

# Renforcement de la surveillance biologique de la rougeole: nouveaux tests non invasifs et fiables

**A**vec la baisse de l'incidence de la rougeole, les déclarations cliniques ne reflètent pas la vraie tendance de l'incidence de cette maladie, car de nombreuses suspicions sont erronées. Même en cas d'épidémie, comme celle enregistrée en Suisse au printemps 2003, la valeur prédictive positive d'un diagnostic clinique de rougeole reste médiocre. Il est dès lors nécessaire de confirmer au moyen d'une analyse de laboratoire chaque cas sporadique de rougeole et, en cas de flambée, tous les cas suspects sans lien épidémiologique avec un autre cas confirmé. En plus des tests classiques permettant la recherche des IgG et des IgM dans le sérum, deux nouveaux tests non invasifs, sensibles dès le diagnostic et d'utilisation aisée sont disponibles en Suisse depuis le début de cette année. Ils permettent la détection du virus de la rougeole par RT-PCR et des IgM spécifiques par EIA, dans des échantillons salivaires. L'acceptabilité d'un test non invasif permet un système de surveillance unique combinant la sensibilité du diagnostic clinique avec la spécificité des investigations de laboratoire. En cas de PCR positive, il est en outre possible de déterminer le génotype du virus par séquençage, ouvrant ainsi la voie à l'épidémiologie moléculaire.

## INTRODUCTION

Très contagieuse et pouvant occasionner des complications graves telles que pneumonies et encéphalites, la rougeole constitue encore en Suisse un problème de santé publique, malgré la forte régression du nombre de cas enregistrés après l'introduction de la vaccination anti-rougeoleuse en 1976 et du ROR en 1985. La couverture vaccinale contre la rougeole reste cependant insuffisante (de 81 % à 83 % entre 1991 et 2002 pour les enfants de 2 ans [1-3], comme l'a montré l'importante épidémie enregistrée au printemps 2003 [4]. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a pour objectif d'éliminer la rougeole de la région Europe d'ici à 2010, ce qui nécessite une couverture vaccinale d'environ 95 % des jeunes enfants avec deux doses [5]. Afin d'atteindre l'élimination et de suivre les progrès vers cet objectif, il est nécessaire de renforcer la couverture vaccinale et la surveillance de la rougeole.

La Suisse dispose actuellement de deux systèmes de surveillance de la rougeole:

- Sentinella, réseau d'environ 250 médecins volontaires exerçant en cabinet, depuis 1986;
- La déclaration obligatoire individuelle des cas cliniques par les médecins et des cas confirmés par les laboratoires, depuis 1999.

Là où une maladie évitable par la vaccination, comme la rougeole, est proche de l'élimination ou lorsque cette dernière est visée, l'objectif d'un système de surveillance est de détecter tous les cas et de faciliter une réponse rapide cherchant à éviter une flambée potentielle de cas [6]. Une définition de cas clinique idéale doit être à la fois sensible – pour détecter une proportion élevée de cas – et spécifique – pour limiter le nombre de non-cas. Même avec une telle définition, la baisse de l'incidence de la maladie entraîne automatiquement une diminution de la valeur prédictive positive de la définition (pourcentage de cas diagnos-

tiqués comme de la rougeole qui sont véritablement des rougeoles). C'est pourquoi il est nécessaire de renforcer la surveillance biologique de la rougeole en Suisse, en systématisant les analyses de laboratoire lors d'une suspicion de cas.

## UNE DÉFINITION CLINIQUE DE LA ROUGEOLE INSUFFISAMMENT SPÉCIFIQUE

Seuls les cas répondant à la définition clinique de la rougeole retenue par l'OFSP (éruption et fièvre, avec toux, rhinite ou conjonctivite) sont à déclarer par les médecins. Dans la pratique, d'autres signes cliniques contribuent au diagnostic de la rougeole, et les cas rapportés ne remplissent pas toujours la définition de cas. Les signes cliniques ne constituent pas des critères suffisants pour poser un diagnostic de rougeole, du fait de l'absence de spécificité de la phase prodromique et de l'existence de cas à symptomatologie incomplète, en particulier chez les personnes vaccinées [7]. Avec la baisse de l'incidence de la rougeole, les jeunes praticiens ne reconnaissent plus toujours cette maladie. De plus, les cas sont alors souvent sporadiques et résultent d'une exposition discrète. La confusion de la rougeole avec d'autres maladies produisant de la fièvre accompagnée d'une éruption, comme par exemple l'érythème infectieux (Parvovirus B19), la rubéole, la scarlatine (streptocoques du groupe A), la roséole (herpesvirus humain 6, chez les jeunes enfants), des infections aux entérovirus, y compris le virus Coxsackie, aux adénovirus ou des allergies médicamenteuses, est possible et, selon la littérature, très fréquente lorsque la couverture vaccinale est élevée [8-12]. Une erreur de diagnostic en rapport avec la rougeole est plus fréquente chez les nourrissons et pour les cas sporadiques. Il en résulte une faible valeur prédictive positive du diagnostic de la rougeole, tout comme des critères de déclaration (définition clinique) de cette maladie [6, 13] – pouvant descendre à 5 % en période interépidémique [14] – qui se manifeste par une proportion restreinte de cas positifs parmi les cas testés. Durant les 10 dernières an-

nées, seuls quelques pour cent des cas testés étaient confirmés en Angleterre – qui avait une couverture vaccinale supérieure à celle de la Suisse – avec peu de différence selon la spécificité de la définition clinique de cas [6, 15]. Il est dès lors nécessaire de recourir systématiquement à des méthodes biologiques pour faire la distinction entre la rougeole et d'autres maladies donnant un tableau clinique similaire.

### FONCTION DU LABORATOIRE DANS L'ÉLIMINATION DE LA ROUGEOLE

Parallèlement à sa fonction diagnostique utile au praticien, le laboratoire joue pour la rougeole un rôle important pour la santé publique, tout particulièrement durant la phase d'élimination. Selon l'OMS, le laboratoire doit compléter la surveillance clinique de la rougeole et mettre en évidence la circulation du virus en :

- confirmant les flambées épidémiques (confirmation du diagnostic clinique dans les premières phases d'une flambée);
- confirmant les cas (confirmation ou infirmation de tous les cas suspects de rougeole);
- analysant les souches de virus provenant de cas sélectionnés afin de caractériser génétiquement les virus rougeoleux en circulation [7].

Toujours selon l'OMS, le test idéal pour le diagnostic de la rougeole est un test qui :

- fait appel à un prélèvement non invasif;
- ne nécessite qu'un seul échantillon;
- peut se pratiquer sur un échantillon prélevé lors du premier contact avec le patient;
- est très sensible et spécifique;
- est facile à réaliser localement et donne rapidement des résultats précis, permettant de mettre en œuvre des mesures de lutte [7].

### MÉTHODE STANDARD POUR CONFIRMER LA ROUGEOLE

Le diagnostic sérologique de la rougeole par détection des IgM spéci-

fiques au moyen d'un test immuno-enzymatique (EIA) ou encore par quantification des IgG afin de mettre en évidence une élévation significative du titre entre un sérum de phase aiguë et un sérum de convalescence est considéré comme la méthode de choix pour confirmer un diagnostic clinique de rougeole [16]. La sérologie souffre cependant d'un handicap majeur, qui en limite son utilisation de routine: elle implique un geste invasif (prise de sang) [8, 17]. De nombreux médecins et patients sont donc réticents à y recourir, d'autant plus que les malades sont souvent de jeunes enfants. De plus, la recherche des IgM pour confirmer la rougeole manque de sensibilité dans les premiers jours après le début de l'éruption. Les IgM sont en effet produites dès le début de l'éruption, mais n'atteignent un taux maximum qu'après 7 à 10 jours. Or la plupart des premières consultations ont lieu peu après le début de l'éruption. L'absence d'IgM dans un échantillon prélevé n'exclut pas l'infection puisqu'il peut y avoir, selon le kit commercial utilisé, de 20% à 43% de faux négatifs durant la phase aiguë, surtout jusqu'à 3 jours après le début de l'éruption [7, 16, 18]. Les meilleurs taux de séropositivité – de 92% à 100% – sont observés lorsque les échantillons sont prélevés de 6 à 14 jours [16], voire plus de 15 jours après le début des symptômes [18]. Lorsqu'un échantillon de sérum prélevé en début de phase aiguë est négatif pour les IgM, une seconde recherche des IgM et des IgG pendant la phase de convalescence permet un diagnostic sûr, mais souvent peu utile pour la prise en charge individuelle et le contrôle des flambées [13].

La recherche des IgM spécifiques de la rougeole dans le sérum recommandée par l'OMS comme méthode standard ne répond donc qu'imparfaitement aux critères de la méthode idéale énumérés ci-dessus. Depuis le début des années 1990, différentes méthodes recourant à d'autres types de prélèvements ont été testées [8, 19], dont l'une – la recherche des IgM dans les sécrétions buccales – est systématiquement proposée depuis 1994 en Grande-Bretagne lors d'une suspicion de rougeole [6].

### NOUVEAUX TESTS NON INVASIFS POUR LA ROUGEOLE EN SUISSE

L'OFSP a mené avec le laboratoire Viollier AG et le Robert Koch Institut (RKI, Berlin) une étude visant à introduire en Suisse un test non invasif pour la rougeole et à en connaître les caractéristiques. De février à septembre 2003, l'OFSP a contacté par téléphone tous les médecins ayant déclaré rapidement (déclaration obligatoire et Senti-nella) un cas de rougeole, confirmé ou non, les invitant à fournir un échantillon de sécrétion buccale pour ce patient. Habituellement, aucun échantillon n'était demandé lorsque la maladie avait commencé depuis plus de 3 semaines environ à la réception de la première déclaration. En cas d'acceptation du patient et du médecin, ce dernier prélevait un échantillon au moyen du matériel envoyé par l'OFSP, selon les instructions fournies. L'échantillon était envoyé au laboratoire Viollier AG, qui en transmettait immédiatement une partie au RKI. Viollier AG effectuait une EIA adaptée pour les sécrétions buccales pour détecter les IgM spécifiques de la rougeole et le RKI une RT-PCR nichée (amplification en chaîne de l'ARN rougeoleux par polymérase après transcription inverse) pour mettre en évidence le virus rougeoleux. En cas de RT-PCR positive, l'ARN était séquencé afin de déterminer le génotype du virus. Une seconde RT-PCR a encore été effectuée par Viollier AG sur les mêmes échantillons, afin de valider une nouvelle méthode (LightCycler).

Nonante et un échantillons ont été collectés entre 2 et 70 jours après le début des symptômes (médiane: 8 jours). Le tableau suivant fournit la comparaison des résultats selon les deux méthodes. IgM et RT-PCR (ci-après PCR) sont conjointement positives pour 69% des cas, négatives pour 21% et divergentes pour 10% des cas. Parmi ces derniers, il y a presque autant de faux positifs (4) que de faux négatifs (5), si l'on prend la PCR comme référence. Avec l'allongement de la durée écoulée entre le début des symptômes et le prélèvement de l'échantillon, la proportion des cas avec IgM positives tend à croître alors que celle des cas avec PCR

positive tend à décroître. Pour une durée d'au plus une semaine, 5 cas avaient une PCR positive et des IgM négatives. Par contre, seulement 2 cas avaient des IgM tout juste positives et une PCR négative. La PCR et la recherche des IgM fournissent des résultats presque totalement concordants lorsque l'échantillon est prélevé entre 8 et 15 jours après le début des symptômes (1 cas sur 24 avec des IgM positives et une PCR négative). Il en va de même au-delà de 15 jours (1 cas sur 17 avec des IgM positives et une PCR négative). Jusqu'à 1 semaine après le début des symptômes, la PCR est donc plus sensible que la recherche des IgM. Au-delà de ce délai, la sensibilité des deux tests est similaire, avec un léger avantage à la recherche des IgM.

Notre étude confirme les données de la littérature: comme pour la recherche des IgM spécifiques dans le sérum, la sensibilité des tests salivaires est moindre lorsque l'échantillon est prélevé peu après le début des symptômes [20, 21]. Pour la recherche des IgM, les tests salivaires sont par ailleurs très spécifiques [21], mais leur sensibilité est plus faible que celle des sérologies: des IgM ont été détectées dans la salive de 75% à 92% des cas avec une sérologie positive [8, 22]. La recherche de l'ARN du virus rougeoleux par RT-PCR dans les sécrétions buccales est une méthode à la fois très sensible, lors d'un prélèvement peu après le début des symptômes [23], et spécifique [24]. Elle se montre plus sensible que la recherche des IgM dans le sérum ou la salive, lors d'un prélèvement précoce de l'échantillon [22] ou d'infection rougeoleuse non classique voire asymptomatique chez des personnes partiellement immunes [13]. Cette méthode de détection du virus de la rougeole est appropriée jusqu'à 2 semaines après le début des symptômes, bien que le

taux de détection décroisse avec le temps [25, 26]. La RT-PCR pour la rougeole peut s'effectuer aussi bien avec un échantillon de sécrétion buccale prélevé avec une petite éponge par écouvillonnage du collet des dents qu'avec un frottis oropharyngé [27].

## ÉPIDÉMIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Un frottis de gorge ou, mieux encore, un échantillon de sécrétions buccales permet, après une RT-PCR amplifiant une partie de l'ARN viral, une analyse génomique du virus rougeoleux, sans recourir au délicat isolement du virus [23]. Particulièrement utile durant la phase d'élimination de la rougeole, l'épidémiologie moléculaire aide à identifier la source du virus et à suivre les chaînes de transmission [28-30]. Elle contribue ainsi à la classification des cas de rougeole comme importés ou indigènes, et donc à l'évaluation de la situation épidémiologique. Un génotype est considéré comme endémique dans une grande région s'il est régulièrement et durablement associé aux flambées qui surviennent dans cette région. À l'inverse, si différents génotypes sont associés à des flambées limitées et à des cas sporadiques dans une région, il est probable que ces cas résultent d'importations de virus plutôt que de la circulation d'un virus endémique [19]. La caractérisation moléculaire des virus rougeoleux permet en outre de distinguer une rougeole sauvage d'une rougeole vaccinale [31, 32]. La vaccination contre la rougeole semble efficace quel que soit le génotype du virus [33, 34]. Par l'étude de la dynamique spatio-temporelle des génotypes, l'épidémiologie moléculaire a permis de documenter l'interruption de la transmission de rougeole endémique notamment aux États-Unis [35, 36], en Angleterre et au

Pays de Galles [15] et en ex-Allemagne de l'Est [33], constituant ainsi un outil majeur d'évaluation de l'efficacité des programmes de vaccination [37]. En 1998 l'OMS a établi une nomenclature uniforme des génotypes de la rougeole [38], suivie de deux mises à jour [30, 37, 39, 40]. À ce jour, 8 clades – désignées par les lettres A à H – et 22 génotypes ont été identifiés dans le monde, la plupart d'entre eux offrant une répartition géographique particulière.

## UNE IMPORTANTE ÉPIDÉMIE DE ROUGEOLE EN SUISSE EN 2003

Avec au total 676 cas signalés à l'OFSP (616 cas rapportés dans le cadre de la déclaration obligatoire, 20 cas exclusivement Sentinella et un foyer de 40 cas rapportés oralement par un médecin cantonal), la Suisse a enregistré en 2003 une importante épidémie de rougeole (incidence de 9,2/100 000 habitants). Comme tous les malades n'ont pas consulté un médecin et que tous les cas cliniques n'ont pas été déclarés, le nombre réel de cas est très vraisemblablement bien plus élevé. Vingt-deux cantons ont été touchés, dont deux (VS et SZ) concentraient la moitié des cas. Le pic de l'épidémie se situait en semaine 14/2003 (12% des 616 cas de la déclaration obligatoire). Plus de trois quarts des cas sont survenus entre les semaines 11 et 21. Les enfants de 5 à 9 ans constituaient 31% des cas déclarés, les adultes de 16 ans et plus 20%. L'âge médian des cas était de 9,8 ans et 88% n'étaient pas vaccinés.

Au moins un examen de laboratoire avait été effectué pour 193 (31%) des 616 cas de la déclaration obligatoire. La rougeole était confirmée dans 177 cas, soit 92% des cas testés et 29% du total des cas. La présence d'IgM spécifiques dans un échantillon de sérum a été détectée pour 130 cas (73% des cas positifs), l'essentiel des autres confirmations résultant de l'analyse des sécrétions buccales dans le cadre de l'étude précitée. Ainsi, une confirmation a été recherchée dans moins d'un tiers des cas en 2003, proportion ramenée à environ 23% si l'on exclut les analyses effec-

**Comparaison des résultats de mise en évidence de la rougeole par EIA et RT-PCR (LightCycler) pour 91 échantillons de salive prélevés pendant une épidémie de rougeole en Suisse (2003).**

|          | RT-PCR+ | RT-PCR- | Total |
|----------|---------|---------|-------|
| EIA/IgM+ | 63      | 4       | 67    |
| EIA/IgM- | 5       | 19      | 24    |
| Total    | 68      | 23      | 91    |

tuées à la demande de l'OFSP pour l'étude. Un biais de déclaration explique la proportion extrêmement élevée de cas positifs parmi les cas testés: les laboratoires ne doivent déclarer que les cas positifs et certains médecins omettent de déclarer les cas cliniques testés négatifs. Les données issues du système Sentinella ne sont pas entachées d'un tel biais. Pendant l'épidémie de 2003 tout comme celle de 1997, 66% des cas testés étaient positifs. Ce pourcentage était par contre nettement plus bas (10–12%) pendant la fin de la période interépidémique (2000–2002), caractérisée par l'incidence de la rougeole la plus basse jamais enregistrée par Sentinella. Ces données montrent bien que la valeur prédictive positive d'une suspicion de cas est faible en période interépidémique et qu'elle reste médiocre en cas d'épidémie. Renforcer le recours au laboratoire est donc utile même en cas d'épidémie, d'autant plus que le séquençage pour une partie des cas aide à établir la source et les différentes chaînes de transmission du virus. En 2003, le RKI a effectué un séquençage pour 54 cas avec RT-PCR positive, dont 48 ont abouti. Quatre génotypes ont été mis en évidence: 1 D4 à Genève, 28 D5 en Valais et sur le Plateau, 13 D8 à Schwyz et à Genève, sans lien connu entre les cas de ces deux cantons, et, en fin d'épidémie, 6 D7 (1 en Thurgovie, 3 à Saint-Gall, 1 en Valais et 1 au Tessin). Les génotypes D4, D5 et D8 sont endémiques en Asie et seuls de rares cas importés sont connus à ce jour en Europe. Le cas index (génotype inconnu) de la flambée de Schwyz avait voyagé en Inde, où D8 est endémique, peu avant de tomber malade. Les virus du génotype D7 circulaient en Australie entre

1985 et 1989. Plus récemment, des virus D7 ont été associés à des importations de cas en Australie, au Canada, en El Salvador, aux Etats-Unis et au Royaume-Uni [37]. Depuis le début des années 2000, le virus D7 est endémique en Allemagne [33] et en Italie (épidémies de 2002 et 2003), et deux cas avec un génotype D7 ont été signalés en France en 2003. Le premier cas D7 enregistré en Suisse a importé la rougeole d'Italie. Aucun lien épidémiologique n'est connu entre les six cas de ce génotype. Ces données suggèrent qu'au moins une partie des flambées enregistrées en 2003 en Suisse résultaient d'importations de rougeole dans un milieu insuffisamment vacciné.

#### MÉTHODES D'ANALYSES RECOMMANDÉES PAR L'OFSP POUR CONFIRMER LE DIAGNOSTIC CLINIQUE DE LA ROUGEOLE

Le tableau suivant indique, en fonction du temps écoulé entre le début de l'éruption et le prélèvement de l'échantillon, le matériel, la méthode et le nombre d'échantillons recommandés pour confirmer la rougeole à des fins à la fois de diagnostic et de surveillance.

A ce jour, à notre connaissance, seuls le laboratoire Viollier AG (Bâle) a développé en Suisse les méthodes non invasives de détection de la rougeole. Le milieu de transport adéquat diffère selon le type de spécimen: kit de prélèvement PCR pour les frottis de gorge et Oracol® (à commander au laboratoire) pour les sécrétions buccales. Ces méthodes d'analyse sont remboursées dans le cadre de la LAMal. ■

Office fédéral de la santé publique  
Division Epidémiologie et maladies infectieuses

#### Bibliographie

1. Minder C, Steffen R. Kleinkinderimpfungen. Eine repräsentative Erhebung zur Durchimpfung in der Schweiz 1991 / Vaccination des enfants en bas âge: Une enquête représentative sur la couverture vaccinale en Suisse 1991. Bull BAG/OFSP 1992; N° 32: 504–7.
2. Bundesamt für Gesundheit / Office fédéral de la santé publique. Kleinkinderimpfungen. Eine repräsentative Erhebung zur Durchimpfung in der Schweiz 1998 / Vaccination des enfants en bas âge: Enquête représentative sur la couverture vaccinale en Suisse 1998. Bull BAG/OFSP 1999; N° 20: 356–61.
3. Phung Lang IMSP Zurich 2004; communication personnelle.
4. Richard JL, Boubaker K, Doutaz M, Schubiger G. Déclaration obligatoire de la rougeole en Suisse: forte augmentation du nombre de cas au printemps 2003. Bulletin des médecins suisses 2003; 84: 1445–50.
5. Hanon FX, Spika JJ, Wassilak SS, Emiroglu N. WHO European Region's strategy for elimination of measles and congenital rubella infection/ Stratégie de l'OMS-Europe pour éliminer la rougeole et la rubéole congénitale. Euro Surveill 2003; 8: 129–38.
6. Ramsay M, Brugha R, Brown D. Surveillance of measles in England and Wales: implications of a national saliva testing programme. Bull World Health Organ 1997; 75: 515–21.
7. World Health Organization. Manuel pour le diagnostic biologique de la rougeole. Genève: Département vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la santé; 2001. 45p.
8. Brown DW, Ramsay ME, Richards AF, Miller E. Salivary diagnosis of measles: a study of notified cases in the United Kingdom, 1991–3. BMJ 1994; 308: 1015–7.
9. Tait DR, Ward KN, Brown DW, Miller E. Exanthem subitum (roseola infantum).

| Durée entre le début de l'éruption et le prélèvement                  | Matériel à prélever lors du premier contact | Méthode                                                                                                                     | Nombre d'échantillons                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≤15 jours                                                             | Sécrétions buccales ou frottis de gorge     | RT-PCR<br>(en cas de PCR positive, l'OFSP pourrait demander à ses frais le génotypage du cas, à partir du même échantillon) | <u>Cas isolés:</u><br>Confirmation du diagnostic clinique de tous les cas suspects de rougeole                                                    |
| >15 jours                                                             | Sécrétions buccales                         | Recherche des IgM par EIA                                                                                                   | <u>Flambées:</u><br>Confirmation du diagnostic clinique de tous les cas suspects de rougeole sans lien épidémiologique avec un autre cas confirmé |
| Dès le début de l'éruption, mais de préférence au moins 3 jours après | Sérum                                       | Recherche des IgM et des IgG par EIA/ELISA                                                                                  |                                                                                                                                                   |

- tum) misdiagnosed as measles or rubella [corrected]. *BMJ* 1996; 312: 101–2.
10. Davidkin I, Valle M, Peltola H, Hovi T, Paunio M, Roivainen M, Linnavuori K, Jokinen S, Leinikki P. Etiology of measles- and rubella-like illnesses in measles, mumps, and rubella-vaccinated children. *J Infect Dis* 1998; 178: 1567–70.
11. Ramsay M, Reacher M, O'Flynn C, Buttery R, Hadden F, Cohen B, Knowles W, Wreghitt T, Brown D. Causes of morbilliform rash in a highly immunised English population. *Arch Dis Child* 2002; 87: 202–6.
12. Oliveira SA, Siqueira MM, Camacho LA, Nogueira RM, Spinetti CC, Cubel Garcia RC, Knowles W, Brown DW. The aetiology of maculopapular rash diseases in Niteroi, State of Rio de Janeiro, Brazil: implications for measles surveillance. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 509–16.
13. Oliveira SA, Siqueira MM, Camacho LA, Castro-Silva R, Bruno BF, Cohen BJ. Use of RT-PCR on oral fluid samples to assist the identification of measles cases during an outbreak. *Epidemiol Infect* 2003; 130: 101–6.
14. Lambert SB, Kelly HA, Andrews RM, Catton MC, Lynch PA, Leydon JA, Gercovich DK, Hogg GG, Morgan ML, Lester RA. Enhanced measles surveillance during an interepidemic period in Victoria. *Med J Aust* 2000; 172: 114–8.
15. Ramsay ME, Jin L, White J, Litton P, Cohen B, Brown D. The elimination of indigenous measles transmission in England and Wales. *J Infect Dis* 2003; 187 Suppl 1: S198–S207.
16. Ratnam S, Tipples G, Head C, Fauvel M, Fearon M, Ward BJ. Performance of indirect immunoglobulin M (IgM) serology tests and IgM capture assays for laboratory diagnosis of measles. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 99–104.
17. Helfand RF, Kebede S, Alexander JP, Jr., Alemu W, Heath JL, Gary HE, Jr., Anderson LJ, Beyene H, Bellini WJ. Comparative detection of measles-specific IgM in oral fluid and serum from children by an antibody-capture IgM EIA. *J Infect Dis* 1996; 173: 1470–4.
18. Ozanne G, d'Halewyn MA. Performance and reliability of the Enzygnost measles enzyme-linked immunosorbent assay for detection of measles virus-specific immunoglobulin M antibody during a large measles epidemic. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 564–9.
19. Bellini WJ, Helfand RF. The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting. *J Infect Dis* 2003; 187 Suppl 1: S283–S290.
20. Oliveira SA, Siqueira MM, Brown DW, Camacho LAB, Faillace T, Cohen BJ. Salivary diagnosis of measles for surveillance: a clinic-based study in Niteroi, State of Rio de Janeiro, Brazil. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 636–8.
21. Helfand RF, Kebede S, Mercader S, Gary HE, Beyene H, Bellini WJ. The effect of timing of sample collection on the detection of measles-specific IgM in serum and oral fluid samples after primary measles vaccination. *Epidemiol Infect* 1999; 123: 451–5.
22. Nigatu W, Jin L, Cohen BJ, Nokes DJ, Etana M, Cutts FT, Brown DW. Measles virus strains circulating in Ethiopia in 1998–1999: molecular characterisation using oral fluid samples and identification of a new genotype. *J Med Virol* 2001; 65: 373–80.
23. Nakayama T, Mori T, Yamaguchi S, Sonoda S, Asamura S, Yamashita R, Takeuchi Y, Urano T. Detection of measles virus genome directly from clinical samples by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and genetic variability. *Virus Res* 1995; 35: 1–16.
24. van Binnendijk RS, van den HS, van den KH, Kohl RH, Woonink F, Berbers GA, Conyn-van Spaendonck MA, Kimman TG. Evaluation of serological and virological tests in the diagnosis of clinical and subclinical measles virus infections during an outbreak of measles in The Netherlands. *J Infect Dis* 2003; 188: 898–903.
25. Jin L, Vyse A, Brown DW. The role of RT-PCR assay of oral fluid for diagnosis and surveillance of measles, mumps and rubella. *Bull World Health Organ* 2002; 80: 76–7.
26. Riddell MA, Chibo D, Kelly HA, Catton MG, Birch CJ. Investigation of optimal specimen type and sampling time for detection of measles virus RNA during a measles epidemic. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 375–6.
27. El Mubarak HS, Van De Bildt MW, Mustafa OA, Vos HW, Mukhtar MM, Groen J, El Hassan AM, Niesters HG, Ibrahim SA, Zijlstra EE et al. Serological and virological characterization of clinically diagnosed cases of measles in suburban Khartoum. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 987–91.
28. Mulders MN, Truong AT, Muller CP. Monitoring of measles elimination using molecular epidemiology. *Vaccine* 2001; 19: 2245–9.
29. Rota JS, Heath JL, Rota PA, King GE, Celma ML, Carabana J, Fernandez-Munoz R, Brown D, Jin L, Bellini WJ. Molecular epidemiology of measles virus: identification of pathways of transmission and implications for measles elimination. *J Infect Dis* 1996; 173: 32–7.
30. World Health Organization. Update of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses: new genotypes and reference strains. *Wkly Epidemiol Rec* 2003; 78: 229–32.
31. Kobune F, Funatu M, Takahashi H, Fukushima M, Kawamoto A, Iizuka S, Sakata H, Yamazaki S, Arita M, Xu W et al. Characterization of measles viruses isolated after measles vaccination. *Vaccine* 1995; 13: 370–2.
32. Jenkin GA, Chibo D, Kelly HA, Lynch PA, Catton MG. What is the cause of a rash after measles-mumps-rubella vaccination? *Med J Aust* 1999; 171: 194–5.
33. Santibanez S, Tischer A, Heider A, Siedler A, Hengel H. Rapid replacement of endemic measles virus genotypes. *J Gen Virol* 2002; 83: 2699–708.
34. Jin L, Knowles WA, Rota PA, Bellini WJ, Brown DW. Genetic and antigenic characterisation of the haemagglutinin protein of measles virus strains recently circulating in the UK. *Virus Res* 1998; 55: 107–13.
35. Bellini WJ, Rota PA. Genetic diversity of wild-type measles viruses: implications for global measles elimination programs. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 29–35.
36. Rota PA, Liffick SL, Rota JS, Katz RS, Redd S, Papania M, Bellini WJ. Molecular epidemiology of measles viruses in the United States, 1997–2001. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 902–8.
37. World Health Organization. Nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses (update). Part I. *Wkly Epidemiol Rec* 2001; 76: 242–7.
38. World Health Organization. Expanded Programme on Immunization (EPI). Standardization of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses. *Wkly Epidemiol Rec* 1998; 73: 265–9.
39. World Health Organization. Nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses (update). Part II. *Wkly Epidemiol Rec* 2001; 76: 249–51.
40. Rota PA, Bellini WJ. Update on the global distribution of genotypes of wild type measles viruses. *J Infect Dis* 2003; 187 Suppl 1: S270–S276.