

Ces maladies qui sont de retour

Laurence Bamps

These diseases are back

Whether linked to changes in vaccine policy or compliance, climate change or the intensification of population movements (travel, migration), certain infectious diseases whose incidence had fallen sharply at the end of the 20th century have recently resurfaced. Using a few examples, and focusing in particular on certain notifiable diseases, this presentation will review the main clinical features of these diseases, which are or could be back, when to think about them, and how to manage and prevent them.

KEYWORDS

Measles, mumps, rubella, diphtheria, notifiable infectious diseases

Que ce soit en lien avec les modifications en termes de politique ou de compliance vaccinales, avec les changements climatiques ou encore l'intensification des mouvements de population (voyages, migration), certaines maladies infectieuses dont l'incidence avait pourtant fortement décru à la fin du 20^e siècle connaissent dernièrement des recrudescences. Cet exposé vise, à travers quelques exemples, et en mettant un accent particulier sur certaines maladies à déclaration obligatoire, à rappeler les principales caractéristiques cliniques de ces maladies qui sont ou pourraient être de retour, quand y penser, et comment les prendre en charge et les prévenir.

ROUGEOLE

La rougeole est une maladie virale (*Morbillivirus*, famille des *Paramyxoviridae*) extrêmement contagieuse. Son réservoir est strictement humain, sa transmission se fait par contact ou aérosolisation des sécrétions respiratoires, et elle se caractérise par une haute pathogénicité (pas de porteur sain) et un taux d'attaque supérieur à 90% chez les personnes exposées non-immunisées. En Belgique, elle se transmet principalement en hiver et au printemps.

Ses manifestations cliniques se caractérisent par une évolution en trois phases : après une incubation de 10 jours en moyenne, survient la phase catarrhale marquée pendant 2 à 5 jours par une fièvre accompagnée de rhinite, conjonctivite et toux sèche ; l'on peut observer de façon fugace des tâches de Koplik sur la muqueuse orale (typiquement sur la face interne des joues). Ensuite vient la phase d'éruption maculopapuleuse, caractérisée par son aspect en carte géographique (maculopapules confluentes au contour bien délimité, entourées de peau saine) qui apparaît derrière les oreilles puis au niveau du visage, et s'étend progressivement vers le tronc puis les extrémités. La fièvre est alors plus élevée. L'éruption disparaît en 5 à 6 jours. L'infection peut mener à des complications telles

que des bronchopneumonies, otites, laryngo-trachéites, ou encore plus rarement des encéphalites aiguës. La panencéphalite sclérosante subaiguë, quant à elle, est également rare et survient plusieurs années après l'infection. Parmi les populations les plus vulnérables vis-à-vis des complications, citons les enfants en bas-âge, les adultes de plus de 20 ans, les immunodéprimés et les femmes enceintes. La mortalité globale est inférieure à 0.1% dans les pays industrialisés.

Le diagnostic repose dans un premier temps sur la reconnaissance des signes cliniques, car tout cas suspecté doit être déclaré (obligatoire) sans tarder afin d'enrayer la chaîne de transmission du virus. Il sera ensuite confirmé à l'aide de méthodes sérologiques dans le sang (IgM positives à partir de 3 jours après l'apparition de l'éruption, IgG 7 jours après l'éruption) ou la salive (IgM), une PCR doit également être réalisée sur un frottis salivaire. Ces prélèvements sont à envoyer dès que possible au centre national de référence (Sciensano).

La période de haute contagiosité s'étend de 5 jours avant à 5 jours après l'apparition de l'éruption cutanée. Il

conviendra d'isoler le patient et d'identifier ses contacts. Aucun traitement antiviral n'est possible ; la stratégie reposera donc essentiellement sur des soins supportifs et des mesures préventives des cas secondaires chez les contacts non-immunisés. Une vaccination prophylactique post-exposition peut être réalisée dans les 72 heures suivant le contact. En cas de contre-indication au vaccin vivant, il existe théoriquement une possibilité d'administrer des gammaglobulines spécifiques chez les groupes à risque (nourrissons < 6 mois, femmes enceintes, immunodéprimés) ; ces dernières ne sont cependant pas disponibles en Belgique, et l'usage d'immunoglobulines polyvalentes à cet effet n'est pas remboursé.

L'immunité contre la rougeole, aussi bien naturelle que vaccinale, persiste à vie. Les personnes nées avant 1970, au vu des données épidémiologiques, sont considérées comme naturellement immunisées. Le vaccin actuellement utilisé (RRO pour Rougeole, Rubéole et Oreillons, vaccin vivant atténué) a été introduit en Belgique en 1985. Le schéma actuel consiste en une première dose à 12 mois, et une 2^e dose entre 7 et 8 ans (auparavant entre 10 et 13 ans, jusqu'en 2019). Si la couverture vaccinale est estimée à plus de 96% pour la première dose en Belgique, pour la 2^e dose, la couverture est nettement insuffisante (estimée à 89,2% en Flandre en 2020, et 75% à Bruxelles et en Wallonie en 2016) pour endiguer la propagation d'une maladie d'une telle contagiosité. Une proportion significative de la population belge née après 1970 présente donc une protection partielle voire inexistante contre la rougeole : ceci donne lieu à des résurgences épidémiques (dont les récentes épidémies majeures en 2017 et 2019). La documentation vaccinale est également problématique, en effet, plus de la moitié des cas déclarés présentent un statut vaccinal inconnu.

OREILLONS

Les oreillons sont une infection à *Myxovirus parotidis* (ou virus ourlien), de la famille des Paramyxoviridae. Comme la rougeole, son réservoir est strictement humain et la transmission se fait via aérosolisation de sécrétions respiratoires, de façon hautement contagieuse. Environ un tiers des cas sont asymptomatiques. En ce qui concerne les cas symptomatiques, après une incubation de 12 à 25 jours, suivie de rares prodromes sous forme d'un syndrome grippal, le virus occasionne le plus souvent une parotidite, une inflammation douloureuse des glandes parotides, généralement bilatérale (mais peut être unilatérale dans environ 25% des cas). L'augmentation de volume des parotides est généralement visible et palpable, parfois associée à une atteinte d'autres glandes salivaires ou à des adénopathies cervicales. La fièvre est généralement modérée, et la parotidite guérit spontanément après moins de 10 jours. D'autres complications moins fréquentes peuvent

également survenir : une orchite s'observe chez 20-30% des hommes pubères, le plus souvent unilatérale. Parmi les complications moins fréquemment décrites, citons la méningite aseptique, l'encéphalite, l'oophorite chez les femmes pubères, la pancréatite, et la surdité neurosensorielle. Les complications génitales des oreillons (orchite, oophorite) peuvent résulter en des troubles de la fertilité, avec un risque de stérilité secondaire.

Le diagnostic est le plus souvent clinique et peut être guidé également par l'exposition épidémiologique. Le diagnostic différentiel doit évidemment être évoqué, notamment celui d'une infection bactérienne en cas de parotidite unilatérale, d'une orchite ou d'une méningite. Si nécessaire, le diagnostic peut être appuyé par des techniques moléculaires (PCR sur salive, liquide céphalorachidien ou frottis nasopharyngé, qui doit être réalisé dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes). La sérologie peut également apporter des éléments en faveur du diagnostic : les IgM seront détectés dès les 3^e jour de symptômes (mais seront souvent absents chez le sujet vacciné) ; les IgG quant à eux peuvent être interprétés chez le sujet vacciné sur base de deux prélèvements sanguins prélevés à quelques semaines d'intervalle : une élévation du titre signe une infection récente.

La période de contagiosité peut débuter 6 jours avant l'apparition de la parotidite (maximale 2 jours avant) et se poursuit jusqu'à 9 jours après cette dernière. La déclaration n'est pas obligatoire, mais il est recommandé de respecter des mesures d'isolement pour au moins 5 jours après le début des symptômes.

La vaccination contre les oreillons, intégrée dans le vaccin RRO, offre une protection incomplète qui est inférieure à celle de la rougeole : le taux de protection d'un schéma à 2 doses contre l'infection est évalué à environ 88%. Parmi les hypothèses qui ont été suggérées : des échecs primaires sont possibles (<10% des patients sans réponse IgG après la vaccination) ; de même qu'une perte secondaire des IgG vaccinaux au fil des années suivant le schéma primo-vaccinal complet. Les différences observées entre les épitopes antigéniques des souches vaccinales et celles des différents génotypes observés lors des récentes épidémies d'oreillons ont également été incriminées.

Les données actuelles ne plaident toutefois pas en faveur de l'administration d'une 3^e dose de vaccin. La vaccination de contacts post-exposition n'offre pas non plus de protection vis-à-vis du développement de la maladie ou de ses complications si l'incubation est déjà en cours ; cependant, une vaccination de rattrapage peut être proposée chez les personnes connues non- ou insuffisamment vaccinées.

Si dans une population naïve, les oreillons touchent plus volontiers les enfants entre 1 et 9 ans, ce sont les jeunes adultes et les adolescents qui ont été les plus touchés dans

les récentes recrudescences épidémiques en Belgique, dans une population insuffisamment vaccinée. La promiscuité et la vie en collectivité (notamment dans les milieux scolaires ou étudiants) favorisent également la chaîne de transmission dans ces tranches d'âge.

Le traitement des oreillons est symptomatique.

RUBÉOLE

La rubéole, également appelée « 3^e maladie » ou « roséole épidémique », est une infection virale dont l'agent est le *Rubivirus*, un virus de la famille des *Togaviridae*. Son réservoir est strictement humain. Elle se transmet essentiellement par les sécrétions respiratoires (par voie aérogène ou par contact avec des mains ou surfaces souillées), mais peut également être transmise par voie transplacentaire : c'est la raison pour laquelle cette infection fait l'objet d'une surveillance et d'une attention particulières. En effet, si l'infection chez l'adulte et l'enfant est la plupart du temps banale voire asymptomatique, ses complications en cas de transmission au fœtus peuvent être dramatiques.

L'incubation dure entre 12 et 23 jours. Elle est suivie ensuite, de façon inconstante, par une éruption cutanée maculopapuleuse discrète et aspécifique qui s'étend en moins de 24 heures de la face et du cou vers le tronc, puis les membres, sans toucher les extrémités. Elle peut s'accompagner d'une fièvre (qui sera le plus souvent légère à modérée) et d'adénopathies cervicales postérieures, occipitales et rétro-auriculaires. Un érythème sur le voile du palais peut rarement être observé. Les manifestations cliniques peuvent être discrètes et fugaces, surtout chez l'adulte, chez qui la rubéole passe fréquemment inaperçue. Le pronostic est bon et le traitement est symptomatique. La période de contagiosité s'étend de 7 jours avant l'apparition de l'éruption à 7 jours après.

Parmi les complications, rares, mentionnons des cas d'encéphalite, de polyarthrites, et de purpura thrombocytopénique immun.

Lorsqu'une femme non-immunisée développe une rubéole au cours d'une grossesse ou juste avant la grossesse, il existe un risque de transmission verticale avec complications chez le fœtus : on parle alors de rubéole congénitale. Le risque de transmission verticale, qui survient par voie hématogène lors de la phase virémique chez la mère, est le plus élevé lors du premier trimestre de grossesse. Les manifestations chez le fœtus seront également d'autant plus sévères que l'acquisition est précoce. Les conséquences de la tératogénicité du virus sont diverses et peuvent comporter une surdité neurosensorielle, des anomalies oculaires (choriorétinite, cataracte), cardiovasculaires, ou cérébrales, ainsi que des retards de croissance intra-utérins, et morts in utero. L'acquisition du

virus en première moitié de grossesse va se marquer davantage par des complications malformatives et développementales chez le fœtus, tandis qu'une infection plus tardive aura des complications davantage viscérales (hépatosplénomégalie, méningite, myocardite, pneumopathie, thrombopénie ...). Il est à noter qu'un nouveau-né ayant contracté la rubéole in utero excrètera très longtemps (plus de 6 mois) et de façon massive le virus après sa naissance.

Le caractère bénin de l'infection chez l'adulte et l'enfant ne requiert généralement pas d'analyses de laboratoire à visée diagnostique. Chez la femme enceinte, le diagnostic reposera sur la sérologie (séroconversion IgM dès 4-5 jours des premiers symptômes, puis IgG qui apparaissent rapidement après et dont les titres peuvent être suivis sur des prélèvements sériés ainsi que leur avidité), et pourra être appuyé par PCR notamment sur liquide amniotique. En cas de rubéole congénitale, le traitement repose malheureusement uniquement sur des soins supportifs et sur la gestion et le suivi des complications.

Si seule la rubéole congénitale est à déclaration obligatoire en Wallonie, à Bruxelles *a contrario*, tout cas confirmé de rubéole doit être obligatoirement déclaré. Le centre national de référence effectue également une surveillance « syndromique » systématique : tout échantillon de patient présentant une suspicion de rougeole chez qui l'analyse revient négative sera également testé pour la rubéole.

La prévention repose essentiellement sur le vaccin RRO, et contrairement à la rougeole et aux oreillons, une seule dose de vaccin est considérée comme suffisante pour conférer une immunité durable contre la rubéole – les anticorps vaccinaux peuvent toutefois décliner avec le temps chez une minorité de patients, et la 2^e dose permet de pallier les rares échecs vaccinaux de la 1^{re} dose. L'immunité naturelle persiste également à long terme.

Le KCE recommande de dépister sérologiquement (IgG) les femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse, dont le statut immunitaire est inconnu ou incertain. Selon la situation, en l'absence d'immunité, une vaccination sera proposée (d'emblée et sous couvert d'une contraception pendant 4 semaines post-vaccin chez les femmes non-enceintes; ou dès le post-partum chez les femmes enceintes, étant donnée la contre-indication au vaccin vivant pendant la grossesse). Les professionnels de santé dont l'activité consiste à soigner des femmes enceintes (services d'obstétrique) font également l'objet d'une incitation vaccinale renforcée.

En cas d'identification et déclaration d'un cas de rubéole, la stratégie préventive consistera à identifier toutes les femmes enceintes ou susceptibles de l'être dans son entourage, et établir leur statut sérologique en préconisant des mesures d'éviction du sujet-source dans l'attente

du résultat. Il n'existe pas de mesures préventives post-exposition efficaces.

L'OMS a reconnu la Belgique comme un pays ayant éliminé la rubéole depuis 2019, et le nombre de cas de rubéole signalés en Europe a fortement diminué ces dernières années. Cependant, la vigilance reste de mise, étant donnée la couverture vaccinale imparfaite conférant une vulnérabilité vis-à-vis des potentiels cas importés, et l'enjeu de santé publique majeur lié à la tératogénicité.

DIPHTÉRIE

La diphtérie est une infection bactérienne causée par un bacille à Gram positif, *Corynebacterium diphtheriae*, dont la transmission est interhumaine, ou dans une moindre mesure par les corynébactéries *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*, qui sont des zoonoses occasionnellement pathogènes pour l'homme. La transmission se fait principalement par gouttelettes de sécrétions respiratoires supérieures, mais est également possible par contact avec la peau ou les muqueuses lésées, ou encore par l'ingestion de produits laitiers non-pasteurisés.

L'incubation dure moins de 7 jours. Le principal facteur de virulence de ces souches bactériennes est l'exotoxine diphtérique produite par les souches dites « tox+ ».

L'atteinte des voies aériennes supérieures, la plus fréquente, prend initialement la forme d'une pharyngite avec altération de l'état général, dysphagie, adénopathies cervicales et fièvre, avec développement ensuite de fausses membranes sur les amygdales et la luette. Ces pseudomembranes ont un aspect typiquement blanchâtre à gris, sont fortement adhérentes et peuvent s'étendre jusqu'au larynx. Elles constituent alors un risque de détachement et d'obstruction des voies aériennes supérieures avec menace d'asphyxie : elles se manifestent alors sous forme de croup, qui peut être rapidement léthal et nécessiter une trachéotomie en urgence. Dans les formes sévères, l'œdème cervical accompagnant les adénopathies locorégionales peut être majeur. Il faut toutefois noter que la présentation peut être beaucoup plus aspécifique et évoquer notamment une angine streptococcique.

La circulation de l'exotoxine diphtérique peut également causer des complications systémiques sévères, notamment cardiaques (myocardite avec risque de troubles du rythme et mort subite), neurologiques (polynévrite avec risque de paralysie) ou rénales (néphrite interstitielle). Ces complications surviennent généralement à distance de plusieurs jours voire semaines du début des symptômes respiratoires.

Des infections cutanées (caractérisées par une ulcération chronique douloureuse présentant parfois des fausses membranes), génitales, oculaires, nasales ou auriculaires,

ainsi que des adénites nécrosantes sont également possibles. Des infections disséminées sont également observées chez les patients immunodéprimés, avec notamment des bactériémies, endocardites et localisations secondaires ostéoarticulaires.

Chez un patient non-traité, la période de haute contagiosité s'étend sur 2 semaines après le début des symptômes, mais elle est également suivie par une longue période de plus faible contagiosité qui peut durer plusieurs mois après la résolution des symptômes. Une antibiothérapie efficace permet d'interrompre la contagiosité après 48 heures.

Tout cas suspect de diphtérie doit impérativement être déclaré dans les 24 heures dès la moindre suspicion clinique, avec mise en place de mesures d'isolement du cas-index et de prise en charge pour lui et son entourage. De par la gravité de ses complications, la diphtérie est une urgence médicale.

Le diagnostic définitif repose sur l'identification d'une souche de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* ou *C. pseudotuberculosis* toxigène à partir d'un échantillon clinique : il est recommandé de réaliser un frottis de gorge et un frottis naso-pharyngé (ou un frottis de plaie en cas de suspicion de diphtérie cutanée), idéalement avant l'initiation de l'antibiothérapie, pour culture, puis recherche du gène de la toxine par PCR (dont l'expression sera ensuite confirmée par un test fonctionnel au laboratoire de référence).

Le traitement du patient-index présentant une suspicion de diphtérie respiratoire devra être débuté immédiatement (macrolides ± bêta-lactame), puis ajusté selon l'antibiogramme si disponible. L'antitoxine diphtérique devra également être administrée endéans les premières 48h en cas de présence d'une souche toxigène. Par la suite, des frottis de contrôle réalisés respectivement à J1, J2 et J15 après la fin de l'antibiothérapie, vérifieront l'éradication du pathogène et l'absence de rechute. La vaccination sera recommandée en phase de convalescence car la maladie a un faible pouvoir immunogène.

Les contacts exposés (7 jours avant l'apparition des symptômes et jusqu'à 48h après le début de l'antibiothérapie) à un patient confirmé ou hautement suspect de diphtérie respiratoire tox+ devront eux aussi être dépistés, et traités d'emblée par antibioprophylaxie (macrolide ou éventuellement pénicilline IM) pour casser la chaîne de transmission. Le contrôle d'éradication (si portage positif) et la vaccination leur seront également proposés.

Avant l'ère vaccinale, la diphtérie était responsable d'épidémies dramatiques et d'une importante mortalité infantile dans nos contrées. La vaccination s'est généralisée en Belgique à partir de 1959, et a permis une quasi-disparition de la diphtérie dans notre pays : on ne dénombrait ces dernières années que des cas sporadiques. Comme le

démontrent pourtant les récentes recrudescences, la circulation de la bactérie persiste, et la vaccination reste capitale pour prévenir la maladie. Il est en effet difficile d'éradiquer totalement la bactérie de notre territoire car la vaccination n'empêche pas la colonisation du nasopharynx des personnes vaccinées, et un porteur sain peut être faiblement contagieux. Par ailleurs, la maladie reste endémique dans de nombreux pays du monde (dont en Europe de l'Est) et son importation régulière au gré des mouvements de population constitue un risque supplémentaire, *a fortiori* chez les personnes dont la protection vaccinale est inexistante ou incomplète.

La vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche fait partie de la vaccination de base. Pour la diphtérie,

l'immunisation repose sur une anatoxine, qui est une toxine diphtérique dénaturée. Chez l'adulte, le schéma de primo-vaccination complet nécessite 3 injections. Un rappel tous les 10 ans est nécessaire chez l'adulte pour maintenir une protection suffisante. Dans le cas d'un adulte ayant eu une primo-vaccination complète mais en l'absence de rappel depuis plus de 20 ans, il est conseillé de réaliser 2 doses de rappel à 6 mois d'intervalle.

En ce qui concerne la vaccination post-exposition ou post-infection, le schéma proposé dépendra des antécédents vaccinaux et de leur traçabilité. Cette vaccination ne sera pas nécessaire s'il est documenté que le patient a reçu un schéma de primo-vaccination complet et un rappel datant de moins de 5 ans.

RÉFÉRENCES ET OUTILS

1. <https://matra.sciensano.be/Fiches/Rougeole.pdf>
2. https://www.sciensano.be/sites/default/files/rougeole-epidemiologie-rapport_2020_2021_fr.pdf
3. Moss WJ. Measles. Lancet. 2017 Dec 2;390(10111):2490-2502.
4. https://www.sciensano.be/sites/default/files/surveillance_epidemiologique_des_oreillons_virus_ourlien_-_2020.pdf
5. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/mumps-annual-epidemiological-report-2018>
6. <https://matra.sciensano.be/Fiches/Oreillons.pdf>
7. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/mumps-annual-epidemiological-report-2018.pdf>
8. Lam E, Rosen JB, Zucker JR. Mumps: an Update on Outbreaks, Vaccine Efficacy, and Genomic Diversity. Clin Microbiol Rev. 2020 Feb; 26;33(2).
9. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021; Issue 11. Art. No.: CD004407.
10. <https://matra.sciensano.be/Fiches/Diphtherie.pdf>
11. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20190820_css-9503_corynebacterium_vweb.pdf
12. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/livre-epillytrop2022.pdf>
13. Lamichhane A, Radhakrishnan S. Diphtheria. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560911/>
14. <https://www.sciensano.be/fr/biblio/plan-daction-2021-2025-comite-pour-lelimination-de-la-rougeole-et-de-la-rubeole-en-belgique>
15. Colman S, Vernelen K, China B, Van den Bossche D, Cornelissen L, Delforge ML, et al. Pitfalls of rubella serology while on the brink of elimination: evaluation of national data, Belgium, 2017. Euro Surveill. 2021;26(20).
16. <https://matra.sciensano.be/Fiches/Rubeole.pdf>
17. Winter AK, Moss WJ. Rubella. Lancet. 2022 Apr 2;399(10332):1336-1346.
18. https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_248_assessments_and_test_during_pregnancy_Report_0.pdf

CORRESPONDANCE

Dr Laurence Bamps
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service Maladies Infectieuses
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles