evolution and use of dynamic transmission models for measles and rubella risk and policy analysis. *Risk Analysis* 2016; 36(7):1383–1403.

¹⁰ De Serres G, Gay NJ, Farrington CP. Epidemiology of transmissible diseases after elimination. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1039–1048.

⁶ Global eradication of measles: report by the Secretariat. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2010. Disponible sur http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha63/a63_18-en.pdf; consulté en janvier 2017.

⁷ Plan d'Action Mondial pour les Vaccins, 2011–2020. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2013. Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79315/1/9789242504989_fre.pdf?ua=1; consulté en décembre 2016.

⁸ Pan American Health Organization. Plan of Action for Maintaining Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome Elimination in the Region of the Americas: Final Report [Internet]. 55th Direction Council; 66th session of the WHO Regional Committee for the Americas; 26–30 September 2016; Washington, DC. Washington, DC: PAHO; 2012 (Resolution CD55/INF/10). Disponible sur http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12528%3Aregion-americas-declared-free-measles; consulté en décembre 2016.

⁹ Thompson KM. Evolution and use of dynamic transmission models for measles and rubella risk and policy analysis. *Risk Analysis* 2016; 36(7):1383–1403.

¹⁰ De Serres G, Gay NJ, Farrington CP. Epidemiology of transmissible diseases after elimination. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1039–1048.

In countries where vaccination has substantially reduced the incidence of measles, failure to maintain very high coverage of childhood immunization in all districts will result in a resurgence of the disease.

Pathogen

Measles virus is a single-stranded, enveloped, negative sense RNA virus in the genus *Morbillivirus* of the family *Paramyxoviridae*. Although susceptible monkeys may be infected with measles virus, there is no significant animal reservoir and humans are the only natural host. Transmission is primarily person-to-person by airborne respiratory droplets that disperse within minutes, and transmission can also occur through direct contact with infected secretions. Transmission from asymptomatic exposed immune persons has not been demonstrated. There is only one antigenic type of measles virus. As the virus has for decades retained its monotypic antigenic structure, there has been no observed change in vaccine effectiveness.^{11,5} The genome encodes 8 proteins including the haemagglutinin (H) and the fusion (F) proteins, which are surface proteins important for cell entry. The lifelong immunity that follows infection is attributed to neutralizing antibodies against the H protein.¹² Sequencing of the measles virus genome has so far identified 24 different genotypes that can be used to track transmission and verify elimination.¹³ Recent evidence suggests that measles virus infection initially occurs in the lower respiratory tract, where the virus probably enters alveolar macrophages and sub-epithelial dendritic cells. Subsequently, the virus is transported to regional lymph nodes resulting in replication in the lymphatic system, viraemia and leukopenia.³

Disease

The incubation period for measles usually lasts 10–14 days (range, 7–23¹⁴) from exposure to onset of first symptoms, which generally consist of cough, fever, malaise, conjunctivitis, and coryza. The characteristic morbilliform rash appears 2–4 days after onset of the prodrome. Patients are usually contagious from about 4 days before eruption of the rash until 4 days after eruption, when the levels of measles virus in the respiratory tract are highest.^{15,16} The typical maculopapular rash is often accompanied by fever that peaks at 39.0–

Éthiopie (0,7 million) et République démocratique du Congo (0,6 million).⁴ Dans les pays où la vaccination a substantiellement réduit l'incidence de la rougeole, l'incapacité à maintenir un très fort taux de couverture des enfants par la vaccination antirougeoleuse dans tous les districts se traduira par des résurgences de la maladie.

Agent pathogène

Le virus de la rougeole est un virus à ARN monocaténaire enveloppé, de sens négatif, qui appartient au genre *Morbillivirus* et à la famille des *Paramyxoviridés*. Bien que des singes susceptibles puissent être infectés, il n'existe pas de réservoir animal important et les humains sont le seul hôte naturel de ce virus. La transmission s'effectue principalement d'un individu à un autre par l'intermédiaire de gouttelettes respiratoires aéroporées, qui se dispersent en l'espace de quelques minutes, mais elle peut aussi intervenir par contact direct avec des sécrétions infectées. La transmission par des personnes immunisées exposées et asymptomatiques n'a pas été démontrée. Il existe seulement un type d'antigène du virus rougeoleux. Comme ce virus conserve depuis des décennies sa structure antigénique monotypique, il n'a pas été observé de variation dans l'efficacité du vaccin.^{11,5} Le génome code 8 protéines, dont une hémagglutinine (H) et une protéine de fusion (F), qui sont des protéines de surface importantes pour la pénétration dans la cellule. L'infection confère une immunité à vie que l'on attribue aux anticorps neutralisants de l'hémagglutinine.¹² Le séquençage du génome des virus rougeoleux a permis d'identifier jusqu'à présent 24 génotypes différents, dont on peut se servir pour suivre la transmission et vérifier l'élimination.¹³ Des éléments récents laissent à penser que l'infection par le virus rougeoleux se produit initialement dans les voies respiratoires inférieures, où probablement le virus pénètre dans les macrophages alvéolaires et dans les cellules dendritiques infra-épithéliales. Par la suite, le virus est transporté jusqu'aux ganglions lymphatiques régionaux, se réplique dans le système lymphatique et produit une virémie et une leucopénie.³

Maladie

La période d'incubation de la rougeole dure habituellement de 10 à 14 jours (plage de variation: 7-23 jours¹⁴), depuis l'exposition jusqu'à l'apparition des premiers symptômes qui comprennent généralement de la toux, de la fièvre, une sensation de malaise, de la conjonctivite et de la rhinite. L'éruption caractéristique morbilliforme apparaît 2 à 4 jours après les symptômes prodromiques. Les malades sont habituellement contagieux de 4 jours avant l'éruption à 4 jours après celle-ci, lorsque les concentrations de virus rougeoleux dans les voies respiratoires sont maximales.^{15,16} L'exanthème maculopapulaire

¹¹ Module 7: measles update 2009. The Immunological basis for immunization series. World Health Organization, Geneva, 2009. Available at <http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241597555/en/index.html>, accessed January 2017.

¹² de Swart RL et al. Relative contributions of measles virus hemagglutinin- and fusion protein-specific serum antibodies to virus neutralization. *Journal of Virology*. 2005; 79:11547–11551.

¹³ See No. 18, 2016, pp. 240–246.

¹⁴ Fitzgerald TL et al. Measles with a possible 23 day incubation period. *Communicable Diseases Intelligence*. 2012; 36: 277–280.

¹⁵ Griffin, D E. in *Fields Virology* (eds Fields, B. N. Howley, P. M. Cohen, J. I. & Knipe, D. M.) pp. 1042–1069 (Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013).

¹⁶ Robbins FC. Measles: clinical features. Pathogenesis, pathology and complications. *Am J Dis Child*. 1962 Mar;103:266–273.

¹¹ Module 7: measles update 2009. The Immunological basis for immunization series. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2009. Disponible sur <http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241597555/en/index.html>, consulté en janvier 2017.

¹² de Swart RL et al. Relative contributions of measles virus hemagglutinin- and fusion protein-specific serum antibodies to virus neutralization. *Journal of Virology*. 2005; 79:11547–11551.

¹³ Voir N° 18, 2016, pp. 240–246.

¹⁴ Fitzgerald TL et al. Measles with a possible 23 day incubation period. *Communicable Diseases Intelligence*. 2012; 36: 277–280.

¹⁵ Griffin, D E. in *Fields Virology* (eds Fields, B. N. Howley, P. M. Cohen, J. I. & Knipe, D. M.) pp. 1042–1069 (Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013).

¹⁶ Robbins FC. Measles: clinical features. Pathogenesis, pathology and complications. *Am J Dis Child*. 1962 Mar;103:266–273.

40,5 °C. Prior to the onset of rash, bluish-white Koplik's spots, which are pathognomonic for measles, may be seen in the oral mucosa. In uncomplicated measles cases, patients improve by the third day after rash onset, and have fully recovered 7–10 days after onset of disease.¹⁷

The severity of measles varies widely, depending on several host and environmental factors. The risk of developing severe or fatal measles increases for children aged <5 years, and persons living in overcrowded conditions, those who are malnourished especially with vitamin A deficiency, and those with immunological disorders, such as AIDS. Complications occur in approximately 30% of reported cases depending on age and predisposing conditions.¹⁷ Relatively common complications of measles include otitis media, laryngotracheobronchitis (croup), diarrhoea and pneumonia. In children in developed countries, otitis media occurs in 7–9% of cases, diarrhoea in 8% of cases, and pneumonia in 1–6%.^{17, 3} Post-infectious measles encephalitis occurs in about 1–4 per 1000–2000 cases, and subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) develops several years after the infection in about 1 per 10000–100000 cases.¹⁸ Particularly severe complications of measles which occur in immunocompromised individuals are an acute progressive encephalitis (measles inclusion-body encephalitis), and a characteristic giant cell pneumonia.³ In developing countries, persistent diarrhoea with protein-losing enteropathy may ensue, particularly in infants. In these countries, where malnutrition, particularly vitamin A deficiency, and exposure to other infectious diseases are common, the case-fatality rate for measles is usually 3–6%, but can be as high as 30%, particularly among displaced or isolated, immunologically naïve populations.³ In developed countries death due to measles is rare and the case-fatality rate is usually 0.01–0.1%.¹⁹ The greatest risk of death is in children younger than 1 year and in adults older than 30 years.^{3, 17} In HIV-infected children, the case-fatality rate has been reported to be as high as 50%.²⁰

Vitamin A deficiency contributes to delayed recovery and to the high rate of post-measles complications. In addition, measles infection may precipitate acute vitamin A deficiency and xerophthalmia. As a result, measles is an important cause of preventable childhood blindness, particularly in Africa.³

typique est souvent accompagné d'une fièvre, qui peut atteindre jusqu'à 39,0-40,5 °C. Avant l'apparition de cet exanthème, on peut observer sur la muqueuse buccale des tâches blanchâtres (signes de Koplik), pathognomoniques de la rougeole. Dans les cas de rougeole sans complication, l'état des malades s'améliore à partir du troisième jour après la survenue de l'exanthème et ils sont complètement rétablis dans les 7 à 10 jours suivant l'apparition de la maladie.¹⁷

La gravité de la rougeole peut varier dans de larges mesures, en fonction de plusieurs facteurs liés à l'hôte et à l'environnement. Le risque de contracter une rougeole sévère ou mortelle est plus important pour les individus <5 ans et pour ceux qui vivent dans des conditions de promiscuité, souffrent de malnutrition (avec, en particulier, une carence en vitamine A), et qui présentent des troubles immunologiques, notamment le sida. Des complications apparaissent chez environ 30% des cas signalés, en fonction de l'âge et des affections prédisposantes.¹⁷ L'otite moyenne, la laryngo-trachéo-bronchite (croup), la diarrhée et la pneumonie font partie des complications relativement courantes de la rougeole. Chez l'enfant, dans les pays développés, l'otite moyenne survient dans 7 à 9% des cas, la diarrhée dans 8% des cas et la pneumonie dans 1 à 6% des cas.^{17, 3} Une encéphalite rougeoleuse postinfectieuse se déclare chez environ 1 à 4 cas pour 1000 à 2000 et une pan-encéphalite sclérosante subaiguë (PESS) se développe plusieurs années après l'infection chez environ 1 cas pour 10000 à 100000.¹⁸ Parmi les complications particulièrement sévères de la rougeole intervenant chez les individus immunodéprimés, on peut mentionner l'encéphalite aiguë progressive (encéphalite rougeoleuse à corps d'inclusion) et la pneumonie à cellules géantes caractéristiques. Dans les pays en développement, la rougeole peut provoquer des diarrhées persistantes avec entéropathie exsudative (perte de protéines), en particulier chez les nourrissons. Dans ces pays, où la malnutrition, et en particulier les carences en vitamines A, et l'exposition à d'autres maladies infectieuses sont courantes, le taux de la létalité de la rougeole est habituellement de 3 à 6%, mais peut aussi atteindre jusqu'à 30%, notamment parmi les populations déplacées ou isolées, immunologiquement naïves. Dans les pays développés, les décès imputables à la rougeole sont rares et le taux de létalité se situe habituellement entre 0,01 et 0,1%.¹⁹ Ce sont les enfants âgés de <1 an et les adultes de >30 ans^{3, 17} qui sont exposés au risque de décès le plus élevé. Chez les enfants aussi infectés par le VIH, on a signalé des taux de létalité pouvant atteindre 50%.²⁰

La carence en vitamine A contribue à retarder la guérison et à augmenter la fréquence des complications. De plus, l'infection rougeoleuse peut déclencher une carence aiguë en vitamine A et une xérophtalmie. En conséquence, elle est à l'origine d'un grand nombre de cas de cécité évitables chez l'enfant, notamment en Afrique.³

¹⁷ Perry RT and Halsey NA. The Clinical Significance of Measles: A Review. *J Infect Dis.* 2004 May 1;189(Supplement 1):S4–16.

¹⁸ Campbell H et al. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *International Journal of Epidemiology.* 2007;36:1334–1348.

¹⁹ Wolfson LJ et al. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *Int. J. Epidemiol.* 2009;38, 192–205.

²⁰ Palumbo P et al. Population-based study of measles and measles immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 1992 Dec;11(12):1008–1014.

¹⁷ Perry RT and Halsey NA. The Clinical Significance of Measles: A Review. *J Infect Dis.* 2004 May 1;189(Supplement 1):S4–16.

¹⁸ Campbell H et al. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *International Journal of Epidemiology.* 2007;36:1334–1348.

¹⁹ Wolfson LJ et al. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *Int. J. Epidemiol.* 2009;38, 192–205.

²⁰ Palumbo P et al. Population-based study of measles and measles immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 1992 Dec;11(12):1008–1014.

Diagnosis

The WHO definition of suspected measles is a case with fever and maculopapular (non-vesicular) rash, or a case where a health-care worker suspects measles. Laboratory testing is necessary for definitive diagnosis as other conditions may mimic measles, including infections with rubella virus, parvovirus B19 (erythema infectiosum or Fifth disease), human herpes viruses 6 and 7 (roseola infantum), dengue virus, and *Streptococcus pyogenes* (scarlet fever). Laboratory confirmation of measles is based on detection of anti-measles virus IgM antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), or the detection of measles virus RNA by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) in throat swabs, oral fluid or nasopharyngeal mucus or urine.³

Treatment

There is no specific treatment for measles. Case management of measles focuses on supportive care as well as the prevention and treatment of measles complications and secondary infections.²¹ Since measles is highly contagious, patient isolation is an important intervention to prevent further spread of the virus. However, increasing population immunity through vaccination is the most effective way to prevent outbreaks.

Supportive care should be provided, including relieving common symptoms such as fever, cough, nasal congestion or rhinorrhea, conjunctivitis, and sore mouth. Nutritional support is recommended to reduce the risk of malnutrition due to diarrhoea, vomiting and poor appetite associated with measles. Breastfeeding should be encouraged where appropriate. Oral rehydration salts should be used as needed to prevent dehydration.

Although one study²² reported that patients who received prophylactic antibiotics had fewer episodes of pneumonia and conjunctivitis and greater weight gain, antibiotics are generally not recommended for the treatment of measles unless secondary bacterial complications develop, such as pneumonia or otitis media.³

Vitamin A should be administered to all acute cases irrespective of the timing of previous doses of vitamin A. Vitamin A oral dosage should be given immediately on diagnosis and repeated the next day; 50 000 IU should be given to infants aged <6 months, 100 000 IU to infants aged 6–11 months and 200 000 IU to children aged ≥12 months.²³ If the child has clinical ophthalmic signs of vitamin A deficiency such as Bitot's spots, a third dose should be given 4–6 weeks later. Even in

Diagnostic

L'OMS définit un cas suspect de rougeole comme un cas présentant de la fièvre et une éruption maculopapulaire (non vésiculaire) ou comme un cas chez lequel un membre du personnel soignant suspecte la présence d'une rougeole. Une analyse en laboratoire est nécessaire pour porter un diagnostic définitif car d'autres affections imitent parfois cette maladie, notamment des infections par le virus rubéoleux, par le parvovirus B19 (érythème infectieux ou cinquième maladie), les virus de l'herpès humain 6 et 7 (roseola infantum), le virus de la dengue et *Streptococcus pyogenes* (virus de la scarlatine). La confirmation en laboratoire de la rougeole repose sur la détection des anticorps IgM dirigés contre le virus rougeoleux par titrage immuno-enzymatique ELISA ou par détection de l'ARN du virus rougeoleux en utilisant la transcription inverse couplée à l'amplification génique (RT-PCR) sur des écouvillonnages de gorge, des sécrétions orales, du mucus nasopharyngé ou de l'urine.³

Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de la rougeole. La prise en charge des cas consiste principalement à dispenser des soins de soutien et à prévenir et à traiter les complications de la rougeole et les infections secondaires.²¹ La rougeole étant fortement contagieuse, l'isolement des malades est une intervention importante pour empêcher le virus de continuer à se propager. Néanmoins, l'accroissement de l'immunité des populations par la vaccination est le moyen le plus efficace de prévenir les flambées.

Des soins de soutien devront être délivrés aux malades, notamment pour soulager les symptômes courants comme la fièvre, la toux, la congestion nasale ou la rhinite, la conjonctivite et les maux de gorge. Un soutien nutritionnel est recommandé pour réduire le risque de dénutrition due à la diarrhée, aux vomissements et au manque d'appétit, accompagnant la rougeole. L'allaitement au sein devra être encouragé, le cas échéant. Des sels de réhydratation orale devant être utilisés si nécessaire pour prévenir la déshydratation.

Bien que selon une étude²² des patients ayant reçu des antibiotiques à titre prophylactique aient présenté moins d'épisodes de pneumonie ou de conjonctivite et un gain de poids plus important, les antibiotiques ne sont généralement pas recommandés pour traiter la rougeole, sauf en cas de complication bactérienne secondaire, telle que pneumonie ou otite moyenne.³

De la vitamine A devra être administrée à tous les cas aigus indépendamment de la chronologie suivie pour les doses précédentes de vitamine A. Une dose de vitamine A par voie orale devra être prise immédiatement après le diagnostic, suivie d'une nouvelle dose le jour suivant; il faudra donner 50 000 UI aux nourrissons de <6 mois, 100 000 UI aux nourrissons de 6 à 11 mois et 200 000 UI aux enfants de ≥12 ans.²³ Si un enfant présente des signes ophtalmiques de carence en vitamine A comme des taches de Bitot, une troisième dose devra lui être

²¹ Treating measles in children. World Health Organization, Geneva, 1996. Available at <http://apps.who.int/iris/handle/10665/63706>, accessed December 2016.

²² Garly ML et al. Prophylactic antibiotics to prevent pneumonia and other complications after measles: community based randomised double blind placebo controlled trial in Guinea-Bissau. *BMJ*. 2006 December 16;333(7581):1245.

²³ Vitamin A supplementation in infants and children 6–59 months of age. Available at http://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/vitamina_children/en/, accessed February 2017.

²¹ Treating measles in children. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 1996. Disponible sur <http://apps.who.int/iris/handle/10665/63706>, consulté en décembre 2016.

²² Garly ML et al. Prophylactic antibiotics to prevent pneumonia and other complications after measles: community based randomised double blind placebo controlled trial in Guinea-Bissau. *BMJ*. 2006 December 16;333(7581):1245.

²³ Vitamin A supplementation in infants and children 6–59 months of age. Disponible sur http://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/vitamina_children/en/, consulté en février 2017.

countries where measles is not usually severe, vitamin A should be given in all cases of severe measles.

Post-exposure prophylaxis

In unimmunized or insufficiently immunized individuals, measles vaccine may be administered within 72 hours of exposure to measles virus to protect against disease. If disease does develop, symptoms are usually not severe and the duration of illness is shortened.³ For susceptible individuals for whom MCV is contraindicated, human immune globulin may be given after measles virus exposure, particularly to pregnant women, infants aged <6 months, and individuals with impaired immune systems. If administered within 6 days of exposure, this method of passive immunization can prevent illness or reduce its severity.²⁴

Naturally-acquired immunity

Whereas the presence of circulating, neutralizing antibody against the H antigen is sufficient to prevent infection with measles virus, cell-mediated immunity is required to clear the virus once infection has occurred. Long-lasting, possibly lifelong, immunological memory following wild-type virus infection includes both continued production of measles virus-specific antibodies and the circulation of measles virus-specific CD4+ and CD8+ T lymphocytes. Although the levels of anti-measles-virus antibodies may diminish over time, the ability to rapidly mount secondary humoral and cellular immune responses ensures protection from infection. Infants can be protected temporarily by maternal anti-measles IgG antibodies which cross the placenta to the fetus. Depending on the concentration of passively-acquired maternal antibodies, infants are usually protected against measles for 6–9 months. However, infants whose mothers have vaccine-induced immunity receive less maternal antibody than infants whose mothers had had wild-type measles virus infection, resulting in a shorter duration of protection. A large infective dose of virus may occasionally overcome the protection afforded by maternal antibodies, and measles has been observed in neonates and infants whose mothers escaped wild-type virus infection and had never been vaccinated against measles.³

Measles vaccines

Measles vaccines were first licensed in 1963. Currently, only live attenuated products are available on the market. An inactivated vaccine was developed but later withdrawn because vaccinated children developed a more severe atypical form of measles upon subsequent measles virus infection. In the 1980s, live attenuated measles vaccines of increased titre ($>10^5$ TCID₅₀, the virus titre required to infect 50% of host cells in culture)

administrée 4 à 6 semaines plus tard. Même dans les pays où la rougeole est habituellement peu sévère, on prescrira de la vitamine A à tous les cas de rougeole sévère.

Prophylaxie postexposition

Chez les individus non-immunisés ou insuffisamment immunisés, le vaccin antirougeoleux peut être administré dans les 72 heures suivant une exposition au virus rougeoleux en tant que protection contre la maladie. Si celle-ci se développe quand même, les symptômes ne sont généralement pas sévères et la durée de la maladie est abrégée.³ Dans le cas des individus sensibles pour lesquels le vaccin à valence rougeole est contre-indiqué, il est possible d'administrer de l'immunoglobuline humaine après une exposition au virus rougeoleux, en particulier s'il s'agit de femmes enceintes, de nourrissons de <6 mois ou d'individus dont le système immunitaire est défaillant. Si elle est administrée dans les 6 jours suivant l'exposition, cette méthode d'immunisation passive peut prévenir la maladie ou limiter sa gravité.²⁴

Immunité d'origine naturelle

Si la présence d'anticorps circulants neutralisants contre l'antigène est suffisante pour prévenir une infection par le virus rougeoleux, une immunité à médiation cellulaire est nécessaire pour éliminer ce virus une fois l'infection installée. La mémoire immunologique à long terme (potentiellement à vie) acquise après une infection par le virus rougeoleux de type sauvage repose à la fois sur la production d'anticorps spécifiques de ce virus et sur la circulation de lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques du virus de la rougeole. Bien que les anticorps dirigés contre le virus de la rougeole puissent diminuer avec le temps, la capacité à produire rapidement des réponses immunitaires humorales et cellulaires secondaires assure la protection contre l'infection. Les nourrissons peuvent être protégés temporairement par les anticorps IgG antirougeoleux maternels qui traversent le placenta jusqu'au fœtus. En fonction du titre d'anticorps maternels acquis passivement, les nourrissons sont en général protégés pendant 6 à 9 mois. Néanmoins, les enfants dont les mères possédaient une immunité induite par la vaccination auront reçu moins d'anticorps maternels que ceux dont les mères avaient contracté une infection par le virus rougeoleux de type sauvage, ce qui se traduit par une plus courte durée de la protection. Une dose virale importante et infectieuse peut occasionnellement submerger la protection conférée par les anticorps maternels et on a également observé des cas de rougeole chez des nouveau-nés et des nourrissons dont les mères avaient échappé à l'infection par le virus sauvage et n'avaient jamais été vaccinées.³

Vaccins antirougeoleux

Des vaccins antirougeoleux ont été homologués pour la première fois en 1963. Actuellement, on ne dispose sur le marché que de produits vivants atténués. Un vaccin inactivé a été mis au point, mais il a été retiré ultérieurement car certains enfants vaccinés présentaient une forme atypique sévère de la rougeole après une infection par le virus rougeoleux. Dans les années 1980, des vaccins antirougeoleux vivants atténués avec un titre viral plus élevé ($>10^5$ TCID₅₀, le titre viral nécessaire pour infecter 50%

²⁴ McLean HQ et al. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013: Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2013 Jun 14;62(RR-04): 1–34.

²⁴ McLean HQ et al. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013: Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2013 Jun 14;62(RR-04): 1–34.

were tested as an approach to overcome the inhibitory effect of maternal antibodies on the infant's immune response, but this was discontinued after reports of excess mortality in girls who had received these high titre vaccines as compared with girls immunized with standard titre vaccines.²⁵

Several live attenuated measles vaccines are available, either as monovalent vaccine or in combination with rubella, mumps, or varicella vaccines, or some combination of these. When using the combined measles–rubella (MR) vaccine, measles–mumps–rubella (MMR) vaccine, or measles–mumps–rubella–varicella (MMRV) vaccine, the protective immune response to each individual vaccine antigen is largely unchanged.

Vaccine characteristics, content, dosage, administration, storage

Most live attenuated measles vaccines originate from the Edmonston strain of measles virus. Well known vaccine strains derived from the original Edmonston isolate include the Schwarz, Edmonston–Zagreb, AIK-C and Moraten strains, all in use since the 1960s. Nucleotide sequence analysis of selected genes has shown minimal (<0.6%) differences among these strains.²⁶ Non-Edmonston strains, such as CAM-70, TD-97, Leningrad-16 and Shanghai-191, tend to show more sequence divergence. Because there is insufficient evidence of clinically significant differences among these attenuated vaccines in terms of effectiveness and adverse reactions, they are collectively referred to as “measles vaccine”, whether used as a single antigen or in MCV combinations. Measles vaccine, as a single antigen or combination, protects equally well against all wild-type measles virus genotypes. Measles vaccine may contain small amounts of the antibiotic neomycin (<25 µg) as a residue of the manufacturing process, or stabilizers including human albumin, sorbitol and hydrolyzed gelatin.

des cellules hôtes d'une culture) ont été testés en tant qu'approche pour surmonter l'effet inhibiteur des anticorps maternels sur la réponse immunitaire des nourrissons, mais ces essais ont été stoppés après le signalement d'un excès de mortalité chez des filles ayant reçu des vaccins à haut titre par rapport à des filles vaccinées avec des vaccins à titre standard.²⁵

Plusieurs vaccins antirougeoleux atténués vivants sont disponibles, soit sous forme monovalente, soit sous forme d'association avec des vaccins contre la rubéole, les oreillons ou la varicelle, ou avec des associations de ses vaccins. Lorsqu'on utilise l'association vaccinale contre la rougeole et la rubéole (RR), l'association vaccinale contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), ou le vaccin associant des valences rougeole, oreillons, rubéole et varicelle (RORV), la réponse immunitaire protectrice à chacun des antigènes vaccinaux pris individuellement reste en grande partie inchangée.

Caractéristiques, contenu, posologie, administration et stockage des vaccins

La plupart des vaccins vivants atténués sont issus de la souche Edmonston du virus rougeoleux. Les souches vaccinales bien connues qui dérivent de cet isolement original sont les souches Schwarz, Edmonston–Zagreb, AIK-C et Moraten, toutes en usage depuis les années 1960. L'analyse des séquences nucléotidiques de certains gènes sélectionnés a révélé des différences minimales (<0,6%) entre ces souches.²⁶ Les souches «non-Edmonston», comme les souches CAM-70, TD-97, Leningrad-16 et Shanghai-191, ont tendance à présenter une divergence plus marquée de ces séquences. En raison de l'insuffisance de preuves pour différencier significativement sur le plan clinique ces vaccins atténués par leur efficacité ou leurs réactions indésirables, ces produits sont désignés collectivement par l'expression «vaccins antirougeoleux», qu'ils soient utilisés comme antigène seul ou dans des associations vaccinales à valence rougeole. Comme, du point de vue clinique, on n'observe aucune différence sensible entre ces vaccins atténués au niveau de leur efficacité et des réactions indésirables, nous allons nous y référer dans le présent article sous le terme générique de «vaccin antirougeoleux», qu'ils soient utilisés seuls ou dans des associations. Le vaccin antirougeoleux, sous forme d'antigène seul ou d'association, assure une protection aussi bonne contre tous les génotypes du virus rougeoleux sauvage. Il peut contenir une petite quantité de l'antibiotique néomycine (<25 µg), en tant que résidu du processus de fabrication, ou des agents stabilisants dont l'albumine humaine, le sorbitol et la gélatine hydrolysée.

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_26375

