

Le virus des oreillons

Thomas Mourez¹

Julia Dina²

¹ Normandie Univ,
UniRouen, EA2656, CHU de Rouen,
Laboratoire de Virologie,
1 rue de Germont,
76031 Rouen, France
<thomas.mourez@chu-rouen.fr>

² Normandie Univ, UniCaen,
EA2656, CHU de Caen,
Laboratoire de Virologie,
Centre national de référence Rougeole,
Oreillons, Rubéole,
Avenue Georges Clemenceau,
14033 Caen, France

Résumé. Autrefois très fréquente chez les enfants, l'infection par le virus des oreillons est aujourd'hui beaucoup plus rare grâce à la vaccination, recommandée dans la majorité des pays dans le monde. Ce virus de la famille des *Paramyxoviridae* a un tropisme marqué pour les tissus glandulaires ce qui explique la grande diversité des pathologies liées à ce virus, notamment les parotidites, les orchites ou les méningites. Compte tenu de la circulation plus faible du virus, la proportion des cas d'adultes infectés augmente. Un système de surveillance des infections par le virus des oreillons au plan national et international est organisé, notamment au plan moléculaire. En France, il est assuré notamment par le Centre national de référence Rougeole-Oreillons-Rubéole. Bien qu'elle ait permis une diminution importante du nombre de cas, l'efficacité de la vaccination anti-ourlienne à long terme est remise en cause. La nature des souches vaccinales et l'absence de stimulation régulière des populations par des virus sauvages circulants pourraient expliquer, en partie, la diminution de l'immunité dans le temps. Ainsi, le calendrier vaccinal pourrait évoluer dans l'avenir pour envisager l'éradication à moyen ou long terme.

Mots clés : virus des oreillons, paramyxoviridae, parotidite, vaccination

Abstract. Once very common in children, mumps virus infection is now much rarer thanks to vaccination, recommended in the majority of countries in the world. This virus of the family Paramyxoviridae has a marked tropism for glandular tissues which explains the great diversity of pathologies related to this virus, including parotitis, orchitis or meningitis. Due to the lower circulation of the virus, the proportion of infected adults increases. A surveillance system for mumps virus infections at the national and international levels is organized, particularly at the molecular level. In France, it is provided by the national reference center for Measles, Mumps and Rubella. Although it has led to a significant reduction in the number of cases, the long-term effectiveness of mumps vaccination is questionable. The nature of the vaccine strains and the lack of regular stimulation of populations by circulating wild viruses may explain, in part, the decrease in immunity over time. Thus, the vaccination recommendations could evolve in the future to reach eradication in a medium or long term.

Key words: mumps virus, paramyxoviridae, parotitis, vaccination

Ἐπάρματα δὲ παρὰ τὰ ὄτα, πολλοῖσιν ἑτερόρροπα καὶ ἐξ ἀμφοτέρων τοῖσι πλείστοσιν ἀπύροισιν ὀρτοστάδιην (...). Ἦν δὲ ὁ τρόπος αὐτέων, χαῦνα, μεγάλα κεχυμένα, οὐ μετὰ φλεγμονῆς, ἀνώδυνα, πᾶσιν ἀσήμως ἠφανίσθη. Ἐγένετο δὲ ταῦτα μειρακίοισιν ἐοῦσιν, ἀκμάζουσι ; καὶ τουτέων τοῖσι περὶ παλαιστῆρην, καὶ γυμνάσια πλείστοισιν ὁ γυναιξὶ δὲ ὀλίγησι ἐγένετο. (...) Φλεγμοναί μετ' ὀδύνης ἐς ὄρχιν ἑτερόρροποι, τοῖσι δὲ ἐς ἀμφοτέρους· πυρετοὶ τοῖσι μὲν, τοῖσι δὲ οὐ· ἐπιπόνως ταῦτα τοῖσι πλείστοισιν τὰ δ' ἄλλα, ὀκόσα κατ' ἡτρεῖον, ἀνόσως διῆγον.

Ippokrates, Epidhmiwn to protwn

Tirés à part : T. Mourez

« Il survenoit des tumeurs aux oreilles, d'un côté, souvent de tous les deux, sans fièvre, les malades restant levés. (...) Ces tumeurs étaient molles, étendues, sans inflammation, sans douleurs ; elles se dissipèrent chez tous, sans amener de changements notables. Les enfants en avoient, les adultes, les gens dans la fleur de l'âge, la plupart de ceux qui fréquentent le gymnase, qui s'exercent à la palestra, peu de femmes. (...) Il survenoit des inflammations douloureuses aux testicules, de chaque côté, ou d'un seulement, avec fièvre chez presque tous, sans fièvre chez certain. Ils ne furent point, pour cela, dans le cas d'avoir besoin d'opérations chirurgicales. »

Hippocrate, *Des épidémies*, Livre 1^{er}, section 1^{re}, 1^{re} constitution, §6, (trad. Daremberg)

Historique

Apparu il y a probablement plusieurs milliers d'années chez l'homme, le virus des oreillons, aussi appelé virus ourlien ou MuV (pour *Mumps Virus*), a été longtemps responsable d'une des infections les plus communes chez l'enfant. Les oreillons qu'il provoque, sont une manifestation clinique dont le nom vernaculaire est dû à l'infection caractéristique des glandes parotides provoquant un gonflement sous-maxillaire remontant jusqu'à l'oreille. La première description d'une épidémie d'oreillons serait l'œuvre d'Hippocrate au 5^e siècle avant JC (*Des épidémies*, Livre I) [1]. C'est en 1934 que Johnson et Goodpasture démontrent l'origine virale des oreillons [2]. Puis, dans une seconde étude, l'année suivante, ils valident le postulat de Koch en provoquant les oreillons par inoculation d'un filtrat de parotide de singe infecté à de jeunes enfants [3]. Depuis l'introduction de la vaccination dans les années 1980, et l'inclusion du vaccin dans le programme élargi de vaccination (PEV) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre de cas d'oreillons a chuté de manière vertigineuse, sans pour autant disparaître. Comme pour la rougeole, on observe dans nos pays à ressources élevées, une résurgence des épidémies d'oreillons ces dernières années, notamment en raison de la défiance des populations vis-à-vis de la vaccination, mais également d'une insuffisance de la protection vaccinale avec certaines souches de vaccin.

Origine et nomenclature

Le virus ourlien appartient à l'ordre des *Mosegavirales*, à la famille des *Paramyxoviridae*, et au genre *Rubulavirus*. Le plus proche virus connu du MuV, est un virus de chauve-souris, le *MuV-like bat virus* décrit en 2009 [4]. Le virus est strictement humain, et il n'existe qu'un seul sérotype,

mais on décrit une multitude de génotypes sauvages circulant à la surface du globe. Dans certaines conditions, il est possible d'infecter des animaux de laboratoires, notamment le macaque rhésus et le hamster, mais aussi le rat, le marmouset, la souris ou le furet.

L'OMS a proposé une révision de la nomenclature en 2012, et décrit 12 génotypes différents (A à D, F à L et N) basés sur l'analyse des gènes SH et HN [5]. Le nombre de séquences de MuV disponibles dans GenBank est très limité, puisque c'est depuis 2015, uniquement, que des séquences des 12 génotypes y sont disponibles [6]. La nomenclature utilisée pour la description des souches contient la localisation (*ville.pays* par code ISO3), la date (*semaine.année*) et le génotype assigné (ex : MuVs/London.GBR/11.03[D]). Le génotype A, le plus divergent des autres génotypes, est le premier à être isolé en 1945, et ne circule plus depuis les années 1990. La majorité des souches actuelles aurait divergé à partir d'un ancêtre commun il y a entre 60 et 100 ans, à l'exception du génotype C apparu il y a 100 à 125 ans [6]. Depuis 2010, seuls 6 de ces génotypes (C, D, F, G, H et K) ont été identifiés dans des cas sporadiques ou des épidémies. Les génotypes C, G, H, J et K circuleraient plutôt dans les pays occidentaux, alors que les génotypes B, F, I et L circuleraient, eux, plutôt en Asie. Ces observations sont à prendre avec précaution car le nombre limité de séquences disponibles, et de laboratoires isolant les souches de MuV, biaisent probablement en partie cette analyse (*figure 1*).

Structure et replication

Le virus ourlien est un virus enveloppé, pléiomorphe, de 100 à 600 nm de diamètre (*figure 2*). Son génome est un ARN simple brin non-segmenté de polarité négative, composé de 15 384 nucléotides. La séquence des gènes présents sur le génome a été déterminée en 1988 par Elango *et al.* [7]. Elle est résumée dans la *figure 3*. Elle comprend, de l'extrémité 3' à 5' : une séquence *leader* comportant les éléments promoteurs génomiques ; 7 unités de transcription : la nucléoprotéine N, les protéines V/P/I, la protéine de matrice M, la protéine de fusion F, la petite protéine hydrophobe SH, l'hémagglutinine-neuraminidase HN, et la grande protéine L ; elle se termine par une séquence *trailer* comportant les éléments promoteurs anti-génomiques. Les protéines V, P et I sont codées par un seul et même gène grâce à un mécanisme d'insertion de nucléotides G supplémentaires lors de la synthèse des ARNm (« *RNA editing* »). Chacune des trois protéines débute ainsi par une partie commune, puis l'addition de 2 ou 4G supplémentaires dans l'ARNm décale le cadre de lecture, créant respectivement des protéines I et P chimériques dont l'extrémité terminale, et donc les propriétés fonctionnelles, sont différentes.

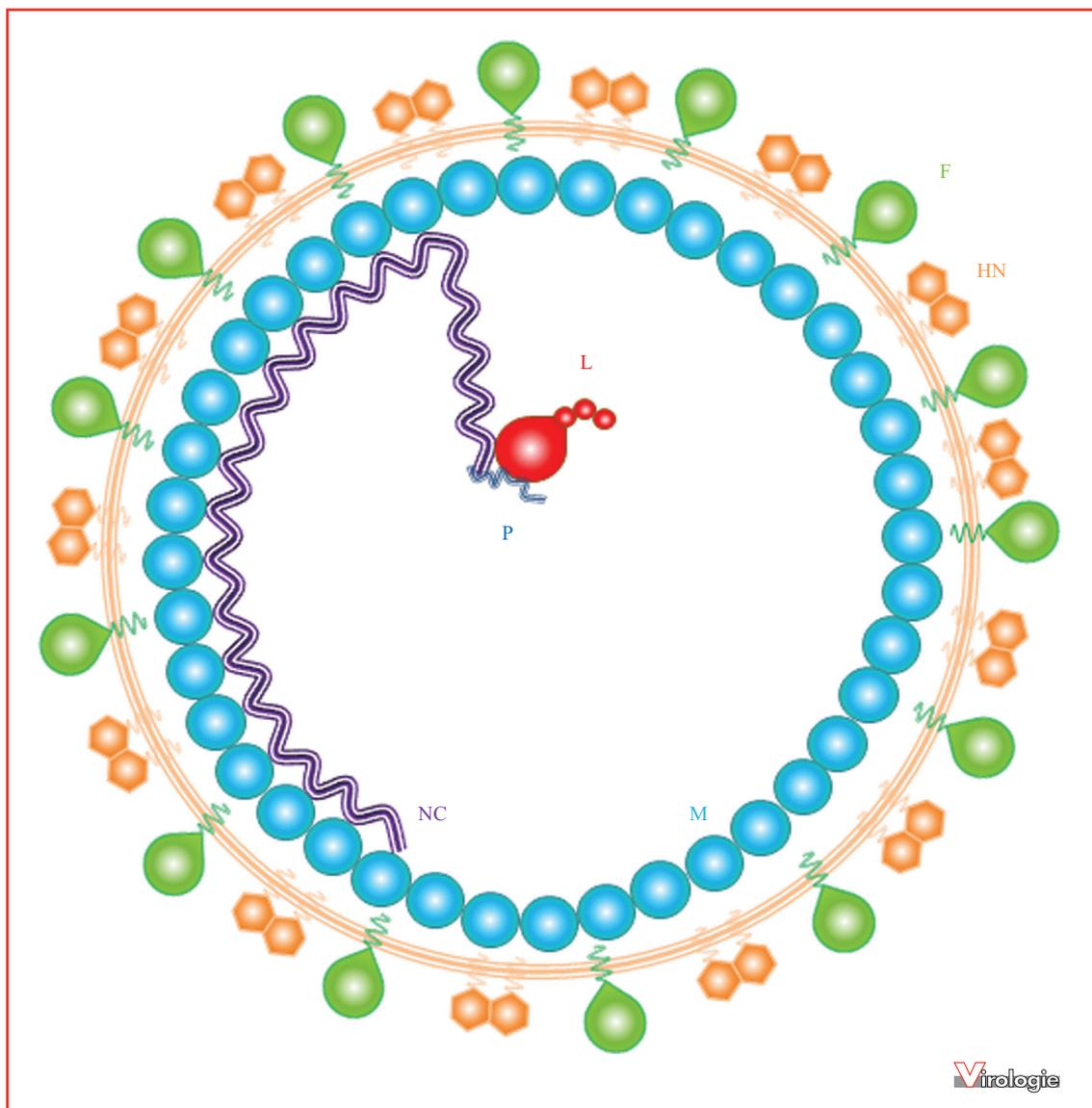


Figure 1. Représentation schématique d'une particule infectieuse de virus ourlien.

La particule virale est constituée d'une enveloppe portant à la surface deux glycoprotéines d'enveloppe : l'hémagglutinine-neuraminidase (HN) et la protéine de fusion (F). La nucléocapside NC de symétrie hélicoïdale est composée du génome ARN entouré de multiples copies de la protéine N. La grande protéine L et la phosphoprotéine s'assemblent pour former le complexe de transcription [8]. La protéine de matrice (M), située sous l'enveloppe, permet l'ancrage de la nucléocapside sous la bicouche phospholipidique et facilite le bourgeonnement de la particule infectieuse.

La molécule d'ARN forme, avec de multiples copies de la protéine N, un complexe ribonucléoprotéique de symétrie hélicoïdale permettant de protéger l'intégrité du génome. Le virus s'attache aux acides sialiques de la cellule cible par l'intermédiaire de l'hémagglutinine-neuraminidase [9]. La fusion de l'enveloppe et de la membrane de la cellule hôte est assurée par la protéine de fusion. La phosphoprotéine et la grande protéine L s'associent afin de former le complexe

de réplication. La protéine P va ainsi permettre l'arrimage et le positionnement de l'ARN-polymérase ARN dépendante à la nucléocapside afin qu'elle puisse initier la synthèse de l'ARN viral [8]. Ce complexe va jouer un double rôle : un rôle de transcriptase afin de synthétiser les ARNm à partir du promoteur situé à l'extrémité 3' du génome et un rôle de réplicase afin de copier l'ARN de polarité négative en ARN antigénomique de polarité positive, et [9]. La pro-

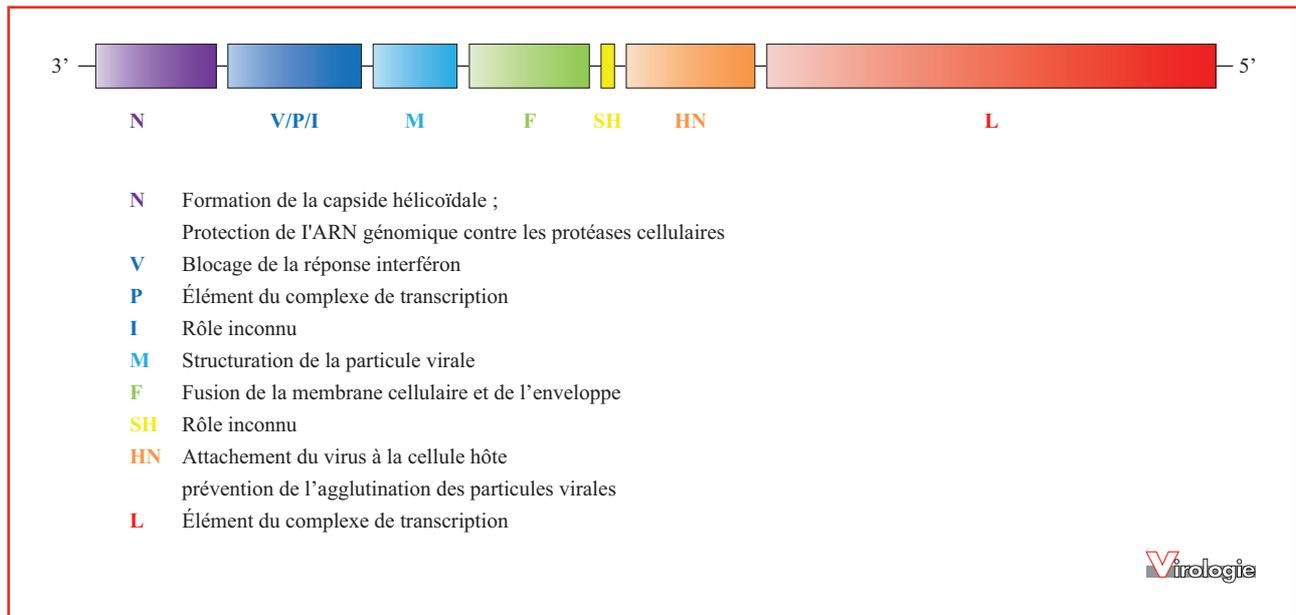


Figure 2. Représentation schématique du génome ARN du virus ourlien. Chaque rectangle représente un cadre unité de transcription indépendante.

téine de matrice assure l'ancrage de la nucléocapside sous la membrane de la cellule hôte, là où sont adressées les glycoprotéines F et HN à partir du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi, afin de faciliter le bourgeonnement des nouvelles particules virales. La protéine V est impliquée dans l'échappement du virus aux défenses antivirales de l'hôte en particulier en inhibant le récepteur de l'immunité innée MDA5 par liaison à son domaine hélicase [10, 11]. Le rôle de la protéine SH, qui n'est pas indispensable à la multiplication virale, pourrait être similaire, mais cela n'a jamais été démontré. Le rôle de la protéine I est, quant à lui, inconnu [9].

Histoire naturelle de l'infection

Les oreillons se manifestent, en premier lieu, par l'inflammation caractéristique due à l'infection des glandes parotides. Dans un grand nombre de cas, l'infection est inapparente ou induit des signes non-spécifiques, fièvre ou inflammation des voies aériennes supérieures [9, 12]. Dans les années 40, lors de l'infection expérimentale de sujets sains, la moitié des patients environ (8/15) ne présentait aucun signe clinique [12]. Mais le virus ourlien est responsable de pathologies très diverses, qu'elles soient liées directement à la réplication du virus dans un organe donné, ou à l'origine d'un phénomène immuno-pathologique.

Le virus ourlien est un virus qui présente de multiples tropismes, essentiellement épithéliale et glandulaire mais aussi

neurologique [9]. Les oreillons sont transmis par voie respiratoire, *via* des gouttelettes de Pflügge contaminées, comme l'ont montré dans le passé, les études d'infection de volontaires sains [2, 12]. Comme pour la plupart des virus à transmission respiratoire, une première étape de réplication au niveau de l'épithélium des voies aériennes supérieures est évoquée. Le virus gagne ensuite les organes-cibles, probablement par l'intermédiaire de la voie sanguine, même si le virus est très rarement détecté dans le sang.

Parotidites

L'inflammation des glandes parotides apparaît deux à trois semaines après le contact [12]. Dans sa forme commune, elle est fréquemment bilatérale, et part du lobe de l'oreille jusqu'à l'angle de la mandibule. Elle est souvent douloureuse, et peut durer de 2 à 10 jours. Cette inflammation peut s'accompagner de fièvre, spontanément résolutive après quelques jours. L'orifice du canal de Sténon, canal excréteur des glandes salivaires, est érythémateux et œdématié [13]. Les glandes sous-maxillaires, sous-mandibulaires et sublinguales peuvent aussi présenter une inflammation à la suite de cette infection, et de rare cas d'œdèmes supraglottiques ont été décrits [14]. L'infiltration périvasculaire et interstitielle par des cellules mononuclées, ainsi que la pression œdémateuse induite par l'infection, conduit à la congestion des tubes glandulaires, à des hémorragies et parfois à une nécrose de ces mêmes tubes glandulaires [15]. Une sialectasie, accompagnée de sialadénite chronique, peut être rarement observée à la suite de l'infection [16]. Le virus est

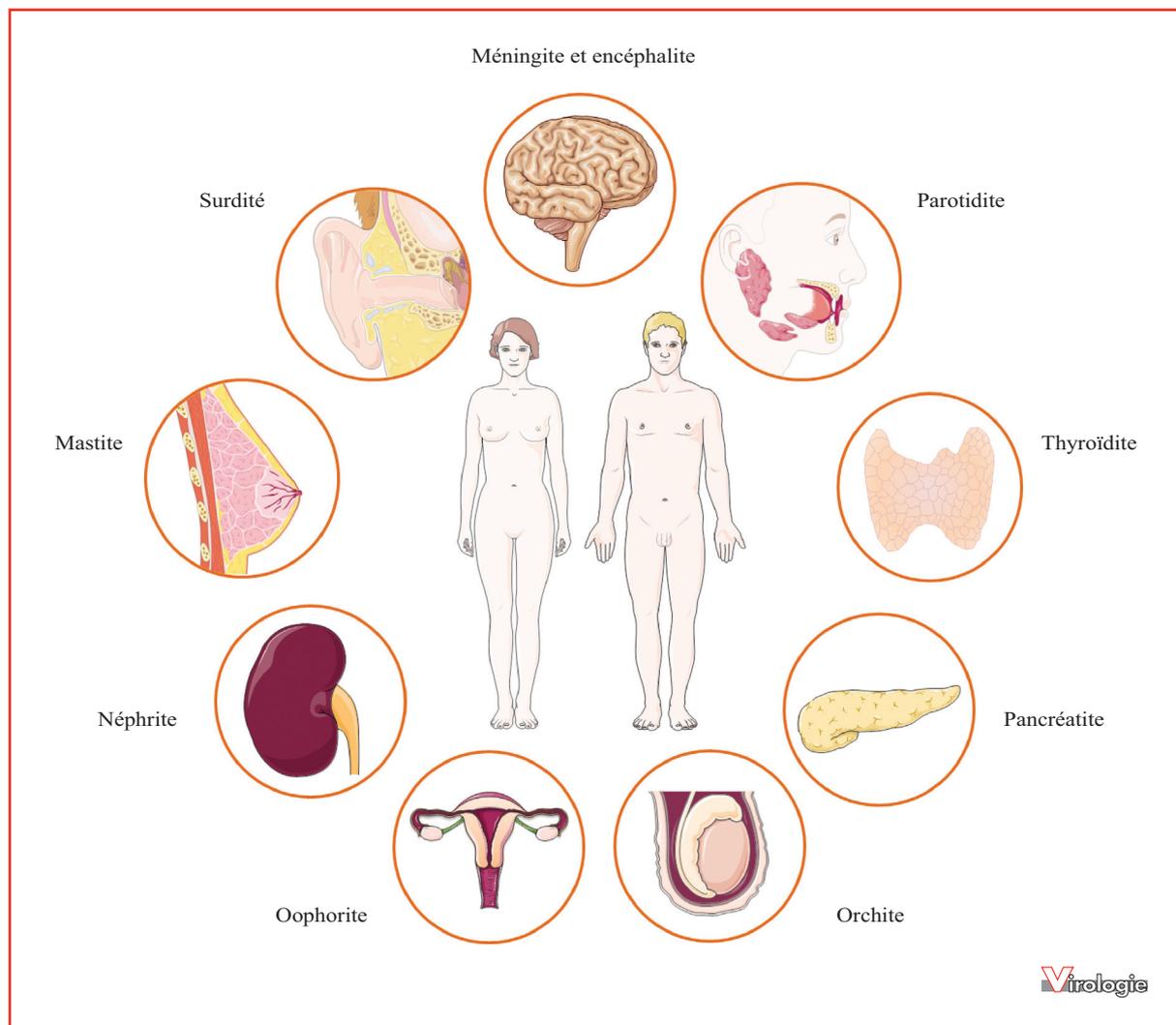


Figure 3. Principales manifestations cliniques liées à l'infection par le virus ourlien.

détectable dans la salive une semaine avant et jusqu'à une semaine après la survenue de la parotidite [12, 17].

Orchite

L'orchite est une manifestation des plus fréquentes lorsque l'infection est contractée pendant ou après la puberté [18]. L'incidence est évaluée de 15 à 40 % dans certaines études anciennes. Cette observation est importante car l'absence de circulation continue du virus dans la population augmente le risque de s'infecter à un âge plus avancé chez les garçons non-vaccinés ou insuffisamment protégés, et donc de développer ce type de complications. L'orchite liée à l'infection par le MuV se traduit généralement par un gonflement unilatéral et douloureux d'un testicule quelques jours, et jusqu'à 2 mois, après la survenue de la parotidite. Elle peut

s'accompagner d'une fièvre élevée, de vomissements, de céphalées et de malaise. L'examen du scrotum, souvent sensible et inflammatoire, montre un testicule chaud et gonflé, caractéristique de l'orchite. Une épididymite est associée à l'orchite dans 85 % des cas, et précède souvent l'orchite. Les symptômes régressent spontanément en 3 à 15 jours, mais le testicule peut rester sensible pendant plusieurs semaines [19].

Les complications de l'orchite sont graves : infertilité totale ou partielle et atrophie testiculaire. En revanche, le lien entre orchite   MuV et augmentation du risque de cancer des testicules, un temps évoqué, a été écarté par plusieurs études épidémiologiques [20].

L'infertilité résulte essentiellement de la destruction tissulaire liée à l'œdème du parenchyme lors de l'infection par le virus. La pression induite par la congestion des tubes séminifères, et l'infiltration lymphocytaire périvasculaire, entraîne une nécrose de ces tubes séminifères. La hyalinisation de ces tubes peut aller jusqu'à la fibrose ou l'atrophie testiculaire [21]. L'infertilité totale est rare et survient dans les formes sévères et bilatérales, mais une infertilité partielle est estimée à 13 % des patients. Elle peut survenir chez des patients sans aucun signe d'atrophie testiculaire [22].

L'atrophie testiculaire est fréquemment rapportée après la survenue d'une orchite, même si sa fréquence est difficile à évaluer. Elle concernerait 30 à 50 % des testicules ayant présenté une inflammation à la suite d'une infection par le MuV [23]. Des anomalies de la spermatogenèse sont observées chez près de la moitié des patients, 3 mois après la guérison, avec des anomalies du nombre de spermatozoïdes, de leur mobilité et de leur morphologie [22]. Trois ans après la guérison, une étude portant sur 298 patients a montré que 24 % des adultes et 38 % des adolescents présentaient un défaut de qualité du sperme, et que ce défaut était directement corrélié à la sévérité de l'orchite lors de l'infection aiguë. Des modifications hormonales pourraient également expliquer à la fois l'atrophie testiculaire et les dysfonctionnements de la spermatogenèse [24].

Oophorite

L'oophorite est une inflammation de l'ovaire qui, contrairement aux orchites, est rarement diagnostiquée, compte tenu de la position cryptique des ovaires et des manifestations cliniques proches de celles observées lors de l'appendicite aiguë [25]. Le virus peut être isolé directement des sécrétions vaginales. Une étude récente a montré, chez l'animal, que l'infection par le MuV inhibait la stéroïdogenèse ovarienne, et induisait l'apoptose des cellules granuleuses de l'ovaire qui en sont le constituant majoritaire [26]. L'infection de l'ovaire par le virus ourlien est associée à des cas d'infertilité et de ménopause précoce [27].

Mastite

L'inflammation de la glande mammaire est une complication peu fréquente de l'infection ourlienne, mais elle est décrite chez les deux sexes [28]. Chez la femme allaitante, un arrêt transitoire de la production de lait est décrit [29].

Pancréatite

La pancréatite est une complication peu fréquente de l'infection par le virus ourlien, mais elle est décrite depuis le début du 19^e siècle [30]. Elle apparaît quelques jours avant ou après les autres signes cliniques d'infection par le

MuV (parotidite ou orchite), mais on décrit des cas où la pancréatite est la seule manifestation des oreillons. La pancréatite se caractérise par une élévation de la concentration d'amylase sérique ainsi que dans le liquide péritonéal. Elle induit des douleurs abdominales, parfois intenses, et une sensibilité à la palpation qui persistent de 3 à 7 jours dans les formes communes. Les formes graves associent une nécrose pancréatique diffuse et la formation de pseudokystes, qui peuvent être fatals dans de très rares cas [30].

Thyroïdite subaiguë

Le virus ourlien a un tropisme privilégié pour les épithéliums glandulaires et peut être responsable d'une thyroïdite subaiguë [31]. Elle se traduit par une inflammation limitée et transitoire de la glande thyroïde, associée à des signes généraux non-spécifiques (fièvre et myalgies), surtout chez la femme [32]. L'infection des follicules thyroïdiens entraîne une infiltration cellulaire, et une destruction tissulaire probablement médiée par les lymphocytes cytotoxiques. Le virus est présent dans les tissus thyroïdiens et peut être isolé à partir de biopsies tissulaires mises en culture [33]. En revanche, le virus ourlien n'a jamais été incriminé comme élément déclencheur d'une thyroïdite auto-immune, beaucoup plus fréquente [31].

Néphrite

L'excrétion urinaire du virus ourlien est bien connue, et permet d'isoler le virus en culture. L'infection du néphron est donc communément admise. En revanche, les cas de néphrite franche sont peu fréquemment décrits, mais réguliers depuis la deuxième moitié du 19^e siècle [34]. L'étude anatomopathologique d'un néphron explanté à l'occasion d'une néphrite aiguë, associée à une parotidite bilatérale, chez un transplanté, a permis de montrer la présence de particules virales ourliennes dans le cytoplasme des cellules épithéliales tubulaires [35].

Infections du SNC

Dans le passé, quand les jeunes enfants étaient les plus touchés par l'infection, les infections du système nerveux central (SNC) étaient les principales manifestations cliniques après les parotidites.

Les plus fréquentes, surtout chez les garçons, sont les méningites qui se manifestent dans 1 à 10 % des cas d'infection par les oreillons [13, 36]. Il existe fréquemment une pléiocytose dans le liquide cérébro-spinal, même en dehors de tout signe clinique de méningite, mais celle-ci est rarement mise en évidence, en absence de ponction lombaire systématique [37]. Les signes cliniques de méningite apparaissent d'une semaine avant à 2 semaines après l'apparition de la parotidite ; quand elle est présente car les

deux manifestations sont indépendantes [36, 37]. Comme pour les méningites à Entérovirus, les méningites à virus ourlien sont le plus souvent bénignes, spontanément résolutes, et la mortalité ou les séquelles à longs termes sont exceptionnelles. Les symptômes liés à ces méningites sont classiques et associent fièvre, raideur de la nuque, vomissements, céphalées, et léthargie [38, 39]. Ils disparaissent sous 48 h le plus souvent, mais on décrit des signes cliniques pouvant durer jusqu'à 10 jours.

Les encéphalites, associées ou non à une méningite, sont beaucoup plus rares ; mais en proportion plus fréquentes lorsque l'infection survient chez l'adulte que chez l'enfant. Certains auteurs ont associé la survenue de méningoencéphalites au passage dans le liquide cérébrospinal de cellules mononucléées infectées à travers les plexus choroïdes [38, 40]. Elles se caractérisent par des manifestations très diverses, et la mortalité globale, estimée à 1,5 %, ou les séquelles, sont peu fréquentes [41-43]. Lors de l'encéphalite aiguë, on peut observer une conscience altérée, des déficits neurologiques focaux, des crises d'épilepsie, des anomalies de l'électroencéphalogramme, ou une ataxie. Ces signes régressent en quelques jours à quelques semaines [42].

Les autres conséquences neurologiques décrites d'une infection à MuV sont un syndrome de Guillain-Barré, une myélite transverse, une ataxie cérébelleuse, une paralysie faciale ou une paralysie flasque [13].

Surdité

Les oreillons sont une des causes les plus fréquentes de perte auditive neurosensorielle [44]. L'incidence estimée varie de façon importante entre les études, car les populations observées ne sont pas homogènes, elle varie en fonction de l'âge, du sexe, de la couverture vaccinale du pays notamment. Elle peut aller de 0,5/100 000 à 1/1000 [45, 46]. La perte auditive survient 4 à 5 jours après les autres signes cliniques, mais n'est pas liée à l'intensité des autres manifestations cliniques (syndrome pseudo-grippal ou parotidite), à l'exception de la survenue d'une méningoencéphalite [47, 48]. Elle est généralement unilatérale et d'intensité variable, souvent réversible mais on décrit des cas de surdités sévères et définitives [45]. La surdité résulterait d'une action directe du virus et serait intimement liée à l'infection du liquide cérébrospinal (LCS) puisque l'on détecte du virus dans l'endolymphe et la périlymphe de la cochlée. La périlymphe de la rampe tympanique, est issue directement du LCR et serait infectée par cette voie [9, 49, 50]. Le virus induirait une atrophie des cellules ciliées de l'organe de Corti, et du *stria vascularis*, ainsi qu'une destruction de la gaine de myéline autour du nerf vestibulocochléaire [48, 49, 51]. Une infection des gan-

glions vestibulaires est également évoquée, et expliquerait les vertiges parfois observés chez les patients infectés [52].

Autres manifestations

Avortements spontanés

L'infection par le virus ourlien lors de la grossesse n'est pas associée à une augmentation des anomalies congénitales chez les bébés, même lorsque la mère est infectée pendant le premier trimestre de grossesse. En revanche, on constate une augmentation significative des avortements spontanés et des morts fœtales *in utero* [53].

Ulcères de Lipschütz

L'ulcère de Lipschütz (ou *ulcus vulvae acutum*) est une poussée unique d'ulcération génitale, non-liée à une transmission sexuelle, et provoqué par une infection le plus souvent d'origine virale. Il est décrit principalement lors d'une infection à EBV, mais d'autres infections virales comme avec le MuV, peuvent en être également responsable [54]. Cette ulcération des petites ou des grandes lèvres peut s'accompagner de fièvre, d'adénopathies, d'une angine ou de diarrhée, et d'une inflammation des glandes parotides lors de l'infection par le virus ourlien. Elle se distingue des infections à virus herpès simplex (HSV), des aphtoses génitales ou de la maladie de Behçet par l'absence stricte de récurrence. La physiopathologie n'est pas connue. On ne sait pas si elle résulte d'une infection secondaire localisée de l'épithélium, ou d'une réaction immunopathologique [54].

Épidémiologie

Le virus ourlien est un virus ubiquitaire, strictement humain, transmis essentiellement par contamination respiratoire, *via* des gouttelettes de Pflügge. Le virus peut être isolé de la salive 7 jours avant et jusqu'à 8 jours après l'apparition de la parotidite, mais il est communément admis que la transmission se fait dans les 5 jours avant et après l'apparition de cette parotidite [55]. Le taux de reproduction de base R_0 du virus ourlien est évalué entre 7 et 10, ce qui fait de lui un virus très contagieux. L'épidémiologie globale a connu de grands changements suite à l'introduction du vaccin dans de nombreux pays. Les bases de données concernant les oreillons ne sont pas aussi complètes que celles disponibles pour la rougeole. Aux États-Unis, les données collectées, depuis 1922, montrent un pic d'incidence allant jusqu'à 250 cas/100 000 habitants en 1941 (*figure 4*). Depuis, la généralisation de la vaccination en 1968, on observe un effondrement de l'incidence passant de 76 cas/100 000 habitants à moins de 1 cas/100 000 habitants depuis le début des

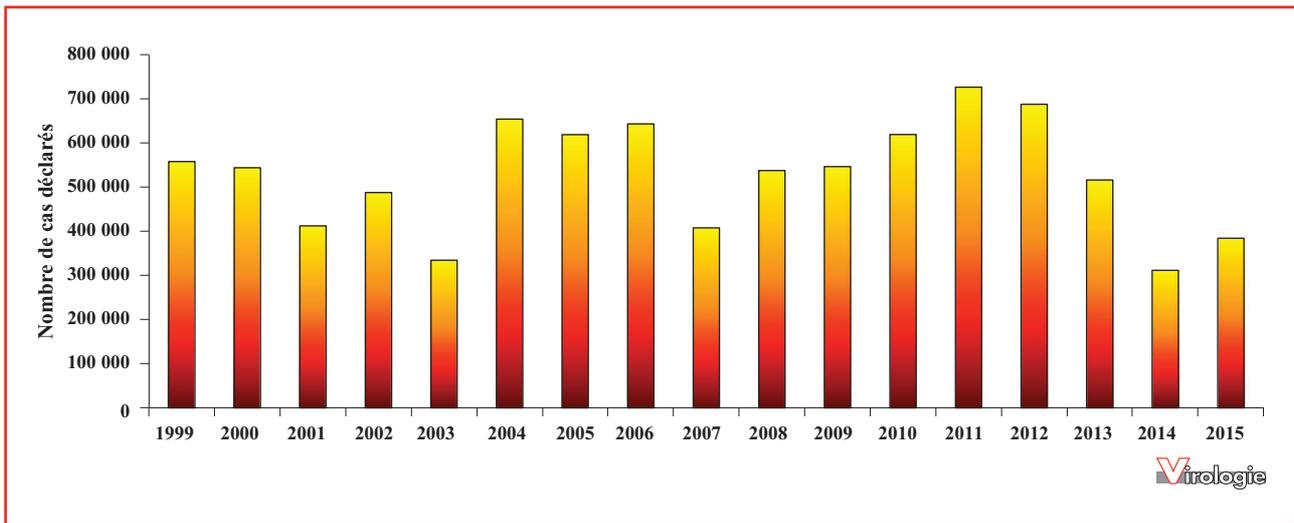


Figure 4. Incidence mondiale des cas d'oreillons déclarés à l'OMS de 1999 à 2015. D'après WHO : who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/.

années 1990 (à l'exception de l'année 2006) [56]. Depuis une quinzaine d'années, l'incidence globale des oreillons a peu évolué comme le montre la base de données des cas déclarés de l'OMS dans la *figure 5*. En 2015, 76 pays ont déclaré des cas d'oreillons (n = 384333 ; Source OMS : who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/), dont plus des deux tiers en République populaire de Chine et au Japon. Le génotype circulant responsable des épidémies récentes est le sous-type G.

Dans le passé, le virus circulait sur un mode endémo-épidémique avec des pics d'incidence lors des mois d'hiver et de printemps avec des pics épidémiques tous les 2 à 5 ans [57]. Aujourd'hui, le virus reste endémique dans les pays dans lesquels le vaccin anti-oreillon n'a pas été implanté dans les programmes nationaux de vaccination (voir *figures 6 et 7*).

Dans les autres pays, on observe occasionnellement des poussées épidémiques localisées, sur le même modèle que celui observé pour la rougeole [59, 64, 71]. La *figure 7* rassemble une sélection des épidémies récentes rapportées dans la littérature. Ainsi, l'insuffisance de la couverture vaccinale, la présence de groupes de populations très peu immunisées pour des raisons ethniques, religieuses ou d'accès aux soins, expliquent, comme pour la rougeole, ces bouffées épidémiques [63]. En revanche, pour les oreillons, quelques observations sont différentes [72]. En effet, on décrit dans certains de ces épisodes épidémiques, une très forte proportion de patients ayant reçu deux doses de vaccin anti-ourlien [62, 72, 73]. Certaines publications affirment même qu'il existe des réinfections, mais la preuve virologique des deux épisodes successifs n'est pas formellement apportée [74]. La présence des anticorps neutralisants

assure la protection contre l'infection, et il a été montré que le taux d'anticorps diminue avec le temps [75, 76]. L'absence de stimulation par des souches virales sauvages circulantes pourrait ainsi expliquer la diminution progressive, voir la disparition des anticorps protecteurs. De plus, l'immunogénicité, et donc la protection vaccinale générée, des souches utilisées dans les différents vaccins sur le marché seraient différentes et certaines souches protégeraient moins bien ou moins longtemps contre l'infection (*voir paragraphe sur le vaccin*).

Parmi les changements épidémiologiques de ces dernières années, on observe une modification de l'incidence par classe d'âge. En effet, les oreillons étaient, avant la vaccination, une maladie de la petite enfance, et elle touche aujourd'hui préférentiellement les adolescents et les jeunes adultes [34, 58, 60, 61]. Si le nombre de cas est bien moins élevé, la proportion de cas présentant des complications est plus grande et ces complications plus graves chez les patients après la puberté, notamment pour les orchites et les oophorites. Chez les jeunes vaccinés, les complications sont plus rares, mais peuvent être observées dans un nombre limité de cas [77]. Elles sont, en général, moins sévères que chez les non-vaccinés.

Diagnostic virologique

Compte tenu du nombre très faible de cas observés dans la population générale depuis la généralisation de la vaccination par le ROR, de la présentation clinique très variable de l'infection par le virus ourlien, et du manque d'expérience des médecins les plus jeunes formés après

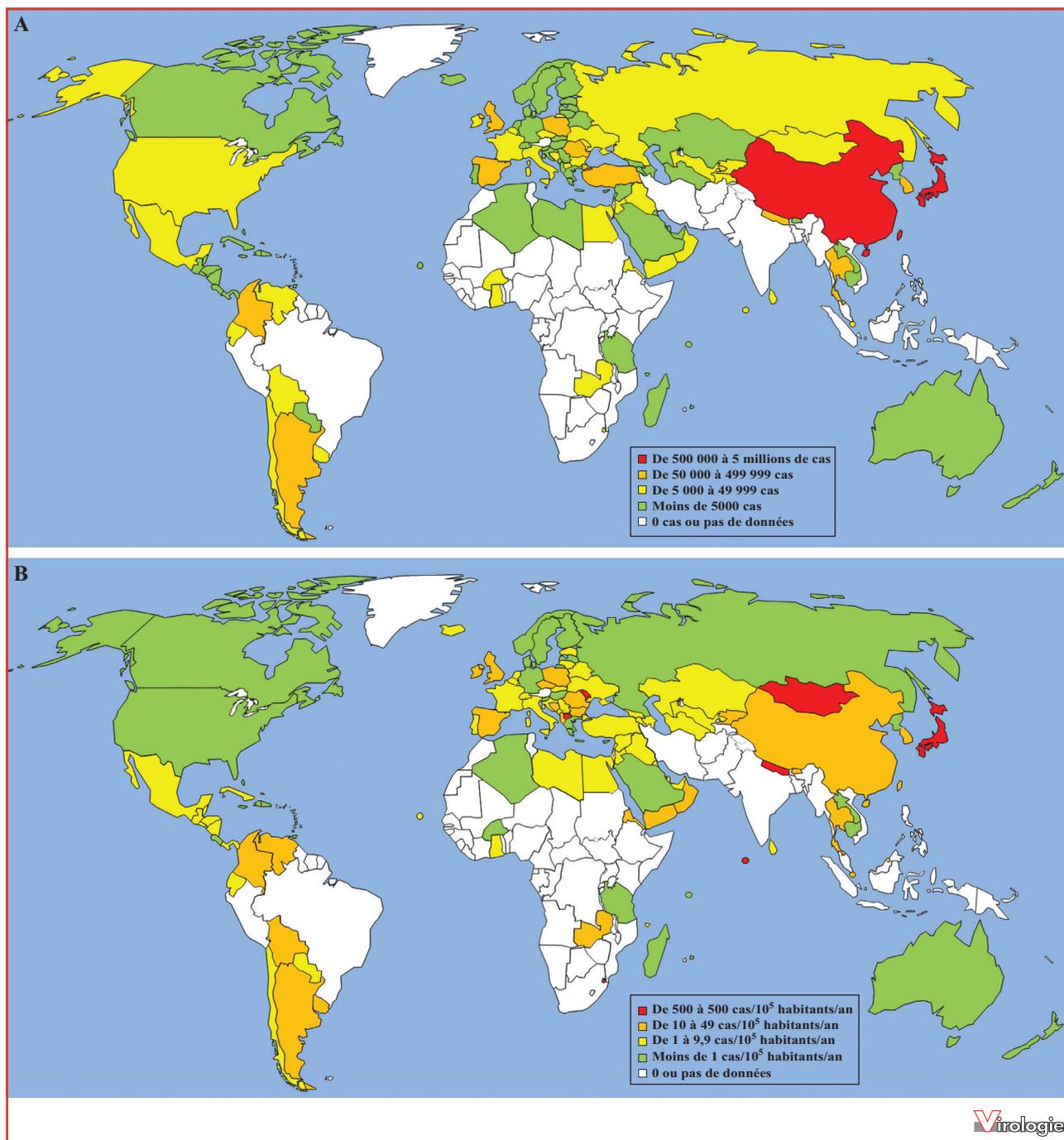


Figure 5. Épidémiologie des infections à virus des oreillons (2005-2014). (A) : Nombre de cas d'oreillons déclarés par pays à l'OMS sur la période 2005-2014. (B) : Incidence cumulée par habitant et par an, calculée à partir des cas déclarés à l'OMS. Les chiffres de population estimés en 2014 sont pris comme référence pour ce calcul. *Source* : OMS ; mise en forme : Lucie Arnaud.

l'introduction du ROR, la sensibilité et la spécificité du diagnostic clinique des oreillons sont estimées faibles. Le diagnostic de l'infection par le MuV, doit donc associer, en dehors d'un contexte épidémique, un diagnostic

sérologique et un diagnostic direct (de type RT-PCR), ou uniquement un diagnostic direct car il apporte un diagnostic de certitude (*voir* cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt09-mumps.html#laboratory).



Figure 6. Épidémies récentes à virus ourlien décrites dans la littérature (2005–2015) [23, 34, 58-70].

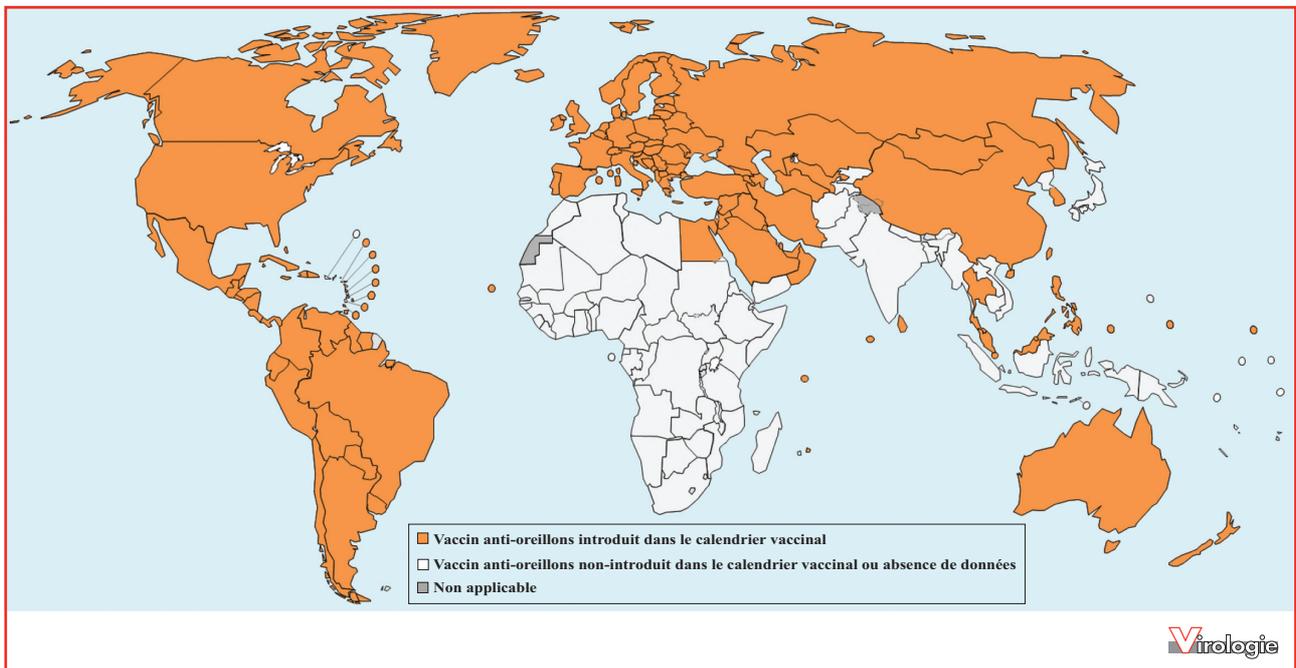


Figure 7. Pays ayant introduit le vaccin contre les oreillons dans leur calendrier vaccinal en 2014.
Source : WHO/IVB database, juillet 2015.

Diagnostic sérologique

Depuis le début des années 1980, le diagnostic d'une infection par le MuV se fait par mise en évidence des IgM spécifiques anti-oreillons, ou par l'élévation significative du taux d'IgG entre deux prélèvements réalisés lors de la phase aiguë et en phase de convalescence [78]. En pratique, l'interprétation de la présence des IgM est délicate comme le soulignent Benito *et al.* dès 1987 [79], et la valeur prédictive positive est loin des 100 % [80]. Elles sont présentes lors de la primo-infection, mais peuvent persister pendant plusieurs mois [79]. Un signal positif peut être observé lors d'une activation polyclonale non-spécifique du système immunitaire. Il peut aussi correspondre à une réaction croisée avec d'autres IgM, ou à un faux positif dont l'origine est inconnu. Quant à la valeur prédictive négative de ces tests, elle est encore plus mauvaise comme l'ont montré récemment Krause *et al.* [80]. La présence des IgM ne doit donc être qu'un des éléments du diagnostic, parmi un faisceau d'arguments biologiques, cliniques et épidémiologiques. La sérologie ne doit être effectuée qu'à distance de toute vaccination par le ROR qui induit la production d'IgM anti-oreillons et l'élévation du titre des IgG.

Diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire est l'élément de choix dans le diagnostic des infections à virus ourlien en raison de son excellente spécificité [81]. Il est réalisé de préférence sur un prélèvement salivaire. La salive est collectée à la sortie du canal de la glande parotide, en écouvillonnant entre l'espace séparant la joue et la gencive au niveau des molaires supérieures et l'espace en miroir au niveau des molaires inférieures (<http://www.cdc.gov/mumps/lab/specimen-collect.html>). Dans la plupart des cas rapportés dans les épidémies récentes de parotidites, la sérologie oreillons montre la présence des IgG uniquement, alors que la recherche directe du virus par RT-PCR est positive. La recherche sur urine est également utile, mais les techniques d'extraction d'ARN utilisées doivent être validées afin de limiter la présence des inhibiteurs de PCR. Lors d'une suspicion de méningite à MuV, le liquide cébrospinal est également un prélèvement de choix pour le diagnostic.

Isolement viral

Les techniques d'isolement viral sur des lignées cellulaires en culture, sur œuf embryonné, ou après inoculation sur des animaux sensibles, sont des techniques de référence mais sont rarement utilisées en dehors des laboratoires experts. Elles ont l'avantage de permettre de faire le diagnostic même sur des souches très divergentes, là où les amorces et sondes de PCR peuvent être mises en défaut [9, 81]. Elles sont tout de même beaucoup moins sensibles que les tech-

niques de biologie moléculaire, surtout lorsque la charge virale est faible.

La surveillance actuelle des oreillons en France

Il n'existe pas actuellement en France de déclaration obligatoire des cas cliniques ou biologiques des oreillons. Néanmoins, la surveillance clinique de cette infection est menée par un réseau de médecins généralistes répartis sur tout le territoire français, le réseau Sentinelles. La surveillance virologique des oreillons par les médecins généralistes sentinelles a été mise en place en 2014. Un prélèvement salivaire est réalisé chez tous les patients vus en consultation avec un état clinique évoquant l'infection par le virus des oreillons. La définition sentinelle des oreillons comprend une tuméfaction parotidienne uni- ou bilatérale, douloureuse, récente, isolée ou associée à une atteinte testiculaire, pancréatique, méningée ou encéphalique ; ou, en l'absence de parotidite, l'association d'une orchite, d'une méningite ou d'une pancréatite et d'une séroconversion ourlienne. Les prélèvements salivaires sont envoyés au CNR de la rougeole, de la rubéole et des oreillons, hébergé par le laboratoire de Virologie du CHU de Caen. La recherche directe du virus est principalement réalisée dans la salive ou d'autres types de prélèvements (prélèvement respiratoire, liquide céphalorachidien, urines...) par une technique de biologie moléculaire de type RT-PCR en temps réel. L'identification du génotype par séquençage est un élément important pour la surveillance épidémiologique moléculaire et pour celle des chaînes de transmissions. Cette technique est réalisée au CNR d'après les recommandations de l'OMS par séquençage complet du gène SH (316 nt) et construction d'arbres avec les souches de références.

En 2016, 22 cas ont été décrits et déclarés par les médecins sentinelles. Le taux d'incidence annuel estimé était de 9 pour 100 000 habitants (IC95 % : 4-14), et l'incidence annuelle estimée serait de 6182 cas. Il est important de noter que la définition des oreillons suivie par les médecins Sentinelles, en cas de parotidite, est une définition clinique. Parmi ces 22 cas d'oreillons décrits en 2016 par les médecins Sentinelles, 7 patients (31,8 %) ont eu un prélèvement salivaire envoyé au CNR et un seul était positif.

Les prélèvements sont adressés au CNR par les médecins Sentinelles mais aussi par d'autres médecins généralistes ou des hôpitaux. Sur la période 2014-2016, 256 prélèvements, essentiellement des salives, ont été analysés. Le virus des oreillons a été détecté dans 10,3 % (9/87) des prélèvements en 2014, 2,3 % (2/86) en 2015 et 12 % (10/83) en 2016. Parfois, la faible charge virale n'a pas permis l'identification du génotype viral. Ainsi, le génotype a été déterminé dans 52 % des cas (11/21) et il s'agissait du génotype G.

Prevention

Hormis des mesures classiques d'isolement, et l'utilisation de mesures de protection individuelle autour des cas pour la prévention des infections respiratoires (précautions standards et précautions complémentaires « goutelettes ») [55, 82], le meilleur moyen de prévention contre les oreillons est la vaccination [83]. En effet, dans les pays où la vaccination à grande échelle contre les oreillons a été mise en place, l'incidence a chuté de façon spectaculaire passant par exemple aux États-Unis de 76 pour 100 000 habitants en 1968 à moins de 1 cas/an pour 100 000 habitants aujourd'hui [57]. Le vaccin contre les oreillons est souvent associé au vaccin contre la rougeole et la rubéole (ROR) en un seul et même vaccin, et implanté dans les programmes nationaux de vaccination dans 121 pays. L'OMS estime utile de l'intégrer dans un schéma combiné, de type ROR à deux doses, même si la vaccination anti-rougeoleuse et anti-rubéoleuse est une priorité plus grande, en raison de la morbi-mortalité plus importante de la rougeole et de la rubéole congénitale [57]. Certains grands pays ont décidé de ne pas l'intégrer, comme le Japon (retiré du calendrier en 1993), qui garde une incidence élevée de l'infection (figure 6). De plus, dans les pays où le système de santé ne permet pas une couverture vaccinale suffisante, la vaccination peut entraîner un glissement épidémiologique de l'incidence des oreillons vers des classes d'âge plus élevées, augmentant de fait la morbidité et les complications plus fréquentes lorsque l'infection survient à un âge plus avancé [57].

Le vaccin contre les oreillons est basé sur l'utilisation de souches virales vivantes atténuées. Il est utilisé depuis les années 1960. Un premier vaccin inactivé, utilisé entre les années 50 et 70, aux États-Unis, avait été rapidement abandonné en raison d'une efficacité limitée, et d'une immunité trop fugace. Les anticorps induits par la vaccination (ROR) sont-ils prédictifs d'une protection contre l'infection ? S. Gouma *et al.* ont mesuré la fraction neutralisante d'anticorps dans une cohorte de patients ayant eu une infection par le virus des oreillons et pour lesquels un sérum était disponible avant et après l'infection. Les auteurs ont conclu que, dans le cas de cette épidémie d'infections par le virus des oreillons de génotype G, le titre des anticorps neutralisants spécifiques du génotype G induits par la vaccination était prédictif de protection. La présence des IgG anti-oreillons est ainsi considérée comme le corrélat de protection [84].

Chaque fabricant utilise son propre protocole de fabrication en termes de substrat cellulaire pour la propagation de la souche, ou de méthode de fabrication [85]. Les différentes souches vaccinales utilisées sont listées dans le *tableau 1*. Elles sont issues d'au moins 4 génotypes différents A, B, H et N.

La première souche utilisée est la souche Jeryl-Lynn, homologuée en 1967 aux États-Unis [86]. Elle est issue d'un virus de génotype A, atténué par passages successifs sur œufs embryonnés, et sur culture de cellules embryonnaires de poulet. Le vaccin est en fait composé de deux souches très proches : JL-2 et JL-5. La souche RIT 4385, est issue de la souche Jeryl-Lynn, et présente des taux de séroconversion analogues [57]. En Chine, l'utilisation de la souche S79, dérivée de la souche Jeryl-Lynn, est également très répandue. En revanche, la souche Rubini, de génotype A également, utilisée dans les années 80 et 90, n'est plus recommandée en raison d'une efficacité vaccinale très faible, voire nulle dans certaines études [87, 88].

Plusieurs souches de vaccin sont issues de virus de génotypes B atténués. La première souche homologuée, et utilisée à large échelle, est la souche Urabe Am9, isolée au Japon en 1967. Cette souche induit des taux de séroconversion et une efficacité vaccinale comparable, voire légèrement supérieure, à ceux observés avec la souche Jeryl-Lynn [57, 87, 88]. Les souches Hoshino, Torii, Miyahara et NKM-46 sont également des souches de génotype B comparables à la souche Urabe Am9, et dont l'immunogénicité en est proche [57, 89]. Leur utilisation est limitée au Japon et à la péninsule de Corée.

Deux souches de génotype H, isolées sur cellules de rein de singe en 1986 et atténuées sur cellules MRC-5, sont utilisées comme souches vaccinales : les souches S-12 et sa dérivée BBM-18 [89, 90]. Leur utilisation est limitée, notamment à l'Iran.

Deux souches de génotype N ont été largement utilisées comme souches vaccinales : les souches Leningrad-3 et Leningrad-Zagreb. La souche Leningrad-3 a été isolée en 1953 sur cellules de rein de cobaye et atténuée sur culture d'embryons de caille japonaise. L'immunogénicité et l'efficacité vaccinale sont considérées comme excellentes. La souche Leningrad-Zagreb est dérivée de la souche Leningrad-3, après atténuation supplémentaire sur fibroblastes d'embryon de poulet. Son efficacité est considérée comme équivalente.

Enfin, la souche Sofia-6, de génotype non-déterminé, a été utilisée de 1972 à 1982 en Bulgarie, mais stoppée depuis en raison d'un nombre très élevé de méningites aseptiques à liquide clair chez les enfants vaccinés [91].

Compte tenu d'une efficacité considérée parfois comme sous-optimale, notamment suite à la description récente de plusieurs épidémies chez des patients vaccinés, de nouvelles souches continuent d'être atténuées et testées comme candidat vaccin [67-70]. Une nouvelle souche de génotype F a montré des résultats prometteurs en termes d'immunogénicité dans une étude récente de phase I [92]. Des explications structurales à cette efficacité plus limitée dans le temps ont été rapportées tant au niveau de la protéine

Tableau 1 Souches vaccinales utilisées pour la fabrication du vaccin anti-oreillons [6, 57, 89-92].

Génotype	Souche	Fabricant	Zone de distribution commerciale
A	Jeryl-Lynn	Merck/Aventis Pasteur MSD	USA & Europe
		Netherlands Vaccine Institute	Pays-Bas
		Sevapharma Inc. Company	République Tchèque
	RIT 4385	GSK	Monde entier
	S79	Dalian Jingjang-Anti Bioproducts	Chine
	Rubini*	Swiss Serum Institute	Europe
B	Urabe AM9	Sanofi Pasteur	Dans de nombreux pays à ressources limitées [‡]
		GSK	
		Biken	Japon
	Hoshino	Kitasato Institute	Japon
	Miyahara	Chemo-Sero Ther Research Inst (Japan)	Japon
	Torii	Takeda Chemicals	Japon
	NK M-46	Chiba	Japon
H	S-12	Razi State Serum & Vaccine Inst	Iran
	BBM-18	Berna Biotech	Europe
N	Leningrad-3	Moscow Bacterial Medicine Institute	Russie
	L-Zagreb	Institute Immunology Zagreb	Croatie, Slovénie
		Serum Institute India	Inde
Inconnu	Sofia-6	Centre Inf Parasitic Dis (Bulgaria)	Bulgarie [§]

* : non recommandée par l'OMS en raison de son inefficacité ; § : utilisation suspendue en mai 1982 ; ‡ : retiré du marché par GSK.

HN que de la protéine F, avec notamment une variabilité importante au niveau des épitopes de neutralisation de HN contrairement à ce qui est décrit pour la rougeole [93, 94].

Calendrier vaccinal

Concernant les recommandations vaccinales, l'OMS définit un schéma à deux doses, avec une première vaccination entre 12 et 18 mois, puis une seconde entre la deuxième année de vie et l'entrée à l'école (vers 6 ans), avec un minimum d'un mois entre les deux injections [57]. En France, le calendrier 2016 recommande une première injection à 12 mois et une seconde entre 16 et 18 mois [95]. La seconde vaccination ne constitue pas un rappel, car l'immunité acquise après une première vaccination est considérée comme de longue durée, mais elle constitue un rattrapage pour les sujets n'ayant pas séroconverti, lors de la première vaccination. Certains pays comme les États-Unis ou les Pays-Bas recommandent ponctuellement l'administration d'une troisième dose, notamment en cas de situation épidémique. L'injection du vaccin se fait par voie sous-cutanée.

Sécurité vaccinale

Le vaccin anti-ourlien seul, ou en combinaison dans le vaccin ROR, bénéficie d'une très grande expérience avec des systèmes de surveillance des effets indésirables performants. Plusieurs milliards de doses de vaccin ont été

administrées depuis la mise en place des recommandations vaccinales par l'OMS. La sécurité vaccinale et la survenue des effets indésirables sont très dépendantes de la composition vaccinale. Une revue exhaustive récente de la littérature montre qu'il n'y a aucune association entre la vaccination par le ROR et l'autisme [96], comme des auteurs l'avaient publié dans le *Lancet* dans les années 1990. Cette publication avait conduit à une diminution très importante de la couverture vaccinale, notamment au Royaume-Uni, favorisant ainsi la résurgence d'épidémies de rougeole et d'oreillons de grande ampleur. En revanche, il existe un sur-risque avéré de réactions anaphylactiques, et de convulsions fébriles chez les enfants vaccinés, mais ces événements sont extrêmement rares [96]. Il existe des arguments d'une valeur modérée permettant également d'associer la vaccination par le ROR à des arthralgies transitoires et des purpura thrombopéniques. Tous ces effets indésirables, rares, ne remettent absolument pas en cause l'utilité de cette vaccination par le ROR compte-tenu de la morbi-mortalité liée à ces trois infections.

Concernant la seule vaccination par les souches atténuées de virus ourliens, il existe de grandes différences entre les souches. Le principal effet indésirable lié à la vaccination par le virus anti-ourlien est la survenue d'une méningite aseptique à liquide clair [97]. Alors que c'est un événement rarissime avec les vaccins de génotype A, les vaccins de génotype B, notamment la souche Urabe AM9, ou de

génotype N (Leningrad-3 et L-Zagreb), induisent plus fréquemment des méningites aseptiques [97]. Ces réactions indésirables ont conduit, dans certains cas, à l'arrêt de production des souches vaccinales incriminées, comme pour la souche Sofia-6 en 1982, ou le retrait de la vaccination anti-ourlienne du calendrier vaccinal, comme au Japon depuis 1993 [91, 98].

La survenue d'une infection symptomatique par une souche vaccinale est un événement très rare, mais décrit [97, 99].

Conclusion

Le virus des oreillons est un virus ancien, de la famille des *Paramyxoviridae*, et très contagieux. Il est responsable de pathologies diverses chez l'enfant et l'adulte. Bien que le nombre d'infections dues au virus des oreillons ait fortement diminué depuis l'avènement de vaccins vivants atténués spécifiques, il y a une cinquantaine d'années, il reste une préoccupation de santé mondiale. De nombreux pays continuent à déclarer des cas, notamment ceux où la vaccination anti-ourlienne n'est pas incluse dans le calendrier vaccinal, et la perspective d'une éradication ne peut être envisagée à court ou moyen terme. Hormis les préoccupations dues à une mauvaise couverture vaccinale, l'efficacité de la vaccination anti-ourlienne à long terme est remise en cause. La nature des souches vaccinales et l'absence de stimulation régulière des populations par des virus sauvages circulants pourraient expliquer, en partie, la diminution de l'immunité dans le temps. Des changements de politiques de prévention pourraient être observés dans les prochaines années afin de limiter les épidémies et le nombre de patients atteints chaque année dans le monde.

Remerciements. Merci à Lucie Arnaud pour son aide dans le recueil et la mise en forme des données épidémiologiques récentes de l'infection à oreillons.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Hippocrate. *Des épidémies*. Livre I. Charpentier, Fortin, Masson, et C¹, 1845.
- Johnson CD, Goodpasture EW. An investigation of the etiology of mumps. *J Exp Med* 1934; 59: 1-19.
- Johnson CD, Goodpasture EW. The etiology of mumps. *Am J Epidemiol* 1935; 21: 46-57.
- Drexler JF, Corman VM, Muller MA, et al. Bats host major mammalian paramyxoviruses. *Nat Commun* 2012; 3: 796.
- Mumps virus nomenclature update: 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87: 217-24.
- Jin L, Orvell C, Myers R, et al. Genomic diversity of mumps virus and global distribution of the 12 genotypes. *Rev Med Virol* 2015; 25: 85-101.
- Elango N, Varsanyi TM, Kovamees J, Norrby E. Molecular cloning and characterization of six genes, determination of gene order and intergenic sequences and leader sequence of mumps virus. *J Gen Virol* 1988; 69(Pt 11): 2893-900.
- Cox R, Plemper RK. The paramyxovirus polymerase complex as a target for next-generation anti-paramyxovirus therapeutics. *Front Microbiol* 2015; 6: 459.
- Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, Bamford CG, Duprex WP. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol* 2015; 235: 242-52.
- Fontana JM, Bankamp B, Rota PA. Inhibition of interferon induction and signaling by paramyxoviruses. *Immunol Rev* 2008; 225: 46-67.
- Ramachandran A, Horvath CM. Dissociation of paramyxovirus interferon evasion activities: universal and virus-specific requirements for conserved V protein amino acids in MDA5 interference. *J Virol* 2010; 84: 11152-63.
- Henle G, Henle W, et al. Isolation of mumps virus from human beings with induced apparent or inapparent infections. *J Exp Med* 1948; 88: 223-32.
- Hviid A, Rubin S, Muhlemann K. *Mumps*. *Lancet* 2008; 371: 932-44.
- Ishida M, Fushiki H, Morijiri M, et al. Mumps virus infection in adults: three cases of supraglottic edema. *Laryngoscope* 2006; 116: 2221-3.
- Weller TH, Craig JM. The isolation of mumps at autopsy. *Am J Pathol* 1949; 25: 1105-15.
- Travis LW, Hecht DW. Acute and chronic inflammatory diseases of the salivary glands: diagnosis and management. *Otolaryngol Clin North Am* 1977; 10: 329-38.
- Ennis FA, Jackson D. Isolation of virus during the incubation period of mumps infection. *J Pediatr* 1968; 72: 536-7.
- Davis NF, McGuire BB, Mahon JA, Smyth AE, O'Malley KJ, Fitzpatrick JM. The increasing incidence of mumps orchitis: a comprehensive review. *BJU Int* 2010; 105: 1060-5.
- Ternavasio-de la Vega HG, Boronat M, Ojeda A, et al. Mumps orchitis in the post-vaccine era (1967-2009): a single-center series of 67 patients and review of clinical outcome and trends. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 96-116.
- Prener A, Hsieh CC, Engholm G, Trichopoulos D, Jensen OM. Birth order and risk of testicular cancer. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 265-72.
- Gall EA. The histopathology of acute mumps orchitis. *Am J Pathol* 1947; 23: 637-51.
- Bartak V. Sperm count, morphology and motility after unilateral mumps orchitis. *J Reprod Fertil* 1973; 32: 491-4.
- Senanayake SN. Mumps: a resurgent disease with protean manifestations. *Med J Aust* 2008; 189: 456-9.
- Dejuq N, Jegou B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001; 65: 208-31.
- Taparelli F, Squadrini F, De Rienzo B, Lami G, Fornaciari A. Isolation of mumps virus from vaginal secretions in association with oophoritis. *J Infect* 1988; 17: 255-8.
- Wang Q, Wu H, Cheng L, et al. Mumps virus induces innate immune responses in mouse ovarian granulosa cells through the activation of Toll-like receptor 2 and retinoic acid-inducible gene I. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 436: 183-94.
- Morrison JC, Givens JR, Wiser WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975; 26: 655-9.
- Happel JS. Mastitis in the male—a rare complication of mumps. *Br Med J* 1965; 2: 1041.
- Anderson OW. Mumps mastitis. *J Pediatr* 1977; 91: 687.

30. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13 : 356-71.
31. Desai R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* 2009; 6 : 5.
32. Nishihara E, Ohye H, Amino N, et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Intern Med* 2008; 47 : 725-9.
33. Eylan E, Zmucky R, Sheba C. Mumps virus and subacute thyroiditis: evidence of a causal association. *Lancet* 1957; 272 : 1062-3.
34. Cordeiro E, Ferreira M, Rodrigues F, Palminha P, Vinagre E, Pimentel JP. Mumps outbreak among highly vaccinated teenagers and children in the central region of Portugal, 2012-2013. *Acta Med Port* 2015; 28 : 435-41.
35. Aiello FB, Calabrese F, Furian L, et al. Mumps-associated nephritis mimicking acute rejection in a patient under chronic dialysis treatment because of graft dysfunction. *Transpl Int* 2002; 15 : 523-4.
36. Johnstone JA, Ross CA, Dunn M. Meningitis and encephalitis associated with mumps infection. A 10-year survey. *Arch Dis Child* 1972; 47 : 647-51.
37. Bang HO, Bang J. Involvement of the central nervous system in mumps. *Acta Medica Scandinavica* 1943; 113 : 487-505.
38. Irani DN. Aseptic meningitis and viral myelitis. *Neurol Clin* 2008; 26 : 635-55.
39. Murray HG, Field CM, McLeod WJ. Mumps meningoencephalitis. *Br Med J* 1960; 1 : 1850-3.
40. Wolinsky JS, Klassen T, Baringer JR. Persistence of neuroadapted mumps virus in brains of newborn hamsters after intraperitoneal inoculation. *J Infect Dis* 1976; 133 : 260-7.
41. Koskineniemi M, Donner M, Pettay O. Clinical appearance and outcome in mumps encephalitis in children. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72 : 603-9.
42. Azimi PH, Cramblett HG, Haynes RE. Mumps meningoencephalitis in children. *JAMA* 1969; 207 : 509-12.
43. Bruyn HB, Sexton HM, Brainerd HD. Mumps meningoencephalitis; a clinical review of 119 cases with one death. *Calif Med* 1957; 86 : 153-60.
44. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. *Trends Hear* 2014; 18, pii : 2331216514541361.
45. Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H. An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28 : 173-5.
46. Everberg G. Deafness following mumps. *Acta Otolaryngol* 1957; 48 : 397-403.
47. Hall R, Richards H. Hearing loss due to mumps. *Arch Dis Child* 1987; 62 : 189-91.
48. Kanra G, Kara A, Cengiz AB, Isik P, Ceyhan M, Atas A. Mumps meningoencephalitis effect on hearing. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 : 1167-9.
49. Westmore GA, Pickard BH, Stern H. Isolation of mumps virus from the inner ear after sudden deafness. *Br Med J* 1979; 1 : 14-5.
50. Pujol R. *Voyage au Centre de l'audition*. Neuroreille; www.cochlea.eu.
51. McKenna MJ. Measles, mumps, and sensorineural hearing loss. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 830 : 291-8.
52. Tsubota M, Shojaku H, Ishimaru H, Fujisaka M, Watanabe Y. Mumps virus may damage the vestibular nerve as well as the inner ear. *Acta Otolaryngol* 2008; 128 : 644-7.
53. Ornoy A, Tenenbaum A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reprod Toxicol* 2006; 21 : 446-57.
54. Chanal J, Carlotti A, Laude H, Wallet-Faber N, Avril MF, Dupin N. Lipschutz genital ulceration associated with mumps. *Dermatology* 2010; 221 : 292-5.
55. Kutty PK, Kyaw MH, Dayan GH, et al. Guidance for isolation precautions for mumps in the United States: a review of the scientific basis for policy change. *Clin Infect Dis* 2010; 50 : 1619-28.
56. Carbone KM, Steven R. Mumps virus. *Fields virology*, 5th ed., (vol. 1). Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp. 1528-1550.
57. Mumps virus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82 : 51-60.
58. Whyte D, O'Dea F, McDonnell C, et al. Mumps epidemiology in the mid-west of Ireland 2004-2008: increasing disease burden in the university/college setting. *Euro Surveill* 2009; 14, pii : 19182.
59. Park SH. Resurgence of mumps in Korea. *Infect Chemother* 2015; 47 : 1-11.
60. Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, et al. Recent resurgence of mumps in the United States. *N Engl J Med* 2008; 358 : 1580-9.
61. Donaghy M, Cameron JC, Friederichs V. Increasing incidence of mumps in Scotland: options for reducing transmission. *J Clin Virol* 2006; 35 : 121-9.
62. Roberts C, Porter-Jones G, Crocker J, Hart J. Mumps outbreak on the island of Anglesey, North Wales, December 2008-January 2009. *Euro Surveill* 2009; 14, pii : 19109.
63. Karagiannis I, van Lier A, van Binnendijk R, et al. Mumps in a community with low vaccination coverage in the Netherlands. *Euro Surveill* 2008; 13, pii : 18901.
64. Gupta RK, Best J, MacMahon E. Mumps and the UK epidemic 2005. *BMJ* 2005; 330 : 1132-5.
65. Schmid D, Holzmann H, Alfery C, Wallenko H, Popow-Kraupp TH, Allerberger F. Mumps outbreak in young adults following a festival in Austria, 2006. *Euro Surveill* 2008; 13, pii : 8042.
66. Gerstel L, Lenglet A, Garcia Cenoz M. Mumps outbreak in young adults following a village festival in the Navarra region, Spain, August 2006. *Euro Surveill* 2006; 11 : E061104-E061109.
67. Gobet A, Mayet A, Journaux L, et al. Mumps among highly vaccinated people: investigation of an outbreak in a French Military Parachuting Unit, 2013. *J Infect* 2014; 68 : 101-2.
68. Kutty PK, McLean HQ, Lawler J, et al. Risk factors for transmission of mumps in a highly vaccinated population in Orange County, NY, 2009-2010. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33 : 121-5.
69. Nelson GE, Aguon A, Valencia E, et al. Epidemiology of a mumps outbreak in a highly vaccinated island population and use of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine for outbreak control—Guam 2009 to 2010. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32 : 374-80.
70. Sane J, Gouma S, Koopmans M, et al. Epidemic of mumps among vaccinated persons, The Netherlands, 2009-2012. *Emerg Infect Dis* 2014; 20 : 643-8.
71. Botelho-Nevers E, Gautret P. Outbreaks associated to large open air festivals, including music festivals, 1980 to 2012. *Euro Surveill* 2013; 18 : 20426.
72. Barskey AE, Glasser JW, LeBaron CW. Mumps resurgences in the United States: a historical perspective on unexpected elements. *Vaccine* 2009; 27 : 6186-95.
73. Boxall N, Kubinyiova M, Prikazsky V, Benes C, Castkova J. An increase in the number of mumps cases in the Czech Republic, 2005-2006. *Euro Surveill* 2008; 13, pii : 8042.
74. Yoshida N, Fujino M, Miyata A, et al. Mumps virus reinfection is not a rare event confirmed by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. *J Med Virol* 2008; 80 : 517-23.
75. LeBaron CW, Forghani B, Matter L, et al. Persistence of rubella antibodies after 2 doses of measles-mumps-rubella vaccine. *J Infect Dis* 2009; 200 : 888-99.
76. Peltola H, Jokinen S, Paunio M, Hovi T, Davidkin I. Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. *Lancet Infect Dis* 2008; 8 : 796-803.

77. Gouma S, Hahne SJ, Gijselaar DB, Koopmans MP, van Binnendijk RS. Severity of mumps disease is related to MMR vaccination status and viral shedding. *Vaccine* 2016 ; 34 : 1868-73.
78. Nicolai-Scholten ME, Ziegelmaier R, Behrens F, Hopken W. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for determination of IgG and IgM antibodies after infection with mumps virus. *Med Microbiol Immunol* 1980 ; 168 : 81-90.
79. Benito RJ, Larrad L, Lasierra MP, Benito JF, Erdociain F. Persistence of specific IgM antibodies after natural mumps infection. *J Infect Dis* 1987 ; 155 : 156-7.
80. Krause CH, Molyneaux PJ, Ho-Yen DO, McIntyre P, Carman WF, Templeton KE. Comparison of mumps-IgM ELISAs in acute infection. *J Clin Virol* 2007 ; 38 : 153-6.
81. Krause CH, Eastick K, Ogilvie MM. Real-time PCR for mumps diagnosis on clinical specimens—comparison with results of conventional methods of virus detection and nested PCR. *J Clin Virol* 2006 ; 37 : 184-9.
82. Bockelman C, Frawley TC, Long B, Koyfman A. Mumps: an emergency medicine-focused update. *J Emerg Med* 2018 ; 54 : 207-14.
83. Kowalzik F, Faber J, Knuf M. MMR and MMRV vaccines. *Vaccine* 2017, pii : S0264-410X(17)30959-3. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.051.
84. Gouma S, Ten Hulscher HI, Schurink-van 't Klooster TM, *et al.* Mumps-specific cross-neutralization by MMR vaccine-induced antibodies predicts protection against mumps virus infection. *Vaccine* 2016 ; 34 : 4166-71.
85. Betakova T, Svetlikova D, Gocnik M. Overview of measles and mumps vaccine: origin, present, and future of vaccine production. *Acta Virol* 2013 ; 57 : 91-6.
86. Young ML, Dickstein B, Weibel RE, Stokes Jr. J, Buynak EB, Hilleman MR. Experiences with Jeryl Lynn strain live attenuated mumps virus vaccine in a pediatric outpatient clinic. *Pediatrics* 1967 ; 40 : 798-803.
87. Schlegel M, Osterwalder JJ, Galeazzi RL, Vernazza PL. Comparative efficacy of three mumps vaccines during disease outbreak in Eastern Switzerland: cohort study. *BMJ* 1999 ; 319 : 352.
88. Ong G, Goh KT, Ma S, Chew SK. Comparative efficacy of Rubini, Jeryl-Lynn and Urabe mumps vaccine in an Asian population. *J Infect* 2005 ; 51 : 294-8.
89. Kaaijk P, van der Zeijst B, Boog M, Hoitink C. Increased mumps incidence in the Netherlands: review on the possible role of vaccine strain and genotype. *Euro Surveill* 2008 ; 13, pii : 18914.
90. Alirezaie B, Aghaiypour K, Shafiyi A. Genetic characterization of RS-12 (S-12), an Iranian isolate of mumps virus, by sequence analysis and comparative genomics of F, SH, and HN genes. *J Med Virol* 2008 ; 80 : 702-10.
91. Odisseev H, Gacheva N. Vaccinoprophylaxis of mumps using mumps vaccine, strain Sofia 6, in Bulgaria. *Vaccine* 1994 ; 12 : 1251-4.
92. Liang Y, Ma J, Li C, *et al.* Safety and immunogenicity of a live attenuated mumps vaccine: a phase I clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2014 ; 10 : 1382-90.
93. Kubota M, Takeuchi K, Watanabe S, *et al.* Trisaccharide containing alpha2,3-linked sialic acid is a receptor for mumps virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016 ; 113 : 11579-84.
94. Santak M, Orvell C, Gulija TK. Identification of conformational neutralization sites on the fusion protein of mumps virus. *J Gen Virol* 2015 ; 96 : 982-90.
95. InVS. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. *BEH* 2016 : 1-47.
96. Maglione MA, Das L, Raaen L, *et al.* Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics* 2014 ; 134 : 325-37.
97. Bonnet MC, Dutta A, Weinberger C, Plotkin SA. Mumps vaccine virus strains and aseptic meningitis. *Vaccine* 2006 ; 24 : 7037-45.
98. Rubin SA, Afzal MA. Neurovirulence safety testing of mumps vaccines—historical perspective and current status. *Vaccine* 2011 ; 29 : 2850-5.
99. Lievano F, Galea SA, Thornton M, *et al.* Measles, mumps and rubella virus vaccine (M-M-RII): a review of 32 years of clinical and postmarketing experience. *Vaccine* 2012 ; 30 : 6918-26.