

Histoire de la rougeole

P. BERCHE*

RÉSUMÉ

La rougeole est une maladie virale très contagieuse transmise par voie aérienne lors d'un contact interhumain. Elle est souvent considérée comme bénigne, alors que la mortalité reste élevée (> 5%) dans les pays en développement. On peut observer de fréquentes complications (diarrhée, otite, pneumonie, encéphalite). La rougeole touche principalement les jeunes enfants à partir de 5 ou 6 mois, avec une mortalité maximale dans les trois premières années de la vie. On doit au médecin perse, Rhazès, sa première description clinique au X^e siècle, qui la différencie clairement de la variole. La rougeole s'est répandue dans le monde entier de façon pandémique à dater de la Renaissance. Son épidémiologie a été remarquablement étudiée en 1846 par un médecin danois, Peter Panum, à l'occasion d'une épidémie aux îles Féroé. La nature virale de cette maladie a été démontrée dès 1911 et le virus a été identifié en 1954 par les Américains Thomas Peebles et John Enders. Il s'agit d'un *Morbillivirus* apparenté aux virus de la peste bovine, de la maladie de Carré, de la peste des petits ruminants et de maladies épidémiques chez les dauphins, marsouins et phoques. Le virus actuel de la rougeole est d'origine récente et proviendrait du virus de la peste bovine à partir du VI^e siècle avant notre ère. Il s'est parfaitement adapté à l'espèce humaine, devenant strictement humain, sans réservoirs animaux. Un vaccin vivant atténué a été mis au point par l'équipe de Enders, en 1958, par de nombreux passages en culture cellulaire. Le vaccin homologué aux États-Unis en 1963 est utilisé à grande échelle par l'Organisation mondiale de la Santé dans le monde entier. Très efficace et bien tolérée, la vaccination a fait régresser fortement la rougeole et a permis de sauver des millions de vies. Néanmoins, elle reste une préoccupation de santé publique, car elle est encore responsable annuellement de plus de 100 000 morts dans le monde. Aujourd'hui, les continents les plus touchés demeurent l'Afrique, l'Amérique du Sud et l'Asie.

MOTS-CLÉS : rougeole, *Morbillivirus*, vaccin anti-rougeoleux, panencéphalite sclérosante subaiguë, virus de la peste bovine, John Enders, Peter Panum, pandémie, épidémie, îles Féroé.

*Professeur émérite, Université Paris Cité ; patrick.berche@u-paris.fr

INTRODUCTION

On ne retrouve pas de description de la rougeole dans les œuvres d'Hippocrate ni de Galien. Probablement, la rougeole était confondue au milieu des fièvres éruptives. La variole est décrite dans *Les pandectes* de Aaron d'Alexandrie, un médecin copte vivant au VII^e siècle. La première description détaillée distinguant la variole de la rougeole a été réalisée par Rhazès (860-932), qui était médecin en chef à l'hôpital de Bagdad (Figure 1). On la trouve dans son livre *al-Judari wa al-Hasbah* (traité de la variole et de la rougeole) publié en 910 et traduit en plus d'une douzaine de langues. Selon lui, la variole serait un état de transition de l'enfance à l'âge adulte durant lequel le sang fermente comme du vin, ce qui explique pourquoi presque tous les enfants contractent la maladie. La rougeole est une maladie différente due à un sang trop bilieux. Il admet que même un médecin expérimenté peut avoir du mal à distinguer la variole de la rougeole. Les deux maladies sont des fièvres éruptives mais, contrairement à la rougeole, la variole est beaucoup plus grave et laisse des cicatrices cutanées indélébiles chez des survivants. L'éruption de la rougeole n'entraîne pas d'ulcération et disparaît en desquamant. Rhazès discerne clairement les diverses affections vésiculo-pustuleuses, en particulier la variole, la rougeole et la varicelle :

«L'éruption de la petite vérole est précédée par une fièvre continue, douleur dans le dos, démangeaisons dans le nez et frayeurs dans le sommeil. Ce sont les symptômes les plus particuliers de son arrivée, surtout une douleur dans le dos avec de la fièvre, avec aussi des picotements que les patients ressentent sur leur corps, une plénitude du visage qui avec le temps va et vient ; une couleur enflammée, et une rougeur intense dans les deux joues, une rougeur dans les deux yeux, une lourdeur du corps entier, un grand malaise, dont les symptômes sont l'étirement et le bâillement, une douleur dans la gorge et la poitrine, avec une difficulté légère dans la respiration et de la toux, une sécheresse du souffle, une salive épaisse et un enrouement de la voix, des douleurs et une lourdeur de la tête, inquiétude, nausée et anxiété (avec cette différence que l'inquiétude, la nausée et l'anxiété sont plus fréquentes avec la rougeole qu'avec la petite vérole, avec d'un autre côté, la douleur dans le dos qui est plus particulier à la petite vérole qu'à la rougeole), chaleur dans le corps entier, un colon enflammé, et une rougeur brillante, surtout une rougeur intense des gencives (1).»

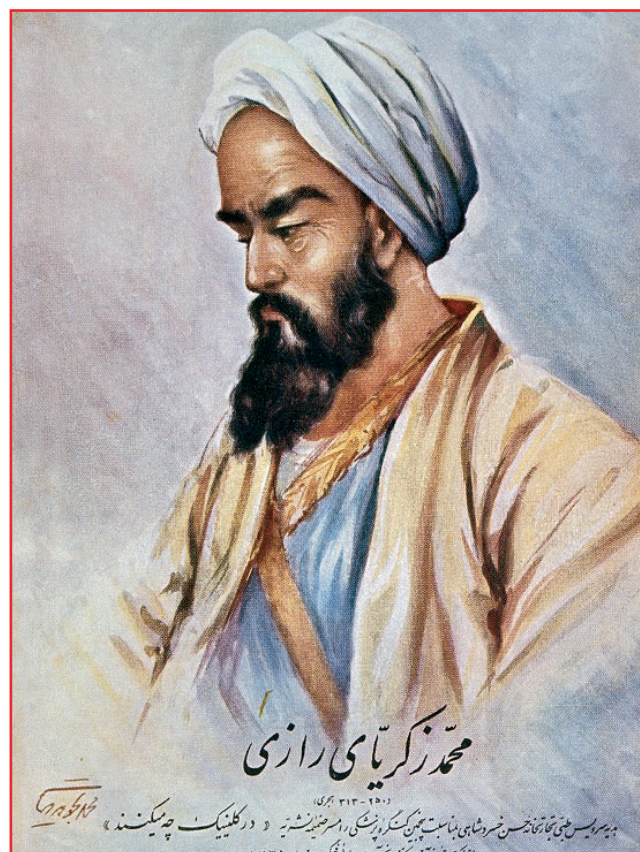


Fig. 1 - Portrait de Rhazès (al-Rāzi) (ca. 865 - 925) [Wellcome Library, London].

Rhazès ajoute que la meilleure prévention au cours de cette première phase est de s'éloigner des patients, pour éviter une épidémie. Au XI^e siècle, Avicenne précise ces différences en distinguant aussi une «rougeole atténuée», qui sera interprétée plus tard comme étant la rubéole. Le traité de Rhazès est traduit en latin par Gérard de Crémone au XIII^e siècle. Au Moyen Âge, on désigne la rougeole par le mot latin de *morbilli* («petite maladie», dérivé de *morbis*). Au XI^e et au XII^e siècle, on rapporte plusieurs épidémies de rougeole en Europe. On accepte généralement l'idée que la maladie était largement répandue en Europe et en Asie du Sud et de l'Est, l'Inde et la Chine au Moyen Âge (2). En Angleterre et en Écosse, on relate au XVII^e siècle des épidémies de rougeole. Ce fut l'occasion pour l'Anglais Thomas Sydenham (1624-1690) de faire la description moderne de la maladie dans un chapitre intitulé *On the Measles*, dans ses œuvres complètes publiées en 1693 (3). Il forge le terme «measles» de l'anglais médiéval «mesles» et du latin «misella» (diminutif de «miser», misère). Il distingua la rougeole de la scarlatine et de la variole (4). Il n'y a aucun doute que la maladie

a persisté à l'état endémique sans discontinuer en Grande-Bretagne et en Europe tout au long du XVIII^e siècle, puis a même augmenté durant les siècles suivants. La description clinique complète de la rougeole et de ses complications est finalisée au XX^e siècle. En 1896, Henry Köplik (1858-1927) décrit un signe pathognomonique de rougeole, qui est visualisée sous forme d'un semis de taches blanc bleuâtre sur la muqueuse jugale, qui précède de peu l'éruption cutanée. Enfin, la panencéphalite sclérosante subaiguë est une complication rare, décrite en 1945 par le Belge Ludo van Bogaert (5).

LA ROUGEOLE ET SES COMPLICATIONS

La rougeole est souvent considérée à tort par la population comme une maladie assez bénigne. Après une incubation de 14 jours en moyenne, la maladie commence par une phase d'invasion de 2 à 4 jours, se traduisant par une fièvre progressive qui peut atteindre 40 °C, avec un malaise général et des céphalées. Les patients présentent souvent une rhinite avec écoulement nasal, une toux et une conjonctivite qui leur donne des yeux larmoyants. Le signe de Köplik est détectable dans 70 % des cas. La maladie peut s'accompagner d'une diarrhée, de douleurs abdominales et de vomissements. Plus rarement, on observe des convulsions ou un syndrome méningé. Puis, apparaît une éruption maculopapuleuse (Figure 2), peu prurigineuse, formée de larges plaques irrégulières et confluentes. Elle débute au visage et au cou, puis s'étend en une seule poussée, en 3 à 4 jours, à tout le corps jusqu'à la paume des mains et la plante des pieds. Tandis que la fièvre diminue en 3-4 jours, l'éruption desquame avant de disparaître. Les patients sont contagieux deux ou trois jours avant la phase d'invasion et le demeurent pendant 10 jours.



Fig. 2 - Éruption de la rougeole.

Les facteurs de risque d'aggravation de la rougeole sont la malnutrition, la carence en vitamine A, l'immunodépression (incluant les patients sidéens, sous chimiothérapie ou corticothérapie ou bénéficiant d'une transplantation d'organe ou de tissu), la grossesse avec menace de fausses couches et de contaminations fœtales. Les complications peuvent se manifester dans environ 30 % des cas, aggravées par l'immunodépression momentanée induite par la rougeole (6). Il s'agit d'otites moyennes aiguës, de pneumonies avec surinfections bactériennes, de conjonctivites avec kératites, de diarrhées sévères et persistantes, d'encéphalites aiguës survenant 3-6 jours après l'éruption (1/1000), ou d'accouchements prématurés. Rarement, on peut observer une panencéphalite sclérosante subaiguë. Survenant environ 4-14 ans après une rougeole, il s'agit d'une encéphalite progressive caractérisée par une démyélinisation des neurones cérébraux. Sa fréquence est estimée entre 0,7-30 pour 100 000 cas de rougeole. Son évolution est mortelle en 2 à 3 ans.

Avant l'ère de la vaccination, on relevait des taux de mortalité loin d'être négligeable. Il existe de nombreux rapports sur les épidémies de rougeole en Angleterre et en Écosse dès le début du XVII^e siècle, notamment celles de Londres en 1670 et 1674. Par la suite, la maladie a persisté à l'état endémique en Grande-Bretagne et en Europe au XVIII^e et au XIX^e siècle. Le taux de mortalité varie en fonction de l'âge des patients, des conditions socio-économiques et de leur état de santé général. À Glasgow et à Aberdeen, au début du XX^e siècle, des études soigneuses révèlent que le taux d'attaque de la rougeole parmi les très jeunes enfants est 8-10 fois supérieur dans les familles vivant dans des logements à une seule pièce comparativement à celles résidant dans des logements à quatre pièces ou plus (7,8). La mortalité la plus élevée est observée chez les enfants de moins d'un an et de deux à trois ans, après quoi le pourcentage de décès tombe rapidement jusqu'à l'âge de 15 ans pour être ensuite très faible chez les adultes.

Une étude anglaise, publiée en 1914 par un statisticien travaillant pour une compagnie d'assurances, rapporte un taux moyen de mortalité de 1 % à partir des résultats colligés pendant la période 1906-1910 dans 22 pays (9). Cependant, il demeurerait d'importantes fluctuations de la mortalité selon les pays : 4,84 % au Chili, 4,43 % en Hongrie, 0,24 % en Australie, 0,35 % en Écosse, 3,85 % en Espagne, 2,91 % en Italie, en Angleterre

et au pays de Galles et 1,08 % aux États-Unis d'Amérique. Dans les pays où la rougeole existait à l'état endémique, des bouffées épidémiques survenaient tous les trois à cinq ans au fur et à mesure du renouvellement des générations. Par la suite, des taux beaucoup plus élevés ont été rapportés, atteignant 10 %, notamment dans les îles du Pacifique et en Afrique. Dans les années 1960, on a relevé des taux de mortalité > à 10 %, comme le mentionnent, par exemple, les études du pédiatre britannique David Morley au Nigéria (10). La mortalité de la rougeole a commencé à décliner dans les pays industriels durant la première moitié du XX^e siècle, avec le développement économique, l'amélioration des conditions de vie, de l'hygiène et du statut nutritionnel, ainsi que les soins médicaux avec, en particulier, l'avènement des antibiotiques pour traiter les pneumopathies bactériennes. En 1963, avant l'introduction du vaccin, on estime le nombre mondial de cas de rougeole à 30 millions par an, responsables de 2 millions de morts.

LA PANDÉMIE DE ROUGEOLE

On pense que la maladie était largement répandue en Europe, en Asie du Sud et de l'Est, en Inde et en Chine au Moyen Âge (2). À partir de la découverte des Amériques et de l'expansion coloniale européenne au XVII^e siècle, la rougeole va se propager dans le monde entier jusqu'au XX^e siècle.

Lors des conquêtes espagnoles dans le Nouveau Monde, la variole et la rougeole ont été à l'origine d'épidémies avec une forte mortalité chez les Amérindiens, notamment lors de la conquête du Mexique en 1521 et de l'Empire inca en 1532 (11). On rapporte aussi de graves épidémies de rougeole à Cuba en 1529, provoquant la mort de deux tiers de la population indigène qui avait survécu à la variole. En 1531, une épidémie de rougeole a fait disparaître 50 % de la population du Honduras. La rougeole s'est aussi implantée au Brésil avec l'arrivée des Portugais en 1522. En Amérique du Nord, la rougeole est apparue le long de la côte Est au XVII^e siècle. La maladie a émergé pour la première fois en Oregon en 1829, suite aux mouvements des colons vers l'ouest, depuis la vallée du Mississippi, avant de se propager dans l'ensemble du pays au fur et à mesure de la conquête de l'Ouest. Elle est signalée en Californie en 1846, en Alaska en 1848 et dans l'île de Kodiak en 1875 (2).

À l'orée du XIX^e siècle, n'étaient épargnées par la rougeole que les îles de l'Atlantique Nord

et du Pacifique, protégées du fait de leur isolement et de leur éloignement. En effet, il fallait plus de deux mois avec la marine à voile pour rejoindre les îles du Pacifique, ce qui prévenait l'arrivée de la maladie. L'importation aux îles d'Océanie provenait principalement d'Australie et de Nouvelle-Zélande, touchées dans les années 1850, mais aussi d'Inde, où la rougeole était endémique depuis le Moyen Âge. La propagation aux îles du Pacifique Sud-Ouest s'est déroulée par vagues successives (12), à Hawaï en 1848, à Tahiti et aux îles Cook en 1854, aux îles Fidji et Salomon ainsi qu'en Nouvelle-Guinée en 1875, aux îles Tonga et à Samoa en 1893. Certaines épidémies étaient particulièrement graves comme celles d'Hawaï, qui a fait disparaître 20 % de la population, et des Fidji, qui a entraîné 36 000 morts sur une population de 135 000 habitants (13). Cette dernière épidémie avait été importée à la suite du séjour d'une délégation de chefs fidjiens à Sydney pour concéder la souveraineté aux Britanniques. Au XX^e siècle, il y eut d'autres épidémies importées en 1903 et de 1910 à 1914, moins graves du fait de l'immunisation des populations.

L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA ROUGEOLE

Les îles de l'Atlantique Nord, notamment l'Islande et les îles Féroé, ont été longtemps isolées, peu accessibles et hors des routes commerciales, ce qui explique qu'elles n'ont rencontré la rougeole qu'assez tardivement, à partir des XVIII^e et XIX^e siècles. Ces îles ont fait face à de graves épidémies en 1846 et en 1882. L'étude de ces épidémies insulaires a permis des avancées importantes pour la compréhension de la transmission de la rougeole, en particulier celle des îles Féroé en 1846. Peter Ludwig Panum (1820-1885) est envoyé par le gouvernement danois pour étudier une grave épidémie de rougeole ayant débuté aux îles Féroé en 1846 (Figure 3), dans le but de proposer des mesures préventives. Ce jeune médecin âgé de 26 ans, formé à l'université de Copenhague, va y passer cinq mois et réalisera une remarquable étude épidémiologique de la maladie. Rattachées au royaume du Danemark depuis 1387, les îles Féroé, situées entre les îles Shetland et l'Islande, étaient géographiquement très isolées depuis des siècles, loin de toute voie commerciale, avec des échanges restreints avec le seul Danemark. La population d'origine norvégienne est estimée en 1846 à 7864 individus. Thorshavn, la capitale administrative, compte alors une population de 800 habitants.

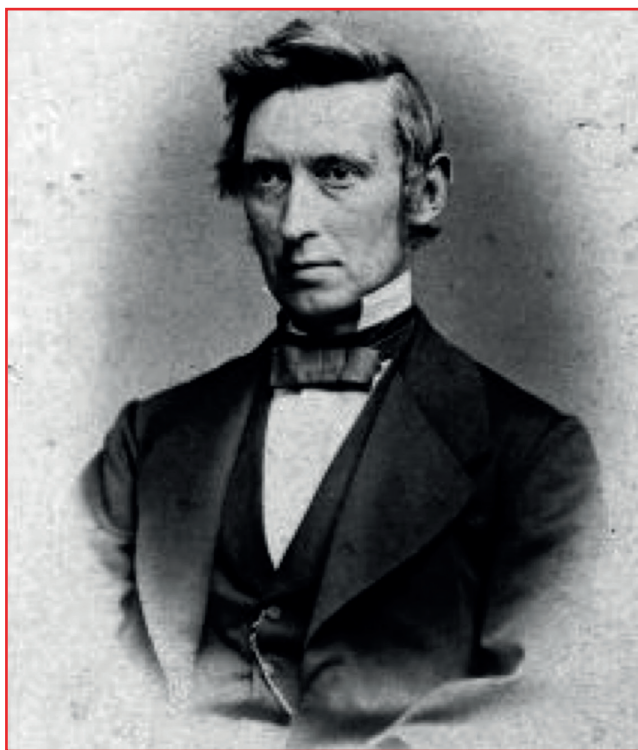


Fig. 3 - Peter Panum (1820-1885) [Medical Museum, Copenhagen University].

Les insulaires vivent de façon très dispersée sur les dix-sept îles de l'archipel, dans des villages de 20 à 200 habitants, isolés et difficiles d'accès et séparés du fait de la nature montagneuse des îles, avec des fjords très dangereux et rendant difficile les échanges. Panum est surpris par la pauvreté de la population dont les conditions de vie sont très dures. Vivant misérablement, sans hygiène, dans des logements étroits et mal chauffés, les habitants se nourrissent de viande séchée, portent toujours les mêmes vêtements de laine en hiver comme en été, et sont couverts de poux. Cependant, cette population travailleuse et intelligente a organisé spontanément pendant l'épidémie une forme de « quarantaine populaire » qui a freiné l'épidémie. À cela s'ajoutait un manque de médecins et de sages-femmes, comparativement au Danemark.

Panum décrit avec rigueur les faits observés, effectuant une « géographie de la maladie », ce qu'on appelle aujourd'hui « épidémiologie ». Il constate que la rougeole a été introduite à Thorshavn par un charpentier venant de Copenhague en incubation de rougeole. Il réussit à identifier le cas index de 52 villages, car chaque village subit une épidémie très localisée. Ainsi peut-il déterminer l'intervalle entre le premier cas et les cas suivants, c'est-à-dire l'incuba-

tion de la maladie, d'environ 14 jours. L'épidémie de rougeole qui a sévi d'avril à octobre 1846 a touché 6100 habitants, soit près de 80 % de la population, frappant toutes les classes d'âge. Cette situation est très différente de la rougeole endémique au Danemark, où seuls les jeunes enfants sont atteints. Aux îles Féroé, on déplore 170 décès, soit un taux de mortalité de 2,8 %, beaucoup plus fort que celui du Danemark. Fait important, aucune des 98 personnes âgées survivantes qui avaient contracté la rougeole lors de l'épidémie précédente de 1781 n'était malade, démontrant ainsi une résistance acquise de très longue durée, plus de 60 ans. Cette épidémie souligne la très grande contagiosité de la rougeole. On sait aujourd'hui qu'une personne contagieuse peut infecter 12 à 18 individus indemnes de la maladie (ce qu'on appelle le RO), que les malades sont contagieux 4 jours avant l'apparition de la fièvre et des symptômes, jusqu'à quatre jours après l'éruption, ce qui rend peu efficaces les mesures de quarantaine.

Panum publie en 1847 l'ensemble de ses observations dans un rapport de 111 pages, qui est un modèle du genre (14-16). Il présente une approche multidisciplinaire, tenant compte de la répartition de la population, des conditions de vie, des échanges, et aussi des données numériques précises. Il montre de façon lumineuse que la rougeole n'était pas due à un mauvais air ou à une mauvaise odeur, selon la théorie des miasmes alors dominante, mais qu'elle est transmise par exposition directe avec les patients par quelque chose d'imperceptible aux sens. Cela est démontré en déterminant la période d'incubation qui prouve que la rougeole est de nature purement contagieuse, puisqu'après le cas index il faut attendre deux semaines avant l'apparition des cas secondaires. L'autre importante découverte est la constatation qu'il existe une résistance acquise durant plus de 60 ans. Cela explique la différence entre une épidémie frappant une population vierge, qui touche toutes les classes d'âge, et une épidémie en zone endémique où seuls les jeunes enfants non immunisés sont atteints. Enfin, les taux de mortalité élevés peuvent être liés aux conditions de vie et à l'état de santé précaire des habitants.

LA DÉCOUVERTE DU VIRUS DE LA ROUGEOLE

La nature virale de la maladie a été démontrée en 1911 par John Anderson et Joseph Goldberger, qui ont réussi à transmettre la rougeole à des singes rhésus à partir de sang de malades, entraînant

une éruption discrète avec un pic fébrile (17). Le virus a été ensuite cultivé à partir de 1939, sans réellement prouver son identité (18,19). En 1954, Thomas Chalmers Peebles (1921-2010), travaillant à Boston avec John Franklin Enders (1897-1985), prix Nobel de médecine 1954 (Figure 4), est envoyé dans une école primaire des environs à l'occasion d'une épidémie de rougeole. Il met en culture des prélèvements rhinopharyngés et sanguins d'un enfant de 11 ans, David Edmonston, sur des cellules rénales humaines. Après quelques jours, il observe l'apparition de syncytia dispersés en foyers avec des cellules géantes multinucléées (Figure 5). Peebles injecte le surnageant de culture à des singes qui développent une forme bénigne de rougeole avec éruption discrète (20,21). C'est à partir de cette souche dite *Edmonston* que sera conçu un vaccin vivant atténué.

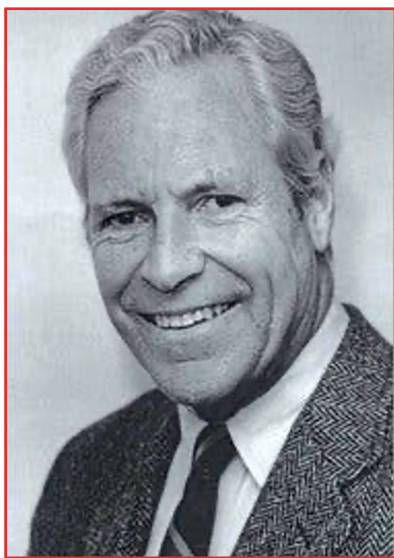
Le génome du virus de la rougeole est constitué d'ARN monocaténaire composé d'environ 16 000 nucléotides et comprenant 6 gènes codant notamment une hémagglutinine H (22) et une protéine de fusion F. C'est un virus enveloppé qui est inactivé en quelques heures dans l'environnement. Il appartient au genre *Morbillivirus* (en anglais *Measles Virus*, MeV) de la famille des *Paramyxoviridae*. On distingue 24 génotypes, ce qui permet de suivre la circulation du virus dans le monde. Ce virus est apparenté à d'autres *Morbillivirus*, animaux responsables de la peste bovine, de la peste des petits ruminants, et de la maladie de Carré des chiens (23). Le virus est hautement

contagieux et se propage aux personnes-contacts par la toux et les éternuements.

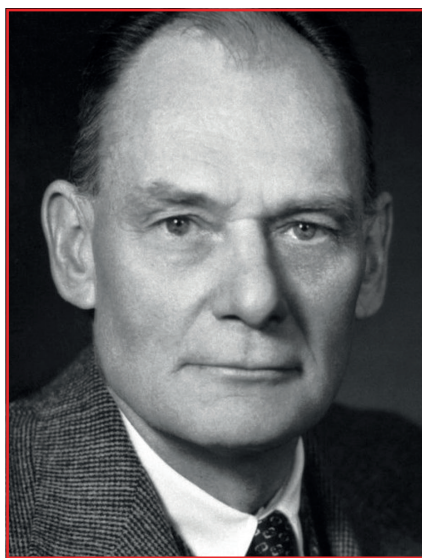
Les études phylogénétiques ont montré que le virus de la peste bovine est le plus proche du virus de la rougeole. Celui-ci serait donc d'origine zoonotique, à la suite de contacts avec le bétail au Néolithique. Le virus se serait progressivement adapté à l'Homme à l'état endémique dans les zones de densité humaine importante, estimées entre 250 000 et 500 000 individus. Ces estimations corroborées par les études d'épidémies insulaires viennent de modèles mathématiques étudiant la diffusion stochastique du virus dans une population vierge (24,25). On pense que le virus actuel, très adapté à l'Homme, serait apparu assez récemment, au VI^e siècle avant notre ère (26). Il n'existe pas de réservoirs animaux de la rougeole, même si son origine est zoonotique.

LA VACCINATION CONTRE LA ROUGEOLE

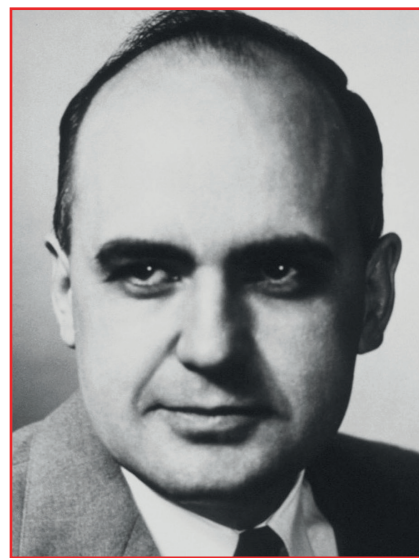
La vaccination moderne a été précédée au XVIII^e siècle d'un essai d'inoculation du virus de la rougeole à titre préventif. En 1758, le médecin écossais Francis Home (1719-1813), membre du *Royal College of Physicians* et professeur de *Materia Medica* à l'université d'Édimbourg (Figure 6), s'inspirant de l'inoculation de la variole alors en vogue, a tenté de transmettre la rougeole à des enfants, pour prévenir la maladie. Il avait été impressionné par l'épidémie de l'hiver 1755 à Édimbourg, qui avait entraîné une mortalité de l'ordre de 10%. Il décide d'inoculer la « matière morbide »



Thomas Peebles (1921-2010)



John Enders (1897-1985)



Maurice Hilleman (1919-2005)

Fig. 4 - Les pionniers de la vaccination : Thomas Peebles, John Enders et Maurice Hilleman.

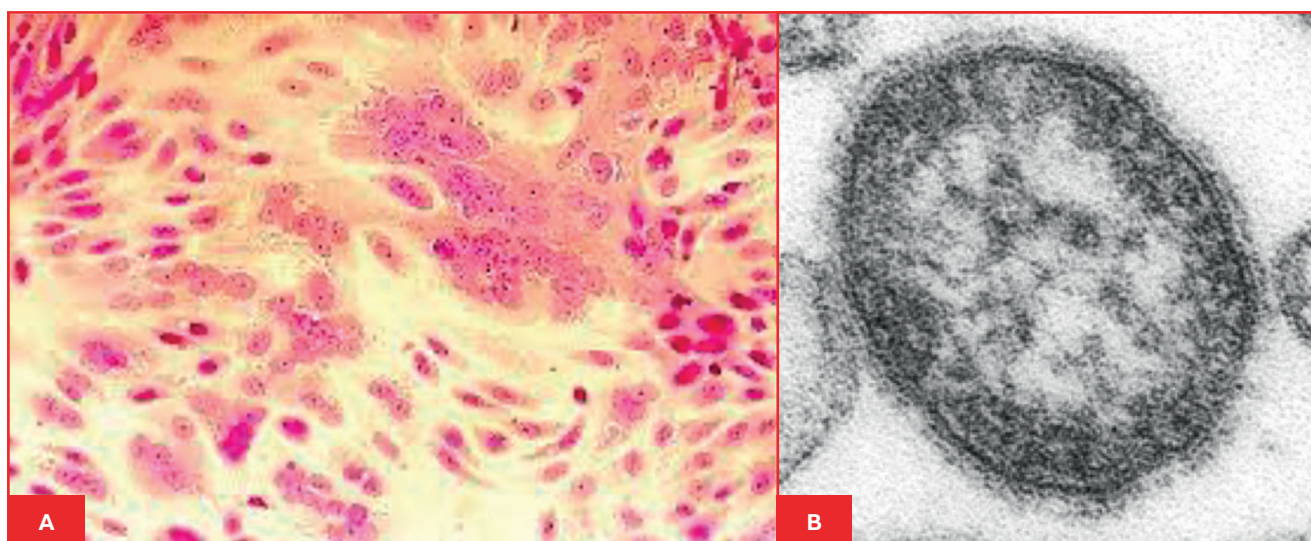


Fig. 5 - A. L'effet cytopathogène du virus de la rougeole en culture cellulaire avec formation de syncytia ; B. Virus observé au microscope électronique à partir d'une culture cellulaire.

par voie parentérale, espérant notamment prévenir la toux tenace due à l'inflammation pulmonaire, ce qui pourrait fortement diminuer la contagiosité. Il prélève du sang d'enfants rougeoleux au début de l'éruption avec le pic fébrile correspondant en réalité à l'éphémère virémie observée au cours de la maladie. Puis, il inocule avec ce sang des enfants indemnes par incisions aux deux bras. Il teste ainsi un groupe de 12 enfants : 10 vont présenter une éruption fébrile modérée caractéristique, après une incubation de 6-7 jours, et deux restent indemnes (27). Cette approche a été rapidement abandonnée du fait des difficultés techniques, notamment pour obtenir la matière rougeoleuse au bon moment pour inoculer la maladie.

Le premier vaccin contre la rougeole a été développé par l'équipe de Enders à partir de la souche *Edmonston-B*, dérivée de la première souche isolée en 1954. Le virus a été atténué par des dizaines de passages sur cellules rénales humaines, puis sur cellules amniotiques humaines, et enfin sur œufs de poules embryonnés. Au fur et à mesure des passages, la virulence était testée sur des singes. La souche vaccinale, obtenue en 1958, est très peu virulente, mais conserve sa capacité d'induire une forte réponse immunitaire avec production d'anticorps neutralisants (28). La souche vaccinale est alors administrée, avec le consentement des parents, à 11 enfants handicapés mentaux en institution, indemnes d'anticorps contre le virus de la rougeole (29,30). Après 6 à 9 jours, les enfants ont une légère fièvre et une éruption très atténuée apparaissant au 11^e jour, associée à une forte réponse immunitaire avec anticorps neutralisants (31,32).



Fig. 6 - Francis Home (1719-1813), peint par David Allan.

Ce premier vaccin vivant atténué contre la rougeole est homologué aux États-Unis en 1963. Le premier essai de vaccination sur le terrain a été entrepris par David Morley, en Afrique (33). Ce vaccin vivant atténué a une forte stabilité antigénique expliquant sa remarquable efficacité, quel que soit le génotype, entraînant une très forte diminution de l'incidence de la rougeole, par exemple au Royaume-Uni (Figure 7). Il est aussi très bien toléré. On s'est aperçu rapidement que les anticorps maternels contre le virus pouvaient entraver l'efficacité du vaccin vivant atténué dans les premiers mois de la vie. Ainsi, il a été préconisé de vacciner à partir du 9^e mois, quand les anticorps maternels ont disparu (30). En 1974, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) introduit la vaccination contre la rougeole dans son programme élargi de vaccination. Maurice Hilleman (1919-2005) (Figure 4), pionnier dans le développement des vaccins travaillant chez Merck & Co. (34), a élaboré une version améliorée du vaccin de la rougeole en 1968, puis du vaccin combiné avec ceux de la rubéole et des oreillons (ROR) en 1971, avec d'abord une simple dose à 9-12 mois puis un rappel avant 18 mois.

Aux États-Unis, la vaccination contre la rougeole à une seule dose se généralise à partir de 1978 pour l'entrée à l'école, mais sans être obligatoire. Cela entraîne une diminution de 90 % du nombre de cas de rougeole, mais on observe des épidémies tous les 3 à 5 ans, expliquées par l'absence de vaccination des enfants d'âge

préscolaire et par les échecs de la vaccination à une dose seulement, estimée à 5 % des vaccinés. En 1989-1991, on constate une résurgence de rougeole dans ce pays, avec 55 000 cas et 123 décès. C'est alors qu'est mis en place un programme national de vaccination des enfants contre la rougeole par deux doses, en ciblant aussi les enfants d'âge préscolaire (une dose à l'âge de 2 ans, une seconde vers 5-6 ans). Le nombre de cas de rougeole est tombé à 958 en 1994, puis à 508 en 1996. La maladie endémique semble avoir disparu des États-Unis en 2000. Par la suite, le pays connaîtra d'autres épidémies importées par des voyageurs en incubation de rougeole (Figure 8).

En Europe, le premier pays à avoir éliminé la rougeole est la Finlande, en 1993, grâce à une vaccination à deux doses en place depuis 1982 et une couverture vaccinale de 96 % depuis 1991. En France, la vaccination contre la rougeole est entrée dans le calendrier vaccinal en 1983, sans être obligatoire pour être scolarisé. Au fur et à mesure que la couverture vaccinale augmente, on passe de près de 400 000 cas en 1987 à 44 000 cas en 1993. La couverture vaccinale stagne depuis lors à environ 80 %, avec de fortes disparités départementales. Le virus continue à circuler. La vaccination par deux doses associée à celles contre les oreillons et la rubéole (ROR) a été introduite en 1996. La vaccination est devenue obligatoire en 2018, du fait de résurgences inquiétantes d'épidémies de rougeole (Figure 9), en particulier liées

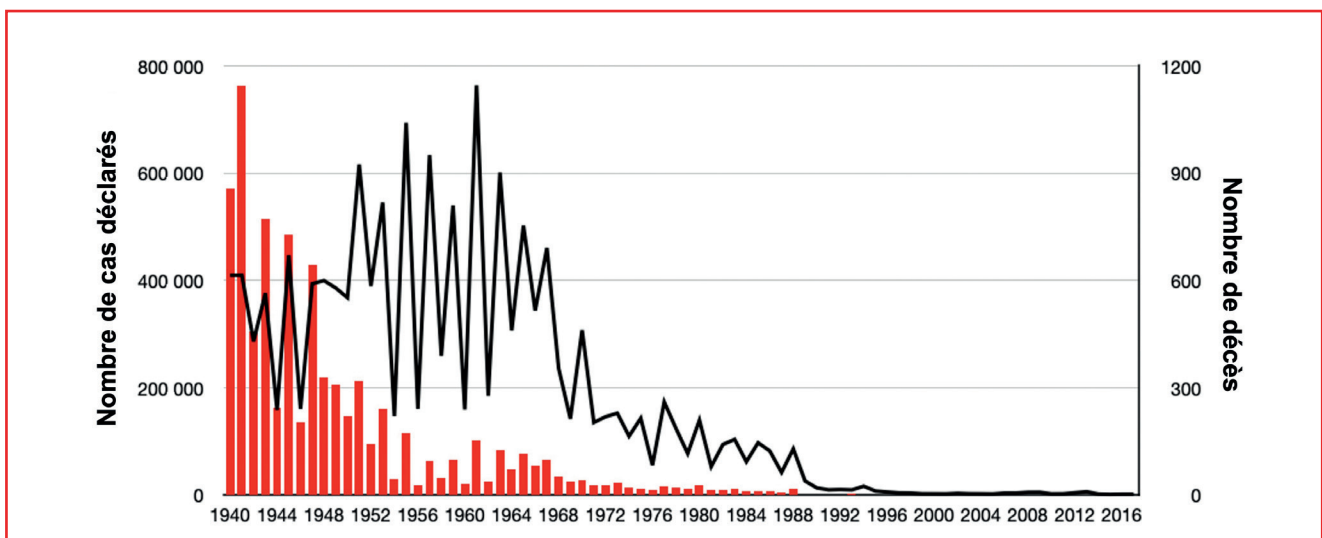


Fig. 7 - L'incidence des décès par rougeole en Angleterre et au Pays de Galles, de 1940 à 2017. En rouge, le nombre de décès ; en noir, les notifications.

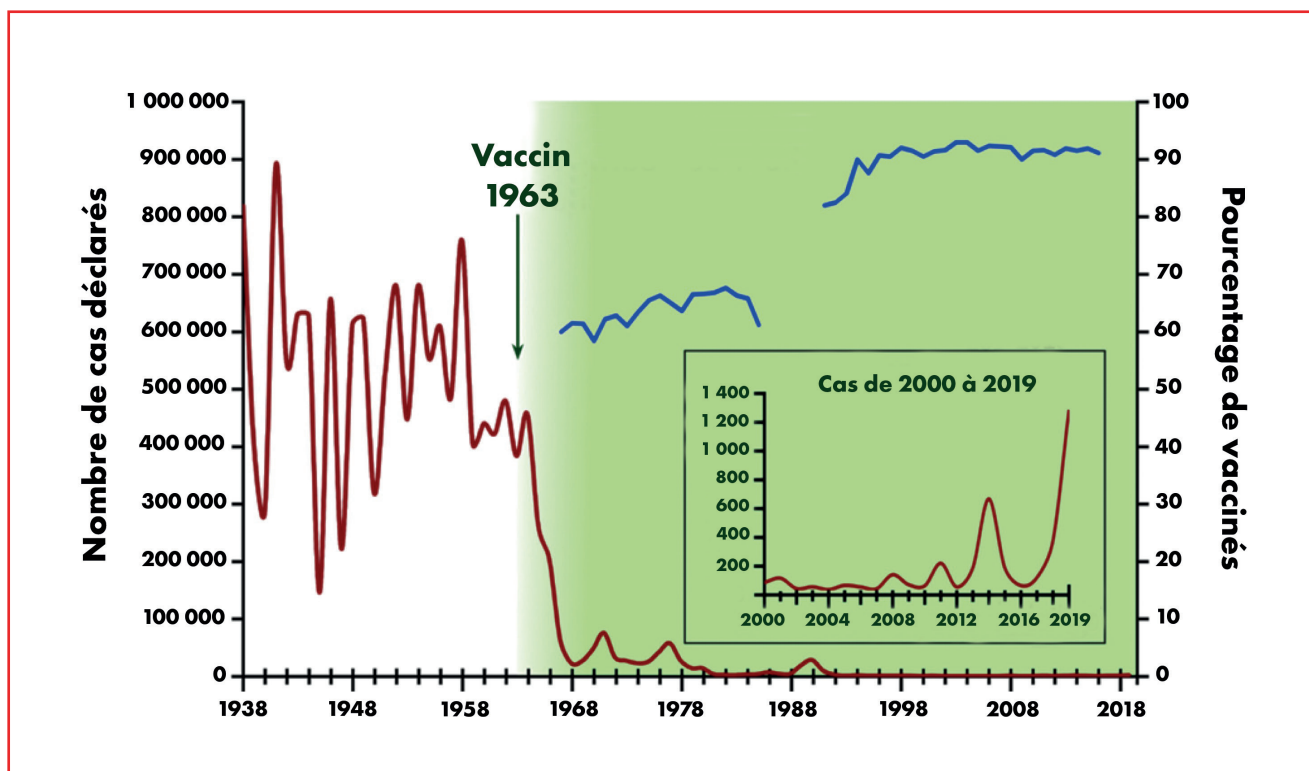


Fig. 8 - Incidence des cas de rougeole aux États-Unis de 1938 à 2019 en fonction de la couverture vaccinale. En rouge : cas déclarés ; en bleu : pourcentage de vaccinés.

à une diminution de la couverture vaccinale à la suite d'informations mensongères sur le danger du vaccin ROR. En 1998, un médecin britannique, Andrew Wakefield, a publié une étude dans le *Lancet*, décrivant une nouvelle forme d'entérocolite asso-

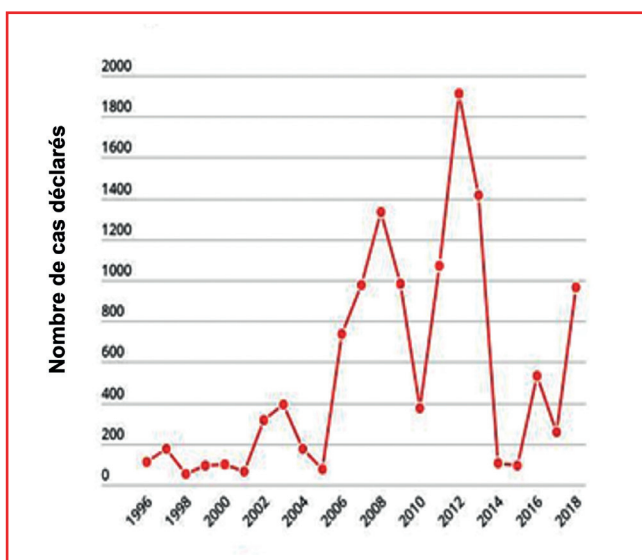


Fig. 9 - La rougeole en France de 1996 à 2018 : 24 000 cas déclarés, dont 15 000 en 2011, entraînant 1500 cas de pneumonie grave, 34 cas d'encéphalite et 10 décès.

ciée à l'autisme, chez des enfants ayant reçu le vaccin trivalent. Il appelle cette maladie « l'entérocolite autistique » (*autistic enterocolitis*) et suggère, sans aucune preuve, un lien de causalité. Cette étude, publiée dans un journal de renom, a eu des conséquences catastrophiques sur l'acceptation du vaccin par les parents en Europe et aux États-Unis. Les résultats de cette investigation n'ont pu être reproduits et des biais méthodologiques, des falsifications des données et de graves manquements, incluant des intérêts financiers personnels, ont été détectés. Tous les auteurs, à l'exception de Wakefield, se sont rétractés. Lui-même a été radié de l'Ordre des médecins et s'est exilé aux États-Unis, où il milite contre les vaccins. L'article ne sera retiré qu'en 2010 par le *Lancet* (35). Cet épisode introduit une défiance injustifiée pour un vaccin innocent, efficace et très bien toléré.

Comme cela a été proposé pour la peste bovine (36), il est permis d'espérer obtenir, grâce au vaccin efficace et très bien toléré, l'éradication de ce virus sans réservoir animal, à l'instar de celui de la variole et comme on l'envisage pour les poliovirus (37). L'OMS préconise que le seuil de l'immunité collective pour arrêter la circulation du virus de la rougeole soit de 90 à 95%. Dans les zones endé-



Fig. 10 - Répartition de la mortalité par rougeole dans le monde en 2018 (surtout chez les enfants < 5 ans).

miques, notamment les pays industrialisés, on voit encore des épidémies tous les 2 à 5 ans, périodicité qui peut être accélérée en fonction de la baisse de la couverture vaccinale. Ces épidémies sont favorisées par les rassemblements, notamment dans les écoles et surviennent même si seulement 10 % des individus sont sensibles à la rougeole.

L'incidence mondiale annuelle de la rougeole est passée de 145 cas par million en 2000, à 49 cas par million en 2018, soit 9,7 millions de cas. Cette année-là, le nombre de décès dans le monde par rougeole a été estimé à 142 300, avec une forte mortalité en Afrique (Figure 10). En 2018, la couverture vaccinale mondiale avec une dose est de 86 %, avec de grandes variations

selon les régions. Les chiffres de la couverture vaccinale (une dose) restent assez constants : Afrique (75 %), Méditerranée orientale (83 %), Asie du Sud-Est (89 %), Europe et Amérique du Nord (90 %).

Aujourd'hui, le taux de mortalité de la rougeole est < à 0,01 % dans les pays industrialisés et > 5 % dans les pays en développement. Entre 1855 et 2005, on estime que la rougeole a tué près de 200 millions de personnes dans le monde. On reste encore très loin de l'éradication d'une maladie contre laquelle nous disposons de tous les moyens pour y parvenir.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Al-Räzi M. Traité de la variole et de la rougeole (traduction de L. Leclerc & A. Lenoir). *JB Ballière*, Paris ; 1866 : 58 pages.
- (2) Hirsch A. Handbook of Geographical and Historical Pathology (traduction C. Creighton), Vol 1 (154-70), *New Sydenham Society*, London, 1883.
- (3) Sydenham T. Processus integri in morbis ferè omnibus curandis (latine ed.), S. Smith B. Walford, J. Knapton, London : 1693.
- (4) Sydenham T. Medical Observations on the History and Cure of Acute Diseases, 1676.
- (5) Van Bogaert L. Une leuco-encéphalite sclérosante subaiguë. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1945 ; **8** : 101-20.
- (6) Rota PA, Moss WJ, Takeda M, de Swart RL, Thompson KM, Goodson JL. Measles. *Nat Rev Dis Primers* 2016 ; **2** : 16049.
- (7) Report of the Medical Officer of Health of the city of Glasgow, 1908, p. 99. Cité in (9), p.290.
- (8) Report of the Medical Officer of Health of the city of Aberdeen, 1904, p. 48. Cité in (9), p.290.
- (9) Crum FS. A statistical study of measles. *Am J Public Health* 1914 ; **4** : 289-309.
- (10) Morley DC. Measles in Nigeria. *Am J Dis Child* 1962 ; **103** : 230-3.
- (11) Cook SF. The incidence and significance of disease among the Aztecs and related tribes. *Hisp Am Hist Rev* 1946 ; **26** : 320-35.
- (12) Penman BS, Gupta S, Shanks GD. Rapid mortality transition of Pacific Islands in the 19th century. *Epidemiol Infect* 2017 ; **145** : 1-11.
- (13) Squire W. On measles in Fiji. *Trans Epidemiol Soc Lond* 1879 ; **4** : 72-4.
- (14) Panum PL. Iagttagelser, anstillede under Mæslinge-Epidemien paa Færøerne i Aaret 1846 [Observations made during the measles epidemic on the Faroe islands in the year 1846]. *Bibliot f Laeger* 1847 ; **3R**, **1** : 270-344.
- (15) Panum PL. Beobachtungen iüber das Masercontagium. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1847 ; **1** : 492-512.
- (16) Panum PL. Observations made during the epidemic of measles on the Faroe islands during the year 1846 (Transl.) *Delta Omega Society*, New York : 1940. <http://www.med.mcgill.ca/epidemiology/courses/EPIB591/Fall%202010/mid-term%20presentations/Paper9.pdf>
- (17) Anderson JF, Goldberger J. Experimental measles in the monkey. *Public Health Rep* 1911 ; **26** : 847-8.
- (18) Rake G, Shaffer MF. Propagation of the agent of measles in the fertile hen's egg. *Nature* 1939 ; **144** : 672-3.
- (19) Rake G, Shaffer MF. Studies on measles I. The use of the chorio-allantois of the developing chicken embryo. *J Immunol* 1940 ; **38** : 177-200.
- (20) Enders JF, Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954 ; **86** : 277-86.
- (21) Enders JF, Peebles TC, McCarthy K, Milovanović M, Mitus A, Holloway A. Measles Virus : a summary of experiments concerned with isolation, properties, and behavior. *Am J Public Health Nations Health* 1957 ; **47** : 275-82.
- (22) Perlès JR, Chany C. Activité hémagglutinante et hémolytique du virus morbilleux. *C R Acad Sci* 1960 ; **251** : 820-1.
- (23) Warren J. The relationships of the viruses of measles, canine distemper and rinderpest. *Adv Virus Res* 1960 ; **7** : 27-60.
- (24) Bartlett MS. Measles periodicity and community size. *J R Statist Soc A* 1957 ; **120** : 48-70.
- (25) Black FL. Measles endemicity in insular populations : critical community size and its evolutionary implication. *J Theor Biol* 1966 ; **11** : 207-11.
- (26) Dux A, Lequime S, Patrono LV, Vrancken B, Boral S, Gogarten JF, et al. Measles virus and rinderpest virus divergence dated to the rise of large cities. *Science* 2020 ; **368** : 1367-70.
- (27) Home F. Medical facts and experiments. On the measles as they appeared 1758 at Edinburgh, and their incubation. A. Millar in the Strand, A. Kincaid & J. Bell at Edinburgh, London ; 1759 : 253-88.
- (28) Enders JF, Vaccination against measles : Francis Home redivivus. *Yale J Biol Med* 1961 ; **34** : 239-60.
- (29) Enders JF, Katz SL, Milovanović MV, Holloway A. Studies on an attenuated measles- virus vaccine. I. Development and preparations of the vaccine : techniques for assay of effects of vaccination. *N Engl J Med* 1960 ; **263** : 153-9.
- (30) Stokes J Jr, Reilly CM, Hilleman MR, Buynak EB. Use of attenuated measles-virus vaccine in early infancy. *N Engl J Med* 1960 ; **263** : 230-3.
- (31) McCrumb FR Jr, Kress S, Saunders E, Snyder MJ, Schluederberg AE. Studies with live attenuated measles-virus vaccine. I. Clinical and immunologic responses in institutionalized children. *Am J Dis Child* 1961 ; **101** : 689-700.
- (32) Kress S, Schluederberg AE, Hornick RB, Morse LJ, Cole JL, Slater EA, et al. Studies with live attenuated measles-virus vaccine. II. Clinical and immunological response of children in an open community. *Am J Dis Child* 1961 ; **101** : 701-7.
- (33) Morley DC, Woodland M, Krugman S, Friedman H, Grab B. Measles and measles vaccination in an African village. *Bull World Health Org* 1964 ; **30** : 733-9.
- (34) Tulchinsky TH. Maurice Hilleman : creator of vaccines that changed the world. *Case Studies in Public Health* 2018 : 443-70.
- (35) Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998 ; **351** : 637-41.
- (36) Roeder P, Mariner J, Kock R. Rinderpest : the veterinary perspective on eradication. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013 ; **368** : 20120139.
- (37) Levin A, Burgess C, Garrison LP Jr, Bauch C, Babigumira J, Simons E, et al. Global eradication of measles : an epidemiologic and economic evaluation. *J Infect Dis* 2011 ; **204** (Suppl 1) : 98-106.