

Le Point sur :

LES VACCINS CONTRE LA ROUGEOLE, LES OREILLONS ET LA RUBEOLE (ROR)

LES VACCINS CONTRE LA ROUGEOLE, LES OREILLONS ET LA RUBEOLE (ROR)

Albert Darque*, Nathalie Martin*, Sophie Gensollen* et la participation du comité de rédaction

* Service Pharmacie, Hôpital de la Conception, 147 Bd Baille - 13385 Marseille Cédex 05

Remerciements : Pr P. Bégué (Paris)

Résumé. Les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole sont responsables de maladies épidémiques touchant plus particulièrement les enfants. Les conséquences peuvent être graves, tant sur le plan individuel que collectif. L'homme est le seul hôte naturel de ces virus, ce qui permet d'envisager leur éradication. Le virus de la rougeole se transmet exclusivement par voie aérienne (gouttelettes salivaires) ; sa contagiosité est forte. Celui des oreillons se transmet de manière identique et est de plus présent dans les urines. Celui de la rubéole se transmet par voie respiratoire ou par voie transplacentaire ; sa contagiosité est faible.

Rougeole, oreillons et rubéole ont des phases cliniques d'évolution variable. Après une incubation silencieuse la rougeole évolue en deux phases : une phase d'invasion, ou catarrhale, et une phase éruptive ; habituellement bénigne elle peut présenter un certain nombre de complications (surinfection bactérienne, complications neurologiques) ; son diagnostic repose sur la clinique et dans certains cas sur la mise en évidence du virus dans les sécrétions naso-pharyngées et la recherche des anticorps dirigés contre les protéines du virus. Après incubation, la manifestation des formes apparentes des oreillons varie du syndrome pseudo-grippal aux signes méningés traduisant l'atteinte multiviscérale, glandulaire et neuro-méningée. La parotidite, et surtout l'orchite, sont les complications les plus graves ; le diagnostic clinique est suffisant et le recours à la confirmation biologique a lieu pour les formes graves et/ou atypiques (mise en évidence du virus, sérologie).

La rubéole est une maladie infectieuse bénigne chez l'enfant mais qui peut être gravissime chez la femme enceinte en raison d'un risque d'embryofœtopathie élevé. Le diagnostic se fait uniquement en laboratoire (isolement viral et sérologie). L'épidémiologie de ces maladies dépend de l'état de développement des pays considérés. La stratégie vaccinale promue par l'OMS vise l'élimination progressive, région par région, des 3 maladies.

Le calendrier vaccinal actuellement appliqué en France comprend une première vaccination à partir de 12 mois, une seconde vaccination entre 3 et 6 ans, un rattrapage pour tous les enfants n'ayant pas été vaccinés entre 11 et 13 ans et une vaccination contre la rubéole pour toutes les femmes en âge de procréer.

Deux vaccins sont disponibles en France, le ROR VAX® des Laboratoires Pasteur Mérieux MSD et le PRIORIX® des Laboratoires SmithKline Beecham. Tous deux sont préparés à partir de virus vivants atténués selon les normes de la Pharmacopée européenne.

L'immunogénicité du vaccin combiné (ROR VAX®) et celle des vaccins monovalents observée 6 semaines après vaccination est identique. Les taux de séroconversion et les taux d'anticorps après administration de PRIORIX® sont du même ordre que ceux observés avec ROR VAX®. L'absence de séroconversion traduit un échec de la vaccination primaire ou secondaire. Aucune étude clinique n'a permis de suivre des sujets vaccinés au long cours.

Les réactions indésirables générales sont comparables pour les deux vaccins. La commission de la transparence indique que : «les douleurs au point d'injection sont moins fréquentes dans le groupe PRIORIX® comparativement au groupe ROR VAX® ; cette différence en faveur de PRIORIX® n'est plus significative lors du rappel».

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse. L'utilisation de ce vaccin est déconseillée pendant la grossesse. La vaccination par mégarde d'une femme enceinte, ne constitue pas un argument pour conseiller une interruption de la grossesse. En France, malgré des campagnes répétées de promotion de cette vaccination et son remboursement par la sécurité sociale, la couverture vaccinale est encore insuffisante puisqu'elle stagne autour de 80 %. Or, pour éradiquer ces maladies, elle devrait être supérieure à 95 %

Mots clés : anticorps, grossesse, immunogénicité, oreillons, rougeole, rubéole, séroconversion, vaccin, virus.

INTRODUCTION

La rougeole, la rubéole et les oreillons sont des infections universellement répandues et considérées comme bénignes. Elles présentent des cycles épidémiques.

Elles entraînent des conséquences pouvant être graves, tant sur le plan individuel que sur le plan collectif.

Leur épidémiologie a été modifiée par l'utilisation des vaccins monovalents puis des vaccins combinés. Néanmoins, en France, malgré des campagnes répétées de promotion de cette vaccination, la couverture vaccinale est encore insuffisante puisqu'elle stagne autour de 80 %. Or, pour éradiquer ces maladies, elle devrait être supérieure à 95 %.

Les souches virales aujourd'hui utilisées dans les vaccins combinés ROR bénéficient de nombreuses années de suivi quant à leur efficacité et leur tolérance, particulièrement dans les pays anglo-saxons et scandinaves.

La commercialisation récente en France d'un deuxième vaccin combiné, le PRIORIX® des laboratoires Smithkline-Beecham s'ajoutant au ROR VAX® des laboratoires Mériem-MSD, permet une alternative dans l'approvisionnement en vaccins utilisables, et indique que l'effort entrepris pour éradiquer ces maladies est encore loin d'être achevé.

VIROLOGIE

Tableau I

Les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole sont responsables de maladies strictement humaines à caractère épidémique, touchant plus particulièrement les enfants. Bien que leur pouvoir pathogène soit assez différent, ces virus, surtout ceux de la rougeole et des oreillons, possèdent des caractéristiques communes (7, 9, 50, 69).

Tableau I : Principales caractéristiques des virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole (93, 94, 95).

| | Rougeole | Oreillons | Rubéole |
|-----------------------------|--|--|---|
| Genre | Morbillivirus | Paramyxovirus | Rubivirus |
| Famille | Paramyxoviridae | Paramyxoviridae | Togavirus |
| Diamètre (nm) | 150-300 | 120-200 | 50-70 |
| Nucléocapside | Hélicoïdale | Hélicoïdale | Icosaédrique |
| Acide nucléique | ARN monocaténaire anti-sens non fragmenté. | ARN monocaténaire anti-sens non fragmenté. | ARN monocaténaire anti-sens non fragmenté. |
| Caractères physiques | Virions d'aspect arrondi, très polymorphes. Enveloppe très fragile. Très peu résistants en dehors de l'organisme. Perte de pouvoir infectieux en quelques jours à 37°C. | Virions d'aspect arrondi, très polymorphes. Enveloppe très fragile. Très peu résistants en dehors de l'organisme. Perte de pouvoir infectieux en quelques jours à 37°C. | Glucido-lipido-protidique Enveloppe fragile Résiste mal à - 4°C et à + 20°C. |
| Inactivation | Inactivés par détergents, oxydants, solvants des lipides, radiations, antiseptiques. | Inactivés par détergents, oxydants, solvants des lipides, radiations, antiseptiques. | Inactivés par détergents, oxydants, solvants des lipides, radiations, antiseptiques. |
| Propriétés | Hémagglutinants, hémadsorbants, hémolytiques | Hémagglutinants, hémadsorbants, hémolytiques | Hémagglutinants |
| Antigènes | F M Hémagglutinine Virus très immunogènes | S V (hémagglutinine) Neuraminidase, hémolysine Virus très immunogènes | Protéine E1 Protéine E2 Protéine C Hémagglutinine HA Virus très immunogènes |
| Sérotype | Unique ⇒ immunité définitive | Unique ⇒ immunité définitive | Unique ⇒ immunité définitive |

TRANSMISSION

L'homme est le seul hôte naturel des virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole, ce qui permet d'envisager leur éradication. Dans les 3 cas, la transmission du virus est directe (93, 94, 95).

■ Rougeole

La rougeole est une maladie très contagieuse. La contagiosité existe 2 à 3 jours avant la phase d'invasion (7-8^{ème} jour après le contage) soit une semaine avant la phase éruptive et persiste jusqu'au 2-3^{ème} jour de l'éruption (18, 94, 104).

La transmission du virus de la rougeole se fait exclusivement par voie aérienne (gouttelettes salivaires). Le virus ainsi véhiculé infecte l'œil et la muqueuse des voies respiratoires supérieures.

■ Oreillons

La transmission du virus des oreillons se fait par voie aérienne par les sécrétions salivaires. Cependant, le virus est également présent dans les urines et pourrait donc être transmis par cette voie. La transmission est favorisée dans les collectivités (écoles, clubs de sport, etc.).

La maladie évolue selon un mode endémique avec des poussées épidémiques, principalement chez les enfants pré-pubères (85 % des cas sont âgés de 5 à 10 ans) ou les adultes jeunes.

Les nourrissons sont exceptionnellement atteints du fait de leur faible risque d'exposition et de la protection apportée par les anticorps maternels. La fréquence observée de la maladie est maximale vers la fin de l'hiver ou au début du printemps. Les oreillons semblent plus fréquents chez le garçon que chez la fille (95).

La contagiosité de la maladie est d'environ 15 jours autour de l'apparition éventuelle des signes cliniques (la forme asymptomatique est très fréquente). Elle est maximale durant la première semaine qui précède les signes cliniques. Quelle que soit l'expression clinique, une immunité vis-à-vis de l'infection apparaît rapidement, liée aux anticorps neutralisants circulants dirigés contre l'hémagglutinine. Cette immunité est élevée et durable, les rechutes étant exceptionnelles.

La physiopathologie des oreillons met en jeu plusieurs compartiments (figure 1).

Après contamination par voie respiratoire, le virus gagne les cellules épithéliales des muqueuses des voies respiratoires supérieures où il se multiplie. Il se dissémine ensuite par voie sanguine, permettant une invasion multiviscérale : glandes sexuelles, méninges, pancréas, glandes mammaires, thyroïde, cœur, foie, reins, nerfs crâniens.

La présence du virus dans la salive correspond à la période de contagiosité (environ 6 jours avant et 5 jours après apparition d'une parotidite caractéristique), puis le virus disparaît lors de l'apparition des IgA sécrétoires spécifiques.

Le virus se retrouve également dans les urines et plus rarement dans les fèces. L'élimination urinaire peut durer 2 à 3 semaines.

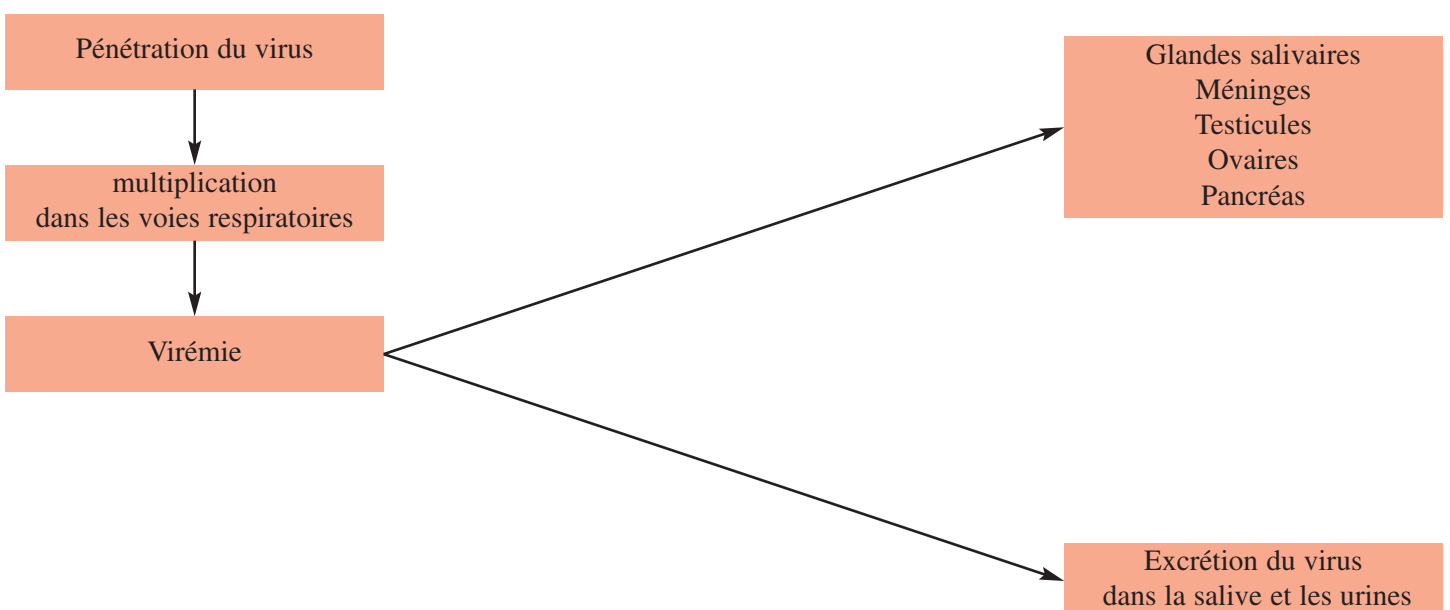


Figure 1. Physiopathologie des oreillons.

■ Rubéole

Le virus de la rubéole peut se multiplier chez les animaux de laboratoire mais aucun n'est capable de reproduire la rubéole congénitale humaine.

Le virus de la rubéole se transmet par voie respiratoire ou par voie transplacentaire. La contagiosité est faible.

La période de contagion est en moyenne de 5 à 8 jours avant l'éruption et de 5 à 8 jours après.

Une fois le virus inhalé, il se multiplie dans la muqueuse respiratoire et les ganglions cervicaux (64).

Le réservoir viral est représenté soit par des sujets atteints de forme inapparente ou de rubéole acquise, soit par des nouveau-nés. Ces derniers excrètent le virus en abondance au niveau des larmes, du sang et des urines durant de nombreux mois voire des années, malgré la présence d'un taux d'anticorps élevé. Ils constituent ainsi une source de virus considérable (64).

RAPPELS CLINIQUES

Rougeole, oreillons et rubéole ont des phases cliniques d'évolution variable (figure 2).

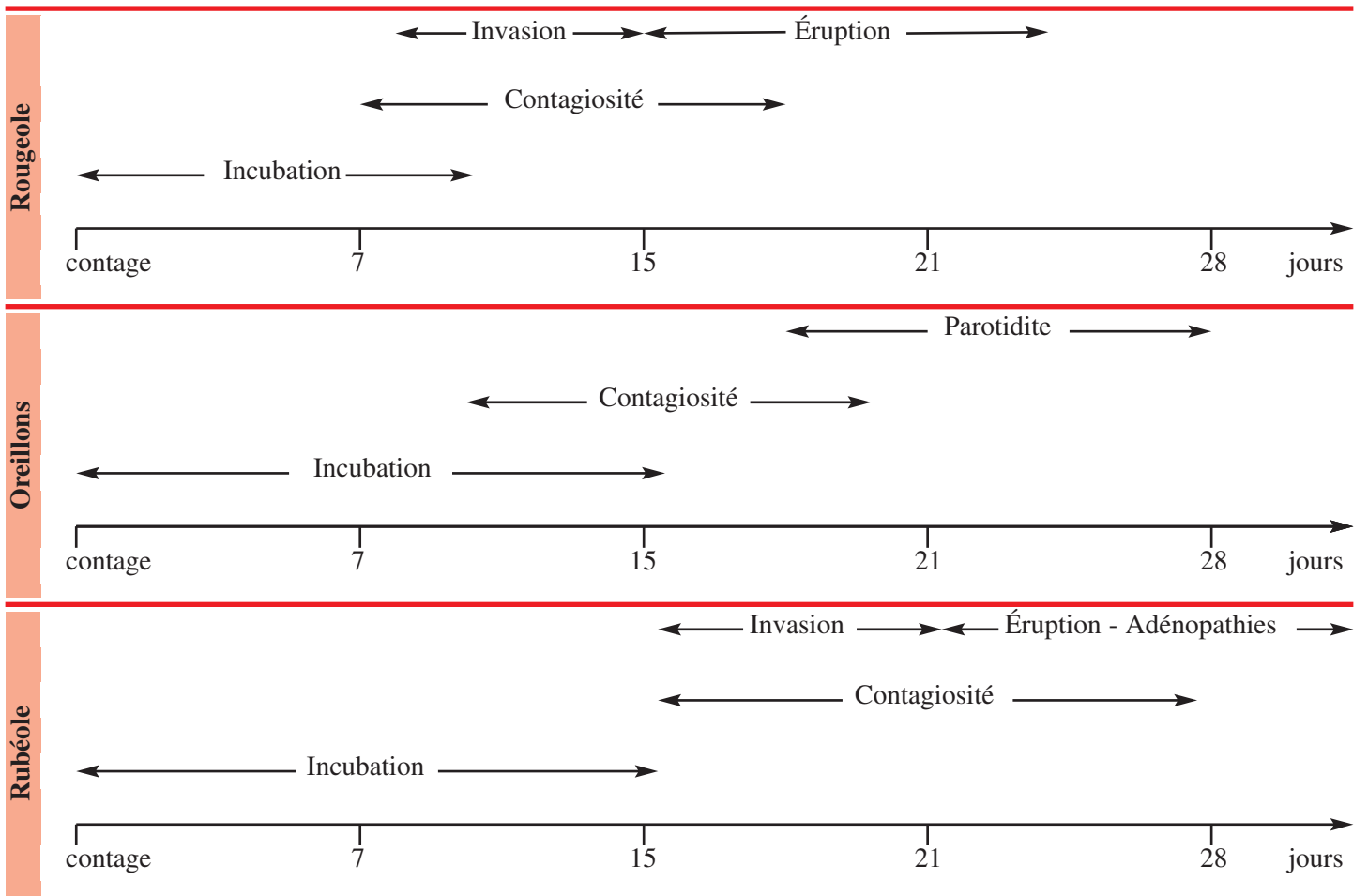
■ Rougeole (18, 25, 93, 94, 104)

Après une incubation silencieuse de 10 jours, la maladie qui est apparente dans 90 % des cas, évolue en deux phases.

1. Phase d'invasion ou catarrhale

La phase d'invasion, ou catarrhale, dure de 2 à 4 jours. Elle est marquée par les signes cliniques suivants :

- une fièvre atteignant 39-40°C,
- un catarrhe oculo-nasal (larmoiements, conjonctivite, écoulement nasal),



Les durées mentionnées sont indicatives car les phases d'une maladie ont des durées variables. Se reporter au texte pour le détail de chaque maladie.

Rougeole : *Eruption* : exanthème (3 j) puis *desquamation* (7 j).

Oreillons : La *parotidite* est le signe clinique le plus fréquent.

Rubéole : *Invasion* (1 à 7 jours) : malaise, fièvre, chez l'adulte uniquement. - *Éruption* (1 à 5 jours) : morbilliforme puis scarlatiniforme. - *Adénopathies* : 1 à 3 semaines.

Figure 2. Évolution des différentes phases observées au cours de la rougeole, des oreillons et de la rubéole.

- une toux sèche et opiniâtre,
 - le signe de Köplick, très évocateur de la rougeole qui se manifeste dès la 36^{ème} heure ; il s'agit de petites tâches blanc bleuâtre sur fond érythémateux au niveau de la muqueuse jugale,
 - de rares signes digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales).
- L'enfant a alors un aspect "bouffi, pleurnichard et grognon".

2. Phase d'éruption

La phase éruptive survient après les 2 à 4 jours de la période d'invasion, soit environ 15 jours après le contage.

L'éruption débute au niveau de la tête, derrière les oreilles, se poursuit autour de la bouche puis sur toute la face.

Elle décrit ensuite une marche descendante atteignant en 3 à 4 jours le cou, les épaules, le thorax, les membres supérieurs puis l'abdomen et les cuisses, avant d'être généralisée (exanthème).

Elle se caractérise par des maculopapules érythémateuses, aux contours irréguliers, d'une taille variant de un à plusieurs millimètres. S'effaçant à la pression, elles sont plus ou moins confluentes et respectent des intervalles de peau saine avec quelquefois un aspect purpurique.

L'éruption s'atténue en 2 jours pour disparaître progressivement en 4 à 5 jours sans laisser de cicatrices. Une fine desquamation peut parfois s'observer. La fièvre élevée décroît progressivement et disparaît vers le 3^{ème} ou 4^{ème} jour de l'éruption. Les polyadénopathies sont fréquentes. La convalescence est rapide (figure 3).

À ce stade, la radiographie pulmonaire montre des images de poumon rougeoleux avec un épaississement péribronchique et des opacités réticulées en ailes de papillon.

3. Complications

La rougeole, maladie habituellement bénigne, peut présenter un certain nombre de complications, liées soit à une surinfection bactérienne, soit au virus lui-même avec de nombreuses complications neurologiques (122).

3.1. Surinfections bactériennes

Une réascension thermique est en faveur d'une surinfection, se traduisant par des :

- *complications ORL* : rhinite purulente, angine, otite, laryngite,
- *complications broncho-pulmonaires* : bronchite, broncho-pneumonie, atélectasie, emphysème,

- *complications ophtalmologiques* : conjonctivite, kératite.

3.2. Complications dues au virus morbilleux

Le virus morbilleux peut provoquer :

- *une pneumonie à cellules géantes* : pneumopathie interstitielle précoce qui survient lors de la phase d'invasion et qui se caractérise par une insuffisance respiratoire pouvant entraîner le décès,
- *des convulsions hyperthermiques* observées dans 5 % des cas de rougeole,
- *une encéphalite aiguë ou encéphalomyélite aiguë post-infectieuse* dont l'incidence est comprise entre 0,5 et 1 pour 1000 rougeoles ; survenant au cours de la phase éruptive voire même avant celle-ci, elle s'accompagne de convulsions, de troubles de la conscience et de signes de myélite ; dans 85 % des cas, une méningite est observée ; la mortalité est faible dans les pays industrialisés (2 à 10 %) et élevée dans les pays en voie de développement où elle est une cause majeure de mortalité infantile (30 %) ; des séquelles persistent chez 20 % à 40 % des personnes touchées,
- *une encéphalite aiguë retardée* qui survient plusieurs mois après la rougeole ; caractérisée par une détérioration mentale, des troubles de la conscience, une épilepsie et des déficits moteurs, l'évolution se fait soit vers le décès dans 10 % des cas soit vers une démence profonde,
- *une panencéphalite sclérosante subaiguë ou encéphalite de Von Bogaert (PESS) ou encore leuco-encéphalite subaiguë sclérosante (LESS)* : elle survient de nombreuses années après la rougeole et se caractérise par une perte des facultés intellectuelles, par des myoclonies et une rigidité précédant la mort qui est inéluctable ; en France, 29 cas ont été rapportés en 1980 contre un seul en 1991.

3.2. Autres complications : diarrhée, douleurs abdominales, thrombopénie, myocardite.

4. Autres formes cliniques

En dehors de la forme commune, il existe d'autres formes cliniques de rougeole :

- *des formes atténuées* qui s'observent chez certains sujets vaccinés ou chez les nourrissons qui possèdent encore des anticorps maternels à taux faible,
- *des formes intenses*, notamment chez l'adolescent et l'adulte, qui sont préoccupantes ; résultant d'une couverture vaccinale insuffisante, elles présentent un risque de contamination élevé,
- *des formes "malignes"* qui sont gravissimes avec atteinte multiviscérale ; exceptionnelles en France, ces rougeoles ont en général une issue fatale ; elles s'observent essentiel-

lement en zone tropicale ou chez les immunodéprimés,

- chez les nourrissons âgés de quelques mois et nés de mère non immunisée, la rougeole peut être redoutable,

- chez les femmes enceintes, cette maladie peut provoquer un avortement ou un accouchement prématuré.

5. Diagnostic (18, 25)

Le diagnostic clinique suffit le plus souvent et permet de réaliser un diagnostic différentiel de la rougeole avec d'autres exanthèmes viraux dus au virus de la rubéole, aux adénovirus ou aux entérovirus.

Lorsque la rougeole est atypique ou lorsqu'un diagnostic de certitude est nécessaire, notamment au cours de certaines études épidémiologiques, le diagnostic biologique s'avère indispensable. Il repose sur :

- la mise en évidence du virus dans les sécrétions naso-pharyngées par immunofluorescence directe ; ce diagnostic direct est peu utilisé,

- la recherche des anticorps dirigés contre les protéines du virus : deux prélèvements espacés de 10 jours sont réalisés afin de mettre en évidence une ascension des Ig G ; les Ig M, qui apparaissent 1 à 7 jours après le début de la maladie, peuvent être recherchées ; ces anticorps sont mis en évidence par immunofluorescence indirecte, neutralisation, hémagglutination ou par des méthodes immuno-enzymatiques (test ELISA).

■ Oreillons

1. Symptomatologie

Après contamination, la période d'incubation est de 15 à 21 jours.

Les formes asymptomatiques de l'infection sont fréquentes puisqu'elles représentent 20 à 40 % des cas.

La manifestation des formes apparentes varie du syndrome pseudo-grippal aux signes méningés, traduisant l'atteinte multiviscérale.

Les principales localisations du virus sont glandulaires et neuroméningées. Tous les tissus glandulaires sont susceptibles d'être infectés par le virus ourlien et plus particulièrement la parotide bien que la complication la plus redoutée soit l'orchite.

En près de 10 jours, parotidite et syndrome infectieux régressent et aucun traitement n'est nécessaire en dehors d'éventuels antalgiques.

2. Complications

Des complications peuvent survenir lors des autres atteintes viscérales.

2.1. Syndrome infectieux (syndrome pseudo-grippal)

Le syndrome pseudo-grippal est inconstant et a lieu dans les 48 premières heures. La fièvre reste inférieure à 38,5°C avec ou sans altération de l'état général. Elle peut s'accompagner de céphalées, nausées, malaises et/ou frissons.

2.2. Parotidite

La parotidite est la manifestation typique de la maladie et celle sur laquelle repose le diagnostic clinique car elle est présente dans 95 % des formes symptomatiques. Au début, elle est unilatérale puis devient bilatérale dans 90 % des cas en 2 à 3 jours. Son maximum est atteint en 48 heures et le retour à la normale a lieu dans les 7 à 10 jours suivants.

Cliniquement, elle est ferme et comble le sillon rétromaxillaire. Une douleur, irradiant vers l'oreille, est ressentie à la pression, la mastication ou même de manière spontanée.

Les sous-maxillites et sublinguites sont beaucoup moins fréquentes.

2.3. Orchi-épididymite

L'orchi-épididymite survient dans 20 à 30 % des cas quand l'infection est post-pubère. Son incidence est maximale chez les sujets entre 15 et 30 ans. Elle est le plus souvent unilatérale et se développe de manière bilatérale dans 15 à 30 % des cas. Son apparition se situe habituellement 7 à 10 jours après la parotidite mais elle peut survenir avant, après, ou en l'absence de cette dernière. L'atteinte du testicule se manifeste d'abord par une exacerbation des signes généraux. Le testicule devient très gros et très douloureux pendant 3 à 7 jours puis le retour à la normale est progressif et spontané.

Dans 50 % des cas une atrophie testiculaire progressive apparaît à la suite de l'orchite ourlienne. En cas d'atrophie bilatérale il y a survenue d'oligospermie ou d'azoospermie, bien que la fonction endocrine du testicule soit préservée.

2.4. Pancréatite

La pancréatite survient surtout chez l'adulte et peut se compliquer d'un choc ou d'un développement de pseudokystose. Elle se manifeste par une simple douleur mais peut aller jusqu'au syndrome abdominal aigu et l'altération de l'état général. La guérison est spontanée. Des cas de diabète ont été signalés mais leur caractère secondaire à la pancréatite ourlienne n'a pas été établi.

2.5. Ovarite

Une ovarite a lieu dans 5 % des cas lors d'atteinte post-pubère et entraîne douleurs et parfois métrorragies. La stérilité secondaire à l'ovarite ourlienne n'a pas été démontrée.

2.6. Mastites

Les mastites sont rares et entraînent une augmentation douloureuse du volume des seins.

La contamination des nouveau-nés par le lait maternel n'a pas été décrite bien que le virus y soit présent.

2.7. Atteinte neuroméningée

Les symptômes de méningite (raideur de la nuque, céphalées, vomissements) sont présents dans 10 % des cas. Cette atteinte survient en général 3 à 10 jours après la parotidite mais, comme l'orché-épididymite, elle peut survenir avant, après, ou en l'absence de la parotidite. Elle est bénigne et ne s'accompagne pas de signes cliniques d'encéphalite. L'encéphalite vraie est rare (2 à 4 %) mais est responsable de séquelles neurologiques centrales. Elle est en général précoce avec fièvre, convulsions, troubles du comportement.

2.8. Atteinte des nerfs crâniens

L'atteinte des nerfs crâniens est rare (1 %) mais peut entraîner une surdité unilatérale ou bilatérale suite à l'atteinte de la VIII^{ème} paire de nerfs crâniens.

2.9. Névrite optique

Une névrite optique peut entraîner une atrophie optique ou une cécité.

2.10. Atteinte cardio-vasculaire

L'atteinte cardio-vasculaire peut se traduire par des troubles du rythme et/ou de la conduction.

2.11. Grossesse

Lors de la grossesse, il existe un risque d'avortement et de malformations embryonnaires létales au cours du premier trimestre. Au delà, les malformations sont plus rares mais les hypotrophies sont plus fréquentes.

Le diagnostic clinique est suffisant dans la forme classique de la maladie et repose sur la parotidite et/ou le syndrome méningé.

La parotidite ourlienne doit être distinguée des parotidites infectieuses d'autre nature (virales, à staphylocoque, iatrogènes, etc.) selon le contexte infectieux.

Le recours à la confirmation biologique a lieu pour les formes graves et/ou atypiques mais surtout lors de suivi épidémiologique. Les tests spécifiques reposent soit sur l'isolement direct du virus à partir de milieux biologiques (salive, urines, etc.) et mise en culture sur cellules HeLa, soit sur la sérologie et la détection des anticorps Ig M par des tests ELISA.

Les tests non spécifiques sont représentés par l'augmentation de l'amylasémie et de l'isoenzyme P, dont la détermination peut être éventuellement utile en l'absence de parotidite clinique.

■ Rubéole (64)

La rubéole est une maladie infectieuse bénigne chez l'enfant mais qui peut être gravissime chez la femme enceinte en raison d'un risque d'embryofœtopathie élevé.

La maladie survient après environ 16 jours d'incubation. Sa durée est en général de 3 jours et n'excède en aucun cas 5 jours.

1. Forme classique

La maladie se caractérise par une éruption maculo-papuleuse congestive discrète, un syndrome infectieux avec température peu élevée (généralement inférieure à 38°5) qui disparaît rapidement, et des polyadénopathies.

- *Les adénopathies* sont constantes et caractéristiques par leur localisation : rétro-auriculaires, post-cervicales et surtout sous-occipitales. Elles sont de volume modéré, peu sensibles et peuvent persister quelques semaines.

- *L'éruption* commence d'abord au niveau du visage puis s'étend rapidement au reste du corps. Elle est morbilliforme le premier jour (petites lésions papulo-maculeuses et roses mais plus claires que pour la rougeole), puis devient scarlatiniforme le deuxième jour, essentiellement au niveau des fesses et du visage (la coalescence des lésions entraîne la formation d'un érythème diffus) (93).

Dans de nombreux cas, l'éruption est peu marquée, voire inapparente (plus de 65 % des cas).

L'éruption de la rubéole n'est pas spécifique car elle peut être comparable aux éruptions s'observant au cours d'autres infections virales, de la toxoplasmose ou d'une réaction allergique. Ainsi, devant toute éruption survenant chez une femme enceinte, il faut évoquer la rubéole et effectuer un test de laboratoire.

3. Diagnostic

~~D'autres signes peuvent être plus rarement associés : une splénomégalie ou une infection conjonctivale.~~

2. Complications

Les complications de la rubéole sont au nombre de trois.

- *Des arthralgies* surviennent chez 30 % des adultes, en particulier chez les jeunes femmes. Toutes les articulations peuvent être atteintes, évoquant ainsi une polyarthrite rhumatoïde ; mais leur localisation est spécifique de la rubéole avec des arthralgies inter-phalangiennes, métacarpo-phalangiennes. Les poignets, les genoux et les chevilles sont également touchés. Ces polyarthralgies disparaissent en 15 à 30 jours sans séquelles. Mais des signes articulaires récidivant durant un an ou plus ont été rapportés (93).

- *Une thrombopénie transitoire*, et dans quelques cas (1/3000) un purpura, apparaissent 10 à 15 jours après l'éruption et régresse sous corticothérapie.

- *Une méningo-encéphalite*, très rare, touche une personne sur 6000. Elle apparaît 2 à 7 jours après l'éruption et se manifeste par des convulsions, des troubles de la conscience et des mouvements anormaux. La mortalité est de 20 % à 50 % ; si le malade survit, c'est en général sans séquelles.

3. Forme congénitale

La forme congénitale de rubéole apparaît lorsqu'il y a contamination de la mère durant la grossesse. Les effets diffèrent selon la période de contamination.

3.1. Durant les 4 premiers mois de la gestation

Si la contamination a lieu durant les 4 premiers mois de la gestation, il y a embryopathie avec des malformations dont la fréquence est fonction de la date du contact : 85 % entre 5 et 8 semaines ; 52 % entre 9 et 12 semaines ; 16 % entre 13 et 20 semaines et 0 % au delà.

L'embryopathie se manifeste par des malformations touchant :

- le cœur, avec risque d'hypoplasie de l'artère pulmonaire et persistance du canal artériel,
- l'oreille interne, avec risque de surdité congénitale,
- l'œil, avec présence d'une cataracte, d'une microphthalmie et d'une rétinopathie,
- l'encéphale : quelques rares cas d'encéphalites progressives chroniques ont été rapportés chez des garçons (10).

3.2. Au delà de la 16^{ème} semaine

Au delà de la 16^{ème} semaine, il y a une infection chronique généralisée des organes déjà formés du fœtus, qui se traduit

par une rubéole congénitale évolutive.

Cette fœtopathie persiste au delà de la naissance et est responsable de 30 % de décès à un an. Elle se traduit par un retard de croissance *in utero* avec petit poids de naissance et difficultés de développement ultérieur. Il peut y avoir en plus une hépatosplénomégalie, un purpura thrombopénique, des adénopathies, une anémie, une encéphalite, ou une pneumopathie interstitielle.

3.3. Association embryopathie et fœtopathie

Souvent, il y a association de l'embryopathie et de la fœtopathie. La fœtopathie peut régresser tandis que les malformations sont irréversibles.

3.4. Contamination avant conception

Il existe également des anomalies chez des enfants de mère contaminée avant la conception. Une contamination proche de la conception entraîne généralement un avortement spontané (64).

4. Diagnostic

Le diagnostic se fait uniquement en laboratoire car la clinique est trompeuse.

Deux techniques sont disponibles : l'isolement viral et le diagnostic sérologique.

4.1. L'isolement viral

La recherche de virus par l'isolement en culture de cellules (pour confirmer une rubéole congénitale chez un nouveau-né et lors d'une infection chez la femme enceinte) se fait très rarement (49).

4.2. Le diagnostic sérologique (surtout pour une femme enceinte ou susceptible de l'être).

La technique la plus utilisée est le titrage des anticorps rubéoliques par inhibition de l'hémagglutination. Il doit être effectué par 2 tests réalisés par le même laboratoire à 10 jours d'intervalle. Le résultat est positif si le deuxième dosage montre une multiplication du nombre d'anticorps d'un facteur 4.

Si le prélèvement est tardif (plus de 3 jours après l'éruption), il faut rechercher les Ig M rubéoliques. Leur apparition est fugace et signe une primo-infection.

5. Prévention

L'utilité de l'administration d'immunoglobulines polyvalentes

lentes est très controversée.

En cas de contact d'une femme enceinte avec une personne infectée par le virus de la rubéole, il faudrait les administrer dans les 48 heures suivant le contage (20 ml en IM en 2 sites d'injection). L'efficacité n'étant pas certaine, en cas de contact dans les 4 premiers mois de la grossesse, il faut préférer un avortement thérapeutique.

ÉPIDÉMIOLOGIE

(6, 7, 8, 16, 28, 33, 45, 59, 60, 67, 96, 112)

■ Rougeole

1. Généralités

Maladie de l'enfance considérée comme bénigne, la rougeole peut s'avérer très grave, voire même mortelle, pas seulement dans les pays en voie de développement.

Retrouvée dans le monde entier, la rougeole présente une épidémiologie variable en fonction de la politique vaccinale adoptée.

L'incidence mondiale annuelle de la rougeole est estimée par l'OMS à 50 millions de cas et en raison de ses nombreuses complications, 1,5 million de décès lui sont imputés.

La situation épidémiologique des pays en voie de développement est à distinguer de celle des pays industrialisés.

2. Cas des pays industrialisés

— Avant l'introduction de la vaccination dans les pays riches, dès 1960 aux USA et en 1970 en France, la rougeole survenait chez pratiquement tous les enfants entre 4 et 7 ans (7, 43).

Elle se caractérisait par des épidémies saisonnières survenant généralement en hiver et au printemps tous les 2 ou 3 ans avec des épidémies plus importantes tous les 3 à 5 ans en fonction du degré d'urbanisation (25, 55).

Des poussées épidémiques sont toujours à redouter chez une population plus âgée incluant des adolescents voire même des adultes jeunes.

Elles résultent de l'accumulation de sujets réceptifs soudainement confrontés au virus morbilleux.

— *Aux USA*, le nombre annuel de cas de rougeole qui était de plus de 600 000 dans les années 50 et d'environ 400 000 au début des années 60 s'est effondré aux alentours de 1 000 dans les années 80 pour rester relativement stable à l'exception des pics enregistrés lors d'épidémies comme

celle de 1988 avec 28 000 cas (76).

Parallèlement, il y a eu une réduction spectaculaire du nombre d'encéphalites ainsi que du nombre de décès.

Alors que 300 encéphalites étaient constatées au début des années 60, seulement 3 l'étaient en 1979.

Pour la même période, le nombre de décès est passé d'environ 400 à 6 (18).

— *En France* (figure 3), la rougeole n'est plus une maladie à déclaration obligatoire depuis 1986. Néanmoins un suivi a pu être réalisé grâce au réseau des médecins sentinelles coordonné par le Réseau national télématique de surveillance et d'information sur les maladies transmissibles (RNTMT). Les médecins généralistes de ce réseau déclarent chaque semaine le nombre de cas de rougeole qu'ils ont vu en consultation (11, 102).

L'âge moyen des rougeoles est passé de 4 à 9 ans entre 1987 et 1997. Des cas apparaissent chez des adolescents et des adultes, ce qui justifie de renforcer la politique vaccinale.

Avant la préconisation des recommandations au milieu des années 80, 400 à 500 000 cas de rougeole étaient diagnostiqués chaque année.

Comme aux USA, l'incidence des complications neurologiques a fortement régressé : en 1987, 35 cas d'encéphalites étaient recensés contre une dizaine de cas actuellement.

Par ailleurs, seulement 2 à 5 cas de PESS sont constatés chaque année, 3 l'ont été en 1996 (19, 32, 55).

Au cours des 2 dernières grandes épidémies, en 1986 et 1987, l'incidence de la rougeole était respectivement de 580 et 890 cas pour 100 000 habitants. Elle a chuté en 1994 à 88 cas pour 100 000 habitants soit 44 000 cas annuels et est remonté à 141 cas pour 100 000 en 1997 (90 000 cas annuels) pour revenir à 18 000 cas en 1998 (CFES, 1999).

Les objectifs de l'OMS, fixés pour l'Europe à 1 cas pour 100 000 habitants en l'an 2000, sont bien loin d'être atteints. L'âge moyen des affections est passé de 4 à 9 ans entre 1987 et 1997.

Un seul pays, la Finlande, a pu éliminer la rougeole et ceci depuis 1994. Il convient cependant d'être prudent et de tenir compte des cas importés de rougeole (20, 72, 88).

3. Cas des pays en voie de développement

Dans les pays en voie de développement, la rougeole est à l'état endémique représente un véritable fléau. La majorité des décès surviennent dans ces pays.

La rougeole apparaît, le plus souvent, dans les 18 premiers mois de la vie.

Certains facteurs de risque expliquent la forte morbidité ainsi que le nombre élevé de décès : surpopulation, promiscuité associée à une précarité de l'hygiène qui favorisent une contamination massive.

Un âge précoce lors de la contamination, un faible poids à la naissance et surtout des problèmes de malnutrition

contribuent à la gravité de cette maladie. Enfin, toute dépression du système immunitaire est responsable de complications très préoccupantes.

■ Oreillons

Les oreillons ne sont pas inscrits sur la liste des maladies à déclaration obligatoire, mais leur incidence est surveillée par le réseau de médecins généralistes appelés "sentinelles".

Du fait de l'efficacité du vaccin ourlien, l'épidémiologie des oreillons et la vaccination sont étroitement liées.

L'épidémiologie des oreillons en France était encore mal connue au début des années 80 mais le taux de mortalité était estimé à environ 30 décès par an en 1980 contre 20 décès par an en 1983 (26). En 1989 la mortalité estimée était de l'ordre de 5 à 10 décès par an, et le taux de la maladie à 3 000 pour 100 000 habitants (102).

En France, le nombre estimé de cas d'oreillons est passé de 500 000 en 1986-87 à 49 000 en 1995 (46) depuis l'introduction de la vaccination combinée contre la rougeole et la rubéole avec le vaccin R.O.R (cf figure 3). En 1998, 26 000 cas ont été recensés (dossier CFES. CNAM 09/1999).

■ Rubéole

1. Généralités

En l'absence d'un programme de vaccination, la rubéole se présente comme une infection fréquente touchant les

enfants de 3 à 15 ans (50 % des infections rubéoliques ont lieu avant 10 ans et 80 % avant l'âge de 15 ans en France) (24).

Elle sévit de façon endémique avec une recrudescence saisonnière (fin de l'hiver- début du printemps) et des épidémies apparaissent tous les 6 à 9 ans.

Actuellement, du fait d'une vaccination massive des enfants, la rubéole évolue par poussées épidémiques hiverno-printanières en touchant surtout les adolescents et les adultes jeunes (ceux qui ont échappé aux campagnes de vaccination depuis 1983, constituant ainsi un risque pour les femmes enceintes).

La morbidité de la rubéole est difficile à estimer car d'une part la maladie est souvent inapparente et ne donne pas forcément lieu à une consultation médicale, et, d'autre part, la difficulté du diagnostic clinique fait sous-évaluer le nombre de cas survenus. En France dans les années 1980-90, le nombre de cas cliniques par an était estimé entre 300 et 500 000 (26).

2. Épidémiologie de la rubéole pendant la grossesse

(52, 78, 80, 82, 97, 117)

La rubéole est une maladie dangereuse chez la femme enceinte en raison du risque tératogène qu'elle entraîne.

Depuis 1976, le réseau Renarub recense chaque année les infections rubéoliques contractées en cours de grossesse et les cas de rubéole congénitale (figure 4). Le réseau Renarub centralise et analyse les informations recueillies auprès des

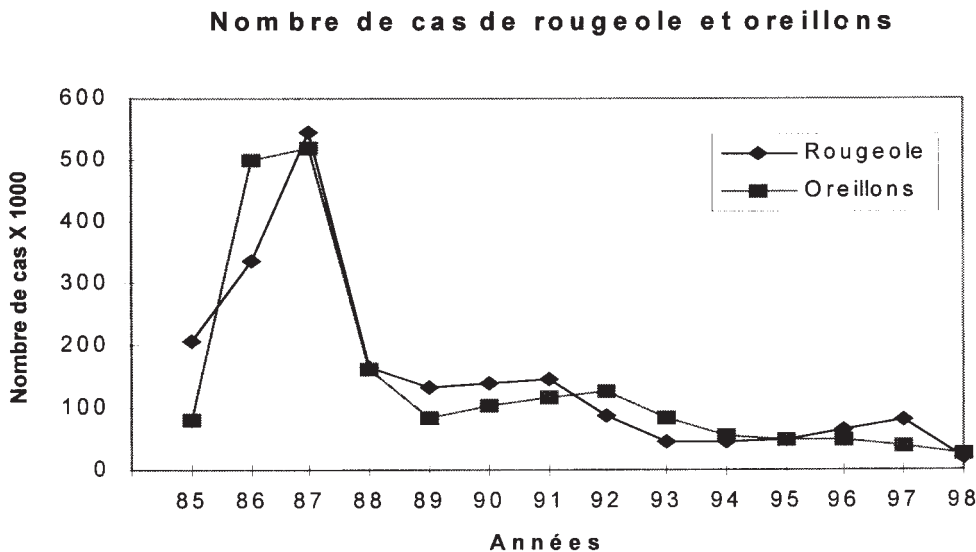


Figure 3. Nombre de cas de rougeole et oreillons en France depuis 1985 (102)

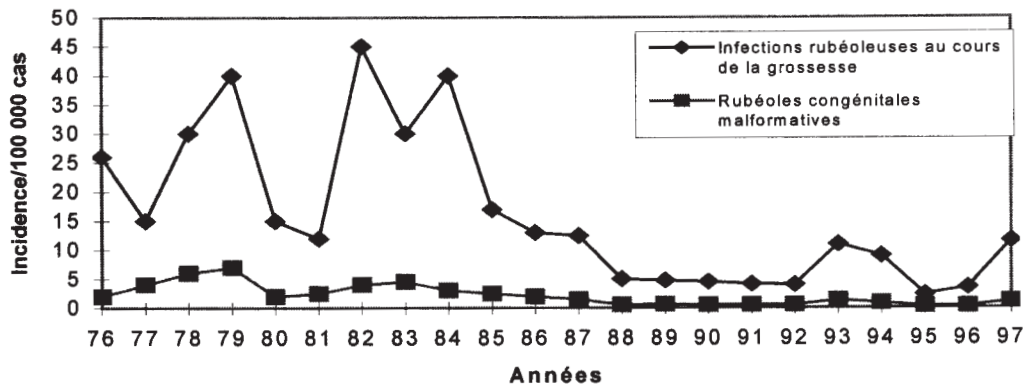


Figure 4. Incidence des infections rubéoleuses au cours de la grossesse et des RCM depuis 1976
(réseau Rénarub RNSP) (32, 52, 56, 78, 98, 100)

laboratoires d'analyses médicales : recherche d'IgM antirubéoleuses, ainsi que les données cliniques auprès des médecins.

La réceptivité à la rubéole des femmes en âge de procréer est estimée à 10 à 25 %.

Jusqu'en 1984, environ 200 cas annuels de rubéole chez les femmes enceintes étaient recensés. En 1983 et 1989, les campagnes successives de vaccination ont entraîné une baisse de l'incidence de la rubéole. En 1990, 38 cas de rubéole chez les femmes enceintes et seulement 2 cas de rubéole congénitale malformative (RCM) ont été déclarés par le Réseau Renarub. Cependant, il est apparu une recrudescence des cas de rubéole en 1993-94 et 1996-97, due à deux épidémies observées dans les armées pendant ces deux périodes (depuis 1992, la rubéole fait partie des maladies qui font l'objet d'une étroite surveillance dans les armées).

La mortalité due à la rubéole est très faible (moins de 5 décès par an). Le problème des interruptions thérapeutiques de grossesse (ITG) reste posé. Un certain nombre d'entre elles aurait pu être évité car la plupart des rubéoles apparues au cours la grossesse le sont chez des femmes non vaccinées dont certaines ont déjà eu un ou plusieurs enfants et auraient pu être vaccinées auparavant. Le pourcentage d'ITG a tendance à décroître (46 % des infections dépistées en cours de grossesse en 1989, contre 22 % en 1993).

Cette diminution serait due à la possibilité d'effectuer un diagnostic ante-natal. Ce diagnostic consiste en la recherche d'Ig M dans le sang fœtal ; il ne peut être fait qu'à partir de la 22^{ème} semaine d'aménorrhée.

La présence d'Ig M signe une infection du fœtus mais un résultat négatif ne permet pas de l'exclure totalement. Ceci

explique un certain nombre d'interruption thérapeutique de grossesse (ITG) effectuées précocement, sans attendre la 22^{ème} semaine d'aménorrhée.

Un des problèmes actuellement rencontré est la survenue d'infection rubéolique durant la grossesse chez une femme *a priori* correctement immunisée (c'est à dire avec une sérologie positive contrôlée).

Des réinfections sont donc possibles, que la protection initiale ait été acquise lors d'une infection naturelle, ou lors d'une vaccination.

La réinfection est souvent inapparente et il existe des cas d'enfants nés avec une rubéole congénitale. Ainsi, en 1990, parmi les cas de réinfections mis en évidence, il y a eu une naissance d'un enfant porteur de RCM.

Le risque d'infection fœtale après réinfection de la mère durant sa grossesse est actuellement estimé à moins de 10 %.

La circulation moindre du virus de la rubéole limite les possibilités d'immunisation des sujets non vaccinés et de restitution de l'immunité des personnes vaccinées. Ainsi des épidémies surviennent plus tard à l'âge adulte, et font courir un risque aux femmes enceintes.

Ainsi, même si la couverture vaccinale des mères augmente, le risque qu'une rubéole malformative survienne chez son enfant existe.

Il est donc important d'éviter tout contact avec un rubéoleux durant une grossesse, que la femme soit immunisée ou non.

STRATÉGIE VACCINALE

■ Généralités (57, 58, 59, 99, 103)

La rougeole, les oreillons et la rubéole peuvent entraîner des complications et des séquelles dont le coût humain et économique est non négligeable.

Conscients de ce problème, les États-Unis ont mis en place un programme intensif de vaccination et ont, en 20 ans, quasiment éliminé la rougeole (diminution de plus de 99 % de la morbidité) et la rubéole (forte réduction de la morbidité de la rubéole congénitale et disparition des épidémies). Le programme d'élimination de la rougeole, des oreillons et de la rubéole lancé aux États-Unis est progressivement adopté par la plupart des pays industrialisés avec l'appui de l'OMS.

Pour éliminer ces maladies, il faut obtenir une immunité de groupe très élevée, exigeant une couverture vaccinale extrêmement forte (supérieure à 95 %), sachant que l'efficacité maximale de la vaccination est de 97 % dans les meilleurs des cas, lorsque la vaccination est effectuée après 15 mois (63).

En France, les premières recommandations datent de 1983, prônant une double vaccination contre la rougeole et la rubéole, des enfants des deux sexes à partir de 12 mois. En 1985, les oreillons y ont été associés. En 1986, le premier vaccin triple ROR est commercialisé et les couvertures vaccinales commencent à augmenter (figure 5), avec toutefois des disparités importantes suivant les départements (en 1987 : 60 % de couverture vaccinale pour la rougeole en Ile

de France contre seulement 22 % en Corse) (56).

Certains parents, et même certains médecins restent opposés à cette vaccination non obligatoire, mettant en avant diverses raisons pour justifier ce refus (vaccination inutile pour tous, vaccination pas toujours efficace, vaccination trop précoce, immunité naturelle préférable, maladies bénignes, etc).

Le non remboursement, puis le remboursement partiel explique en partie l'existence de taux de couverture vaccinale bas.

Devant ce constat, et compte tenu de l'intérêt en terme de santé publique de cette vaccination, une nouvelle campagne de vaccination contre les trois maladies a été déclenchée par le Ministère de la Santé en 1989 et renouvelée chaque année depuis.

Remarque : aujourd'hui le vaccin est entièrement remboursé.

■ Calendrier vaccinal (Tableau II)

Par trois fois des modifications du calendrier vaccinal ont été apportées :

— *en 1995* :

- vaccination recommandée chez les enfants de 6 ans n'ayant pas été vaccinés,
- à 11-12 ans, vaccination des garçons et des filles non immunisés contre les oreillons et vaccination des filles contre la rubéole,

— *en 1996-97* :

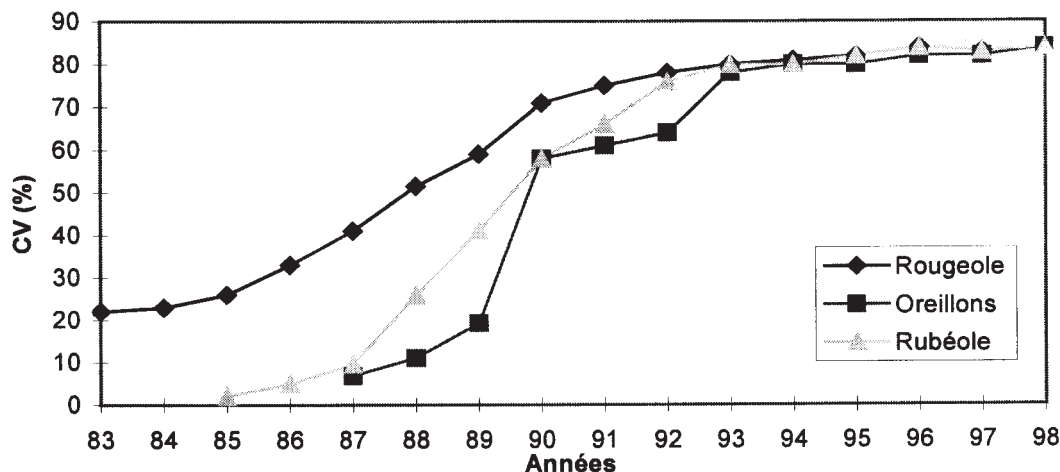


Figure 5 : Évolution de la couverture vaccinale des enfants de 6 ans (20, 56, 100, 102)

deuxième dose de vaccination à 11-13 ans (soit rattrapage des enfants non immunisés, soit renforcement de l'immunité des vaccinés),

Cette deuxième dose est recommandée suite aux résultats obtenus en Finlande et en Suède où la rougeole est considérée comme éradiquée (incidence <1/100 000 habitants) : 2 doses étaient administrées à tous les enfants depuis 1982 (73).

— en 1998-99

L'âge de la deuxième dose est modifié et ramené entre 3 et 6 ans.

Une modélisation de la rougeole en France a montré que si la deuxième dose est administrée plus tôt, une interruption de la circulation virale sera obtenue au début des années 2000 ; tandis que si la deuxième dose est administrée entre 11 et 13 ans, il y a poursuite de la transmission (72).

Cette seconde dose ne constitue pas un rappel puisque l'immunité conférée par la première dose est de longue durée. Sa justification repose sur le rattrapage des échecs primaires de la vaccination (5 à 10 %) et sur l'offre d'une seconde dose pour les enfants n'ayant pas reçu la première dose.

Actuellement, malgré les campagnes de promotion de la vaccination ROR en France, la couverture des enfants de 2 ans stagne depuis 5 ans à environ 80 % (avec toujours des inégalités sur le territoire puisque certains départements n'atteignent pas 60 %).

■ Objectifs

L'objectif est toujours d'atteindre plus de 90 % de couverture vaccinale dans tous les départements pour éradiquer les 3 maladies avec une stratégie à 2 doses (55).

Les objectifs de l'OMS en 1989 n'ayant pas été atteints, le

Tableau II : Schéma vaccinal (Avis du conseil supérieur d'hygiène publique 1999) (13, 27).

| | |
|---------------------|---|
| À partir de 12 mois | Vaccination ROR recommandée pour les garçons et les filles (vaccination recommandée entre 12 et 15 mois car les anticorps maternels transmis à l'enfant ont disparu et parce que la vaccination a toutes les chances de succès). La vaccination contre la rougeole peut être pratiquée plus tôt, à partir de 9 mois pour les enfants vivant en collectivité, suivie d'une revaccination 6 mois plus tard en association avec celle des oreillons et de la rubéole. |
| Entre 3 et 6 ans | Seconde vaccination ROR pour tous les enfants (la deuxième dose peut être administrée avant 3 ans à condition de respecter un délai d'un mois entre les 2 vaccinations). |
| 11-13 ans | Rattrapage pour tous les enfants n'ayant pas été vaccinés. |
| > 16 ans | Vaccination contre la rubéole pour toutes les femmes en âge de procréer (visite de contraception ou prénatale). Vaccination contre la rubéole immédiatement après l'accouchement pour toutes les femmes ayant une sérologie prénatale négative ou inconnue. |

but affiché est maintenant l'élimination de la rougeole en 2007.

Depuis septembre 1999, pour faciliter la réalisation de cet objectif, la CNAM a décidé de prendre en charge à 100 % le vaccin combiné pour tous les enfants jusqu'à 13 ans.

Une telle vaccination de masse a pour conséquence une diminution de l'incidence mais aussi une modification du profil épidémiologique avec en particulier, une augmentation de l'âge des malades et donc un risque de complications proportionnellement plus élevé qu'auparavant (51, 55).

Une revaccination ROR à l'adolescence ou au début de l'âge adulte pourrait se justifier pour rattraper les échecs primaires et pour réactiver l'immunité des échecs secondaires, peu avant l'âge de procréation et d'exposition à de grandes collectivités à population changeante comme l'armée ou l'université (75).

Un historique des mesures prises pour l'éradication de la rougeole, des oreillons et de la rubéole est présenté dans la figure 6.

PRÉSENTATION - FABRICATION

■ Présentation

1. Historique

Le premier vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole a été le ROR®, commercialisé en 1986 par les Laboratoires Mérieux. Sa copie, le TRIMOVAX® a été mise sur le marché en 1990 par les Laboratoires Pasteur. Tous deux ont été remplacés en 1994 par un vaccin commercia-

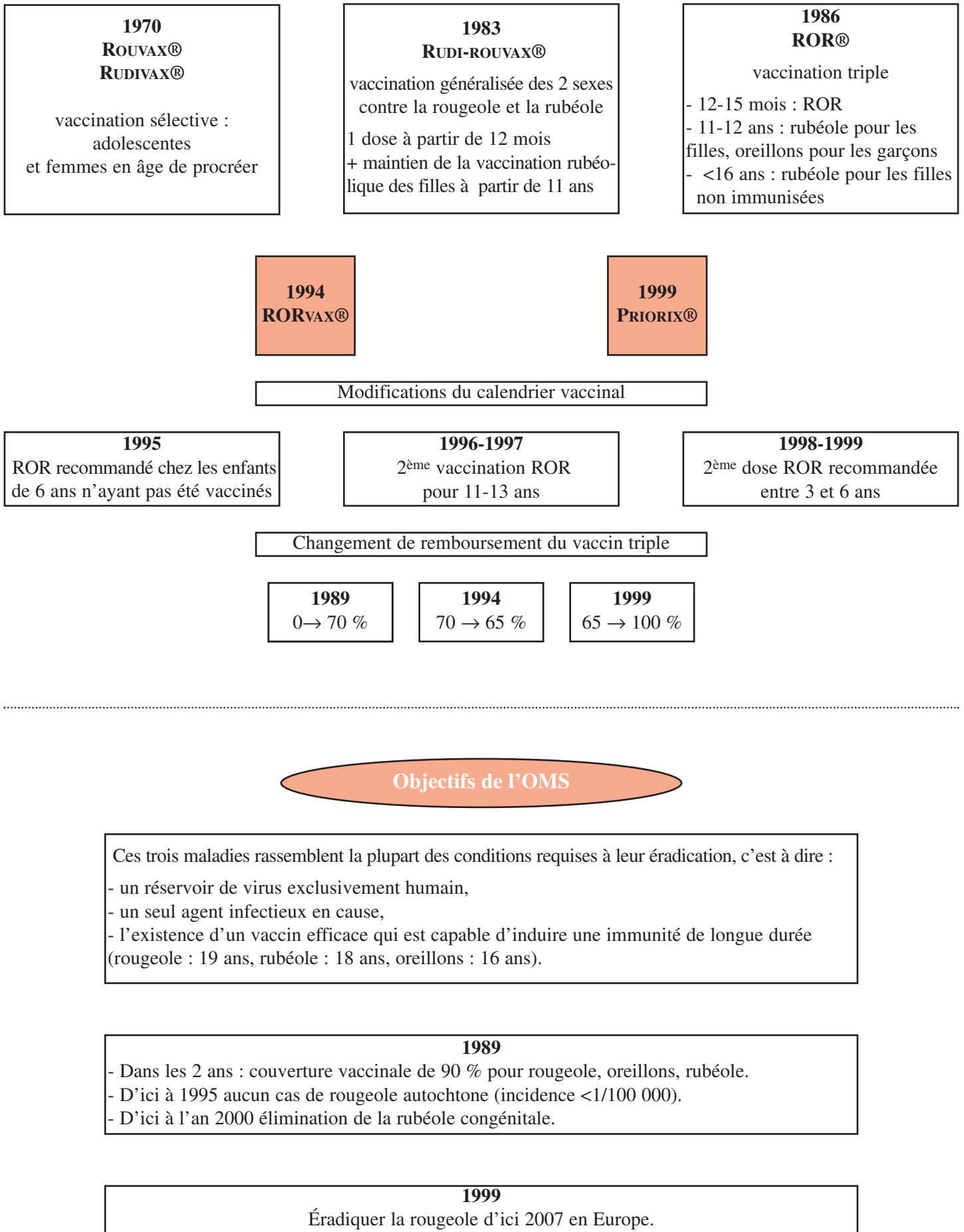


Figure 6 : Différentes mesures prises pour l'éradication des trois maladies en France (4, 12, 15, 25, 26, 27,85, 86)

lisé sous deux noms différents, ROR VAX® des Laboratoires Pasteur Mérieux MSD et IMMU ROR® des Laboratoires Inava.

En 1996 le IMMU ROR® a été retiré du marché pour des raisons économiques. Dans le ROR VAX® deux des trois souches vaccinales présentes dans les vaccins initiaux ont été modifiées. La souche Jeryl Lynn™ a remplacé la souche Urabe-AM9 des oreillons pour réduire le risque de méningite lymphocytaire post-vaccinale, et la souche de la rougeole Edmonston a remplacé la souche Schwarz.

En 1999, les Laboratoires SmithKline Beecham ont mis sur le marché français le deuxième vaccin associé contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, le PRIORIX® qui présente une seule souche en commun avec le ROR VAX®, la souche ~~Wistar du virus rubéoleux~~ et dont la souche ~~RIT 4385 du virus ourlien~~ est dérivée de la souche Jeryl Lynn.

2. Caractéristiques générales

Ces deux vaccins sont préparés à partir de virus vivants atténués (Tableau III) (8, 12).

■ Fabrication

Les processus de fabrication suivent les normes de la Pharmacopée européenne (tableau II).

Chaque étape comporte des lots de fabrication individuels qui sont ensuite mélangés.

Les diverses souches virales sont cultivées séparément. Les lots de semence virale sont obtenus après quelques jours d'incubation en présence de leurs milieux de culture respectifs.

Une dilution de ces lots est ensuite utilisée pour ensemencer les milieux de culture pour production de suspensions virales.

Après nouvelle incubation de quelques jours, une suspension de virus vivants atténués est obtenue pour chaque virus (rougeole, oreillons, rubéole).

Les suspensions de chaque souche virale sont ensuite diluées et mélangées avec ajout de stabilisant et tampon, puis le produit final est réparti et conditionné.

Les différentes étapes de contrôle de la fabrication réalisées (titrages, composition, milieux de culture, etc.) sont propres au fabricant.

Il faut noter que les processus de fabrication mettent en jeu une étape de culture sur cellules d'embryons de poulet susceptible d'entraîner une réaction d'hypersensibilité (réaction anaphylactique) chez les sujets allergiques aux pro-

téines d'œuf. Ces vaccins sont donc contre-indiqués chez de tels sujets (70) (cf. Renseignements thérapeutiques).

ÉVALUATION CLINIQUE

Pour l'évaluation clinique d'un vaccin, il faut non seulement tenir compte des études d'immunogénicité mais aussi des études qui démontrent son efficacité.

L'immunogénicité repose sur la détermination du taux des anticorps sériques.

Seule l'immunité humorale est retenue car aucun test d'immunité cellulaire n'est encore disponible. L'efficacité d'un vaccin repose sur son aptitude à entraîner chez l'homme une réponse immunitaire capable de le protéger contre l'agent infectieux concerné (19, 35, 57, 58, 74, 101, 103, 109).

■ Immunogénicité

1. Critères d'évaluation

— *Les taux d'anticorps* réellement protecteurs n'étant pas très bien définis, ce sont les critères de séroconversion (SC) qui sont pris en compte.

La séroconversion est définie par l'apparition d'un seuil détectable d'anticorps dans le sérum.

— *Le taux de séroconversion* correspond au pourcentage des sujets séropositifs vis à vis de ces trois pathologies.

— *La moyenne géométrique des titres* (MGT) permet de juger de l'intensité et de la persistance de la réponse immunitaire à un temps déterminé. Le calcul de la MGT de n valeurs est exprimé par la racine $n^{\text{ième}}$ du produit de ces n valeurs. Les MGT sont exprimées en mUI/ml.

~~Les mesures sont faites au moins 6 à 8 semaines après la vaccination.~~

2. Détermination des anticorps

Le dosage des anticorps (Ac) anti-rougeole et anti-rubéole est réalisé selon une technique d'inhibition d'hémagglutination et celui des anticorps anti-oreillons selon des techniques ~~d'immuno~~ fluorescence indirecte ~~ou de neutralisation~~.

3. Études cliniques

* ROR VAX®

Plusieurs études ont évalué différents lots de ROR VAX®

Tableau III. Caractéristiques générales des vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (119)

| Caractéristiques | ROR VAX® | PRIORIX® |
|---|---|---|
| Souches vaccinales | | |
| Rougeole | Edmonston 749 D (Moraten) | Schwarz |
| Oreillons | Jeryl Lynn | RIT 4385 |
| Rubéole | Wistar RA 27/3 | Wistar RA 27/3 |
| Dose infectant 50 % des cultures tissulaires (DICT ₅₀) ou cellulaires (DICC ₅₀) | | |
| Rougeole | 1 000 DICT ₅₀ | 1 000 DICC ₅₀ |
| Oreillons | 5 000 DICT ₅₀ | 5 000 DICC ₅₀ |
| Rubéole | 1 000 DICT ₅₀ | 1 000 DICC ₅₀ |
| Présentation | Flacon de lyophilisat (1 dose de vaccin) + seringue de 0,5 ml de solvant | Seringue préremplie |
| Substances auxiliaires | <ul style="list-style-type: none"> - Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté : 0,1 mg - Hydrogénophosphate de sodium dihydraté : 0,03 mg - Bicarbonate de sodium : 0,4 mg - Milieu 199 : 3,4 mg - Milieu minimum de Eagle : 0,14 mg - Néomycine : 25 mg - Rouge de phénol : 3,4 mg - Albumine humaine : 0,3 mg - Sorbitol : 14,5 mg - Dihydrogénophosphate de potassium : 0,1 mg - Hydrogénophosphate de potassium : 0,03 mg - Gélatine hydrolysée : 14,5 mg - Saccharose : 1,9 mg - L-glutamate de sodium : 0,02 mg | <ul style="list-style-type: none"> - Lactose : NR - Sorbitol : NR - Mannitol : NR - Acides aminés : NR - Azote : NR - Chlorure de sodium : NR - Albumine humaine : NR - L-cystine : NR - Chlorure de potassium : NR - Chlorure de calcium : NR - Sulfate de magnésium : NR - Phosphate disodique : NR - Rouge de phénol : NR - Dihydrogénophosphate de potassium : NR |
| Laboratoire | Mérieux MSD | SmithKline Beecham |
| Conservation | <ul style="list-style-type: none"> - Entre +2°C et +8°C - Ne pas congeler - 2 ans | <ul style="list-style-type: none"> - Entre +2°C et +8°C - Ne pas congeler - 2 ans |
| A.M.M. | 336 736-2 (1994, révisée 1998) | 351 373-4 (1999) |
| Mise sur le marché | 1994 | 1999 |
| Prix indicatif (2000) | 97,10 F | 90,90 F |
| | Remb. SS Gratuité décidée par la CNAM Agréé Collect | Remb. SS Gratuité décidée par la CNAM Agréé Collect |

NR : non renseigné

mais aucune n'a trouvé de différence entre les lots (58, 92').

Les études cliniques, réalisées avant la commercialisation du vaccin combiné, montrent sur 284 enfants initialement séronégatifs pour la rougeole, les oreillons et la rubéole un taux moyen de séroconversion de 95 % (80 % - 100 %) pour la rougeole, 96 % (80 % - 100 %) pour les oreillons et 99 % (97 % - 100 %) pour la rubéole (70, 111). Les faibles taux rencontrés (80 %) s'expliquent par la taille réduite de certains échantillons.

Tableau IV. Pourcentage de séroconversion observé lors de différentes études cliniques menées avec le ROR VAX® (43, 119)

| Nombre de sujets | % de séroconversion | | |
|------------------|---------------------|-----------|---------|
| | Rougeole | Oreillons | Rubéole |
| 284 | 95 | 96 | 99 |
| 91 | 96 | 90 | 100 |
| 149 | 90-100 | 90-100 | 90-100 |
| 150 | 96 | 93 | 99 |
| 247 | 82 | 80 | 100 |
| 174 | 100 | 98 | 100 |
| 120 | 98 | 100 | 100 |

Ces résultats sont confirmés par 7 études qui ont été conduites chez 1215 enfants d'âge préscolaire et vivant dans différents pays (Tableau IV) (43).

Les taux de SC obtenus après l'administration de la souche rubéoleuse sont toujours supérieurs ou égaux à ceux observés pour la rougeole et les oreillons. Après vaccination, la réponse immunitaire est moins élevée que celle observée lors des trois maladies mais de façon non significative. Ainsi, les taux d'Ac post-vaccinaux sont moins élevés que ceux observés après la rougeole, la rubéole ou les oreillons. Ils ont une durée de vie équivalente et déclinent progressivement au cours des années (19).

Peu d'études sérologiques au long cours ont été conduites afin d'évaluer la persistance des Ac. Certaines l'ont été à court et moyen terme.

Dans une première étude conduite chez 15 enfants, les MGT ont été calculées à 6 semaines et à 2 ans. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les mesures à court et moyen terme. Une deuxième étude, incluant 30 enfants, a permis un suivi de 16 d'entre eux sur

Tableau V. Persistance des anticorps

| Etude | Réf. 115 | | Réf. 114 | |
|-------------------------|----------|-------|----------|---------|
| | 6 sem | 2 ans | 6 sem | 7,5 ans |
| Délai après vaccination | | | | |
| MGT (mUI/ml) Rougeole | 115,6 | 98,8 | 36,7 | 35,1 |
| MGT (mUI/ml) Oreillons | 7,8 | 9,0 | 7,0 | 20,7 |
| MGT (mUI/ml) Rubéole | 159,6 | 113,5 | 28,1 | 33,4 |

une période de plus de 7 ans, et n'a pas montré de différence significative (Tableau V) (114, 115).

* ROR VAX® versus vaccins monovalents

Un essai randomisé, réalisé chez 203 enfants âgés de 15 mois à 4 ans, comparant l'immunogénicité du vaccin ROR VAX® et celle des vaccins monovalents rougeole, oreillons et rubéole n'a mis en évidence aucune différence significative entre les taux d'anticorps observés 6 semaines après les différentes vaccinations (71). L'association des trois vaccins n'a pas modifié la réponse immunitaire.

* ROR VAX® versus PRIORIX®

Le PRIORIX® a fait l'objet d'un programme d'études cliniques basé sur 8 études prospectives conduites dans 6 pays, randomisées en simple ou double aveugle comparant son immunogénicité à celle du ROR VAX® (105, 111).

4702 enfants âgés de 9 à 24 mois ont été suivis. L'immunogénicité a été évaluée chez 1912 d'entre eux répartis en 7 études. Des prélèvements sanguins ont été effectués à J0 avant la vaccination pour juger de l'état sérologique initial de chaque patient et à J42 ou J60. Afin d'évaluer la persistance des Ac, le protocole prévoyait dans 2 études d'effectuer un prélèvement sanguin environ 1 an après la vaccination.

430 sujets ont été exclus de l'analyse d'immunogénicité pour différentes raisons :

- absence de prélèvement sanguin après la vaccination (39 %),
- administration d'autres vaccins (29 %),
- non respect du site d'injection (13,5 %),
- violation du protocole au plan démographique (6 %)
- méconnaissance du statut sérologique initial (5,5 %),
- perte du prélèvement sanguin (4 %),
- autres (4 %).

Les taux de SC ont été élevés dans les 2 groupes pour les 3

antigènes (> 95 %) (Tableau VI).

Concernant la rougeole, le taux de SC est significativement plus élevé dans le groupe PRIORIX® que dans le groupe ROR VAX® (98,7 % versus 96,9 %).

En revanche, les MGT pour les 3 Ac sont d'environ 10 % plus importants avec le ROR VAX®, la différence étant significative mais indéterminée sur le plan clinique. Une réserve doit être apportée compte tenu de la taille différente des échantillons (383 versus 1080).

Au 12^{ème} mois, tous les enfants séropositifs, à J42 ou J60, vis à vis de la rougeole et de la rubéole le sont toujours. En ce qui concerne les Ac anti-ourliens, 23 sujets séroconvertis à J42 ou J60 ne le sont plus à 1 an, sans évolution des MGT (Tableau VII). Cela n'équivaut pas forcément à la

Tableau VI : Taux de Séroconversion et Moyenne Géométrique des Titres (MGT) des sujets séropositifs à J42 ou J60 après vaccination (111)

| | ROR VAX® | PRIORIX® | P |
|---------------------|----------|----------|-------|
| Nb de sujets | | | |
| Rougeole | 383 | 1072 | |
| Oreillons | 383 | 1080 | |
| Rubéole | 378 | 1062 | |
| Taux de SC | | | |
| Rougeole | 96,9 | 98,7 | 0,031 |
| Oreillons | 96,9 | 95,5 | NS |
| Rubéole | 99,5 | 99,5 | NS |
| MGT | | | |
| Rougeole | 3270 | 2958 | 0,009 |
| Oreillons | 1526 | 1400 | 0,01 |
| Rubéole | 79,3 | 72,5 | 0,03 |

perte d'immunité car le système immunitaire peut, après une première sensibilisation, développer une réponse de type anamnétique (77).

Remarques :

- Ces résultats devront être confirmés par des études portant sur des effectifs plus grands permettant de détecter des événements rares comme l'apparition de méningites aseptiques, ainsi que l'efficacité à grande échelle de cette vaccination.

- La méthodologie de cette étude a été critiquée par certains auteurs.

- La Commission de la Transparence, au vu de cette étude, indique que : «Les taux de séroconversion et les taux d'anticorps après administration de PRIORIX® sont du même ordre que ceux observés avec le vaccin ROR VAX®.... La persistance des taux d'anticorps à 12 mois est bonne et similaire à celle obtenue avec le vaccin ROR VAX®. Les réponses

Tableau VII : Taux de Séroconversion et Moyenne Géométrique des Titres (MGT) des sujets séropositifs à J42 - J60 et 12 mois après vaccination (111)

| | ROR VAX® | | PRIORIX® | |
|---------------------|----------|---------|----------|---------|
| | 42-60 j | 12 mois | 42-60 j | 12 mois |
| Nb de sujets | | | | |
| Rougeole | 42 | 42 | 140 | 140 |
| Oreillons | 46 | 46 | 147 | 147 |
| Rubéole | 46 | 46 | 155 | 155 |
| Taux de SC | | | | |
| Rougeole | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Oreillons | 100 | 87 | 100 | 88,4 |
| Rubéole | 100 | 100 | 100 | 100 |
| MGT | | | | |
| Rougeole | 3709 | 3190 | 3153 | 3058 |
| Oreillons | 1904 | 1049 | 1587 | 1010 |
| Rubéole | 78,2 | 75,3 | 68,2 | 76,5 |

aux rappels sont identiques à celle de ROR VAX® quel que soit l'âge du rappel (4-6 ans et 11-12 ans).

4. Facteurs de non réponse (19, 55)

L'absence de séroconversion traduit un échec de la vaccination.

Celui-ci peut être primaire et se rencontre chez 5 à 10 % des sujets vaccinés.

Cet échec peut être dû à la présence d'Ac maternels et donc à une vaccination trop précoce.

Le taux de SC chez les enfants âgés de 9 mois n'est que de 70 %. Alors que les Ac maternels ne sont plus détectables par les techniques usuelles mais détectables par des techniques plus sensibles, ils sont toujours présents et neutralisent les divers virus vaccinaux. C'est pourquoi la vaccination n'est recommandée qu'à partir de 12 mois.

Un étude confirme que le taux des Ac maternels passe de 85 % à 1 mois à 8 % à 8 mois (84).

L'administration d'immunoglobulines humaines peut également être une cause de non réponse. Il faut respecter un délai de 6 à 12 semaines entre l'injection d'immunoglobulines et la vaccination.

La présence d'un rhume ou d'une infection apyrétique du tractus respiratoire supérieur peut modifier la réponse au vaccin (66). Enfin, la conservation du vaccin dans de mauvaises conditions peut être responsable d'une réponse altérée.

L'échec de la vaccination peut également être secondaire.

~~Il est dû à une~~ perte de l'immunité ~~avec le temps~~. Néanmoins son rôle est minime dans la survenue des épidémies de rougeole (4, 55).

5. Étude d'efficacité

5.1. Généralités

Aucune étude clinique n'a permis de suivre des sujets vaccinés au long cours.

Pour évaluer la protection clinique du vaccin c'est à dire son efficacité, il faut se référer aux études épidémiologiques analysant la prévalence des 3 maladies dans les pays utilisant le vaccin.

L'efficacité vaccinale se calcule en comparant, dans les mêmes conditions d'exposition, les taux d'incidence chez les vaccinés (TIV) et chez les non vaccinés (TIN) soit :

$$(TIN-TIV / TIN) \times 100.$$

5.2. Rougeole

Une étude menée en Ile-de-France en 1989 incluant 1229 enfants nés en 1983 et dont 923 d'entre eux étaient vaccinés contre la rougeole a permis de calculer selon la formule ci-dessus une efficacité du vaccin de 95 % avec un intervalle de confiance de 95 %. Après 2 ans, 21 enfants vaccinés ont développé une rougeole, soit un taux d'incidence de 2 %, contre 128 enfants non vaccinés, ce qui représente un taux d'incidence de 42 % (97).

Lors d'une épidémie de rougeole en Indre et Loire, entre décembre 1994 et mars 1995, une étude cas témoin a mis en évidence une efficacité vaccinale de 93,1% {IC à 95 % (88-96)} (15).

Aux USA, après un effondrement des cas de rougeole, des épidémies ont été observées en 1989 et 1991. Des études cas-témoins effectuées durant cette période ont conclu à une efficacité supérieure à 90 % (77).

5.3. Oreillons

Lors d'épidémies d'oreillons décrites entre 1985 et 1987, des études cas-témoins ont estimé l'efficacité vaccinale entre 75 et 91 % (7).

5.4. Rubéole

De 1987 à 1989, moins de 4 cas de rubéole congénitale ont été rapportés, ce qui témoigne d'une grande efficacité du vaccin (65).

5.5. Rougeole, oreillons, rubéole

En Finlande, l'efficacité du vaccin combiné administré une

première fois à l'âge de 14-18 mois et une deuxième fois à 6 ans, a permis d'éliminer presque totalement les 3 maladies. Quelques petites épidémies ont été rapportées et ne concernent pratiquement que des sujets non vaccinés (88).

EFFETS INDÉSIRABLES

(23, 44, 70, 79, 83, 86, 87, 108, 101, 115)

Les principaux effets indésirables sont décrits en termes de fréquence, délai d'apparition, durée et intensité dans les tableaux VIII, IX et X.

Les principaux essais cliniques ont recueilli la nature des effets indésirables jusqu'à 42 jours après vaccination, les manifestations plus tardives étant signalées lors de cas cliniques individuels ou portant sur un faible nombre de patients.

Les réactions générales sont de même niveau pour les deux vaccins.

Concernant les réactions locales la Commission de la Transparence, au vu de l'essai international étudié au chapitre «Études cliniques», indique que comparativement au ROR VAX® : «Les douleurs au point d'injection sont moins fréquentes dans le groupe PRIORIX®; cette différence en faveur de PRIORIX® n'est plus significative lors du rappel».

Le sexe ne figure pas parmi les facteurs susceptibles d'influencer les caractéristiques des effets indésirables. Il n'a pas été retrouvé de différence significative de la fréquence des effets indésirables en fonction du sexe (40 % à 45 % des sujets sont atteints chez les garçons et les filles) (23).

L'âge des patients est, par contre, un facteur intervenant significativement dans la survenue des effets indésirables. Les sujets les plus jeunes ont une fréquence d'incidents supérieure à celle des sujets plus âgés (tableau IX). Cependant, l'intensité des manifestations indésirables ne ~~semble pas modifiée par l'âge.~~

Tableau VIII : Fréquence des réactions en fonction de l'âge (23)

| Âge | % | Intervalle de confiance à 5 % |
|---------|------|-------------------------------|
| < 2 ans | 48,9 | 44,6 - 53,2 |
| 2 ans | 38,1 | 22,6 - 48,6 |
| 3 ans | 29,8 | 17,8 - 45,1 |
| 4 ans | 5,6 | 0,3 - 29,4 |

D'autres troubles tels que surdité, dommages cérébraux suite à une encéphalite, réactions anaphylactiques, épilepsies, troubles du langage, réactions prurigineuses et frissons

Tableau IX : Fréquence, délai d'apparition, durée des principaux effets indésirables
(23, 44, 70, 79, 83, 86, 87, 108, 111, 115)

| Effets indésirables | Fréquence | Délai moyen d'apparition après vaccination | Durée moyenne |
|---------------------------------------|-------------------------------|---|--------------------------|
| <i>Locaux</i> | | | |
| Érythème | 2 à 15 % | 3 ^{ème} jour | 3 jours |
| Douleur* | 2 à 10% | 1 ^{er} jour | 1 à 4 jours |
| Induration locale | 2 % | 1 ^{er} au 3 ^{ème} jour | 4 jours |
| <i>Généraux</i> | | | |
| 38°C < Fièvre < 39°C | 40 à 50 % | 5 ^{ème} au 12 ^{ème} jour | 3 jours |
| 39°C < Fièvre | 5 à 10 % | 5 ^{ème} au 12 ^{ème} jour | 3 jours |
| Éruption cutanée | 8 à 15 % | 10 ^{ème} jour | 2 à 6 jours |
| Irritabilité | 5 à 10 % | 1 ^{er} au 42 ^{ème} jour | 9 jours |
| Infection respiratoire haute | 10 à 25 % | 1 ^{er} au 42 ^{ème} jour | variable |
| Troubles digestifs | 5 à 20 % | 1 ^{er} au 26 ^{ème} jour | variable |
| Catarrhes | 5 à 11 % | 7 ^{ème} au 10 ^{ème} jour | 3 à 8 jours |
| Adénopathies | 11 % | 8 ^{ème} au 10 ^{ème} jour | 8 à 10 jours |
| Asthénie | 4 % | 8 ^{ème} jour | 5 jours |
| Parotidite | 2 à 3% | 12 ^{ème} au 15 ^{ème} jour | 3 à 4 jours |
| Arthrite/arthralgie | 10 à 15 % | 3 ^{ème} à 6 ^{ème} semaine | |
| Syndrome de Guillain-Barré** | < 20 cas dans le monde | 10 ans | |
| Purpura thrombopénique idiopathique** | 1 pour 20 000-40 000 doses | 2 mois | |
| Hémiplégie | Rarissime | 5 ^{ème} au 12 ^{ème} jour | 3 à 6 mois |
| Myélite transverse | Rarissime | 5 ^{ème} jour | |
| Troubles de la marche | 6 pour 100 000 doses | 6 ^{ème} jour | 8 jours à plusieurs mois |
| Méningite aseptique*** | 0,4 à 10 pour 10 ⁶ | 2 à 4 semaines | |
| Mort | Sujets immunodéficients | | |

* une sensation de brûlure ou de picotement au point d'injection peut être liée au caractère acide d'un des vaccins.

** une relation causale a été mise en évidence avec le vaccin ROR (valence Jeryl Lynn du vaccin)

*** avec la souche Urabe. Non décrit avec la souche Jeryl LynnTM.

Tableau X : Intensité des effets indésirables (hors hyperthermie) en fonction de leur nature (23)

| Nature de l'effet indésirable | Fréquence (%) | | |
|-------------------------------|---------------|---------|---------|
| | légère | modérée | intense |
| Douleurs | 71 | 29 | 0 |
| Érythème | 81 | 19 | 0 |
| Induration | 86 | 7 | 7 |
| Adénopathies cervicales | 58 | 40 | 2 |
| Autres adénopathies | 55 | 41 | 4 |
| Rash allergique | 78 | 22 | 0 |
| Autres réactions allergiques | 75 | 25 | 0 |
| Asthénie | 80 | 17 | 3 |
| Catarrhes | 76 | 22 | 2 |
| Éruptions | 80 | 14 | 6 |
| Frissons | 100 | 0 | 0 |
| Irritabilité | 77 | 23 | 0 |
| Parotidite | 77 | 18 | 5 |
| Prurit | 80 | 20 | 0 |
| Autres | 86 | 14 | 0 |

ont été décrits.

La plupart des manifestations graves décrites sont rares dans la population générale et le risque de les développer suite à la vaccination est très faible (108).

Les rares cas d'effets indésirables graves dus aux vaccins doivent être mis en balance avec les bénéfices de la vaccination et les complications de ces maladies de l'enfance puisque peu de cas sont reportés et que les vaccins ROR sont utilisés depuis 20 ans.

GROSSESSE ET VACCINATION CONTRE LA ROUGEOLE, LES OREILLONS ET LA RUBÉOLE

■ Rougeole

1. Données expérimentales

Il n'y a pas d'études animales de tératogénèse disponibles.

2. Données cliniques

La rougeole reste une maladie rare chez l'adulte.

— Teris {Banque de données - Micromedex (CD rom)} :
Risque tératogène : peu probable
Qualité et quantité des données : limitée.

— Facteur de risque selon les définitions de Briggs (cf annexe) :

- . facteur X selon Briggs,
- . facteur C selon le fabricant.

— Parmi les enfants de 37 femmes immunisées par le vaccin de la rougeole durant les 16 premières semaines de la grossesse, aucune malformation n'a été observée (62).

Les données retrouvées concernent généralement la maladie au cours de la grossesse.

3. Conclusion

Il n'existe pas de données animales sur la tératogénèse.

Il n'existe pas, à ce jour, suffisamment de données cliniques pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vaccin en cas d'administration durant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation du vaccin contre la rougeole est déconseillée pendant la grossesse. La vaccination d'une femme enceinte ne constitue pas un argument pour conseiller une interruption de grossesse.

(RCP : La grossesse est une contre-indication à la vaccination contre la rougeole, toutefois une vaccination contre la rougeole faite au cours d'une grossesse méconnue ne justifie pas de conseiller une interruption de grossesse.)

■ Oreillons

1. Données expérimentales

Aucune donnée animale n'a été retrouvée.

2. Données cliniques

— Teris {Banque de données - Micromedex (CD rom)} :

Risque tératogène : indéterminé

Qualité et quantité des données : Aucune

Commentaires : Un petit risque ne peut pas être exclu, mais un haut risque d'anomalies congénitales chez des enfants de mères ayant été vaccinées contre le virus des oreillons pendant la grossesse est peu probable.

— Facteur de risque selon les définitions de Briggs (cf annexe) :

- . facteur X selon Briggs,
- . facteur C selon le fabricant.

Un seul cas avec des anomalies multiples a été associé avec l'inoculation du vaccin contre les oreillons (virus vivant) 2 à 4 jours postcoït (41).

Le virus ourlien atténué a pu être isolé dans les placenta chez 3 mères après leur vaccination (118), mais pas chez les foetus.

3. Conclusion

Le vaccin vivant atténué contre les oreillons est toujours associé à la rougeole et à la rubéole.

Il n'existe pas de données animales sur la tératogénèse.

Il n'existe pas, à ce jour, suffisamment de données cliniques pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vaccin en cas d'administration durant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation du vaccin contre les oreillons est déconseillée pendant la grossesse. Il faut noter qu'il n'y a pas d'indication à vacciner la femme enceinte.

■ Rubéole

1. Données expérimentales

~~Parmi la descendance~~ de lapines ayant reçu le vaccin contre la rubéole pendant la gestation, il a été observé des infections foetales mais il n'y a pas eu d'augmentation de la fréquence des malformations (36).

2. Données cliniques

Le vaccin antirubéoleux contient actuellement le virus vivant atténué de la rubéole issue de la souche RA27/3. Avant janvier 1979, d'autres souches vaccinales étaient utilisées (Cendehill, HPV-77, par exemple). Mais le vaccin utilisant la souche RA27/3 a montré la production d'une plus grande variété d'anticorps et une réponse immunologique qui ressemble plus à celle induite par l'infection elle-même.

2.1. Passage transplacentaire

Le passage transplacentaire du virus Cendehill a été montré (24, 40) et le virus a été isolé dans le fœtus même 94 jours après la vaccination.

2.2. Vaccination maternelle : effets chez le fœtus et le nouveau-né

— Teris {Banque de données - Micromedex (CD rom)} :

Risque tératogène : peu probable

Qualité et quantité des données : bonne

Commentaires : L'immunisation par le vaccin anti-rubéole pendant la grossesse a peu de probabilité d'entraîner un risque tératogène substantiel, mais les données sont insuffisantes pour conclure à l'absence de risque.

— Facteur de risque selon les définitions de Briggs (cf annexe) :

- . facteur X selon Briggs,
- . facteur C selon le fabricant.

2.3. Données concernant les Souches Cendehill et HPV-77

— **En 1969**, le CDC d'Atlanta a mis en place un registre des femmes vaccinées contre la rubéole 2 mois avant et trois mois après la conception.

— **En 1974**, la publication d'un cas d'infection foetale après vaccination de la mère 7 semaines avant la grossesse a conduit à élargir cette période à 12 semaines avant la conception.

— **Fin 1980**, une étude (90) recense 633 femmes avant reçu le vaccin contre la rubéole :

- . 538 ont reçu la souche Cendehill ou HPV-77,
- . 92 ont reçu la souche RA27/3,
- . et 3 ont reçu une souche non précisée.

- Pour la souche Cendehill, 149 femmes étaient non immunisées, 25 étaient déjà immunisées et dans 364 cas, le statut sérologique n'était pas connu. L'issue de grossesse a été connue dans 500 cas : 24 fausses-couches (FCS) ou mort-nés, 186 interruptions médicales de grossesse (IMG) et 290 grossesses d'issue normale (dont 94 femmes séronégatives avant la vaccination). Aucun des nouveau-nés n'a présenté d'anomalie compatible avec une rubéole congénitale. 8 enfants ont en revanche présenté des signes biologiques d'une infection foetale subclinique. 3 d'entre-eux étaient nés de mères non immunisées et ont eu un développement normal après un suivi de 2 ans dans un cas et de 5 ans dans les deux autres cas. Les 5 derniers étaient nés de mères dont le statut sérologique était inconnu avant vaccination et ont eu une évolution normale à un an de suivi.

- Pour la souche RA27/3, 92 femmes ont été vaccinées avant ou en début de grossesse. 25 étaient non immunisées,

10 déjà immunisées et 57 avaient une sérologie inconnue. 71 femmes, dont 17 des 25 non protégées ont donné naissance à des enfants normaux. Aucune infection foetale liée à la souche vaccinale n'a été mise en évidence par des tests sérologiques.

- *Au total*, 364 enfant sont nés normaux, dont 112 avaient des mères non immunisées au moment de la vaccination. Le risque maximum de malformation est estimé à 3.3 % ce qui est comparable au taux de 3 % rapporté dans la population générale et nettement inférieur au risque de rubéole congénitale liée au virus sauvage (20 %) (90).

— **Mère vaccinée au cours du premier trimestre de la grossesse** : 4 cas rapportés ont décrit des malformations après vaccination. Dans 2 cas, il y avait des anomalies oculaires (47, 106) et dans les 2 autres cas, il y avait des malformations multiples typiques d'une embryopathie rubéoleuse (12, 37).

— **Cas d'une femme non immunisée qui a reçu le vaccin contre la rubéole (HPV-77) à la 3^{ème} semaine de grossesse** (97). Une interruption thérapeutique de grossesse a été réalisée à 8 semaines et le virus atténué a été isolé du placenta.

— **9 femmes vaccinées avant ou pendant leur grossesse et dont l'état sérologique était inconnu** : deux cas de transmission transplacentaire du virus atténué HPV-77 ont été rapportés (68).

— **Administration du vaccin rubéoleux HPV-77 à 35 femmes devant pratiquer un avortement** (112). 24 d'entre elles étaient séronégatives et le virus rubéoleux a été retrouvé dans 6 cas au niveau du placenta et dans 1 cas au niveau du rein du fœtus (femme vaccinée au 45^{ème} jour de grossesse).

— **Série de 60 femmes (9 séronégatives et 51 sans précision sur leur statut sérologique pour la rubéole)** (40). Ces femmes ont reçu le vaccin vivant atténué Cendehill 90 jours avant ou après conception. Parmi les 9 femmes séronégatives, il y a eu 6 naissances normales, 2 FCS et 1 IMG. Le virus atténué a été détecté dans le produit d'avortement thérapeutique. Les issues de grossesses des 51 femmes de sérologie inconnue pour la rubéole se répartissent comme suit : 33 naissances normales, une paire de jumeaux, un décès postnatal à J5 dans la cadre d'une maladie des membranes hyalines, un enfant prématuré qui est décédé, un enfant présentant un souffle cardiaque, 1 FCS et 13 IMG. Dans un second cas, le virus a été isolé du produit de conception après IMG. Il s'agit ici probablement du virus sauvage, avec notion de contage avant la vaccination de la mère (infection rubéoleuse chez le père).

— **Enfants cliniquement normaux présentant des signes**

sérologiques d'infection rubéoleuse congénitale (Ig M anti-rubéole positives) après vaccination de leur mère en début de grossesse (entre la date de conception jusqu'à 14 semaines de grossesse). 4 cas ont été rapportés.

À partir des données bibliographiques et en estimant que 15 % des femmes pour lesquelles le statut sérologique est inconnu serait séronégatives, l'auteur calcule que dans 19,8 % des cas le virus serait isolé du produit de conception (61).

2.4. Données concernant les Souches RA27/3

Depuis janvier 1979, seule la souche vaccinale RA27/3 est disponible aux USA.

— **Entre janvier 1979 et décembre 1988, 683 femmes vaccinées ont été déclarées au CDC** (1989).

272 étaient séronégatives avant vaccination et l'issue de grossesse est connue dans 254 cas : 212 enfants normaux, 13 avortements spontanés ou mort-nés (FCS) et 31 avortements provoqués (IMG).

Ces femmes ont reçu en moyenne le vaccin 14 jours avant la conception.

Le terme moyen de naissance est $39,5 \pm 2$ SA et le poids moyen de naissance est 3384 ± 521 g. Pour les FCS, l'intervalle médian entre la vaccination et la conception est de -13 jours et 38 % ont été vaccinées pendant la période la plus à risque (-1 à +4 semaines autour de la conception). Aucun des 212 enfants ne présentaient d'anomalies du syndrome de rubéole congénitale. Deux enfants avaient un hypospade asymptomatique.

Une recherche sérologique a été effectuée chez 154 enfants et dans 3 cas des Ig M positives ont été mises en évidence au niveau du sang du cordon, suggérant une infection subclinique.

Parmi les autres femmes vaccinées, 379 avaient un statut sérologique inconnu et 32 étaient déjà immunisées. Inconnues dans 29 cas, les issues de grossesse ont été les suivantes : 350 enfants normaux (dont une paire de jumeaux), 9 avortements spontanés ou mort-nés (FCS), 24 avortements provoqués (IMG).

Le CDC a calculé un risque maximal théorique de syndrome de rubéole congénitale chez les femmes non immunisées de 1,7 % (quelle que soit la période de vaccination) et de 4,9 % (pour une vaccination pratiquée pendant la période à risque correspondant à -1 à +4 semaines autour de la conception), ce qui reste bien inférieur au risque lié au virus sauvage estimé à 20 % et relativement proche du risque malformatif observé dans la population générale (3 %). La grossesse reste donc une contre-indication à la vaccination contre la rubéole en raison d'un risque théorique vraisemblablement faible de syndrome de rubéole congénitale. Mais une vaccination contre la rubéole effectuée 3 mois avant ou après la conception ne constitue pas une indication systématique d'IMG, car le risque malformatif, s'il existe,

paraît faible (28, 29, 30).

— **Essais cliniques avec la souche RA27/3 chez des femmes enceintes de 3 à 8 semaines** (21).

7 femmes ont été immunisées (par voie intra-nasale ou sous-cutanée).

Leurs grossesses ont été interrompues entre 12 et 20 semaines. Deux autres femmes infectées par le virus sauvage ont subi une IMG à 12 et 14 semaines de grossesse. Le virus de la rubéole n'a pas été isolé dans le placenta ou des tissus foetaux. Dans un cas, l'examen en immunofluorescence du placenta a révélé des antigènes viraux au niveau du placenta comme dans les deux cas d'infection par le virus sauvage. Aucun anticorps contre la rubéole (Ig G ou Ig M) n'a été détecté dans les produits d'avortement chez les mères vaccinées, alors qu'ils ont été mis en évidence dans les deux cas d'infection par le virus sauvage.

— **Détection de l'antigène viral après passage simple d'un produit d'avortement sur culture de cellules Vero** (14)

Femme de 39 ans séronégative pour la rubéole et vaccinée avec la souche RA27/3 quinze jours après la conception.

Une interruption de grossesse avait été pratiquée à 11 semaines de grossesse.

— **Nouveau-nés normaux, nés de mères vaccinées accidentellement pendant la grossesse** : les quelques rapports publiés et la publication de plus de 600 cas indiquent que le risque est extrêmement faible voire inexistant (2, 17, 34, 61, 68, 81, 85, 116).

— **Dans un rapport rassemblant 119 expositions à la souche RA27/3 et 94 à la souche Cendehill ou HPV-77** (17), il n'a pas été trouvé d'anomalies compatibles avec un syndrome rubéoleux congénital parmi les 216 nouveau-nés.

2 enfants avaient un hypospadias glandulaire asymptomatique.

— **Vaccination dans les 3 mois qui ont immédiatement précédé ou suivi la conception** : parmi les nouveau-nés de 230 femmes immunisées par le vaccin antirubéoleux souche RA27/3 ou parmi les nouveau-nés de 94 femmes immunisées par la souche Cendehill ou HPV-77, il n'a pas été observé d'anomalies caractéristiques du syndrome rubéoleux congénital (17, 22, 28, 39, 30, 90, 91, 92).

De la même façon, dans 2 autres études (17, 22, 42, 107, 110), regroupant 144 et 42 nouveau-nés de mères exposées à la rubéole et ayant été immunisées par le vaccin à moins de 3 mois de la conception ou durant la grossesse, aucun cas de syndrome rubéoleux congénital n'a été observé.

Dans une étude (107), sur 54 femmes qui ont débuté leur grossesse dans les 3 mois suivant la vaccination contre la rubéole, ou qui ont reçu le vaccin durant leur grossesse, 51 nouveau-nés sont nés vivants. Aucun signe de syndrome rubéoleux congénital n'a été observé chez ces enfants.

— **La seconde conférence sur la stratégie de vaccination** a rapporté que l'expérience portait maintenant sur plus de 300 femmes connues pour être exposées à la rubéole, qui ont été vaccinées durant les 3 mois avant la conception ou peu après, et qui ont mené leur grossesse à terme sans problème.

Ces données suggèrent que la vaccination contre la rubéole au cours de la grossesse ne doit pas nécessairement être considérée comme une raison pour interrompre la grossesse (29, 116).

Un rapport a décrit l'expérience des CDC aux USA concernant la vaccination contre la rubéole durant la grossesse chez 1176 femmes qui ont été vaccinées 3 mois avant ou après la conception entre 1971 et 1986. Sur les 560 femmes, qui ont reçu la souche vaccinale RA27/3 et dont la grossesse a été suivie, chacun des 522 nouveau-nés vivants était exempt d'anomalie suggérant un syndrome rubéoleux congénital.

The Advisory Committee on Immunization Practices continue de considérer la grossesse comme une contre-indication à la vaccination antirubéoleuse, mais ils réaffirment qu'une vaccination par inadvertance d'une femme enceinte ne doit pas conduire nécessairement à un avortement thérapeutique (5).

— **Sur 455 cas identifiés ou probables de syndrome rubéoleux congénital** rapportés dans le Congenital Rubella Syndrome register et le Birth Defects Monitoring Program aux USA en 1981, seulement 4 nouveau-nés étaient nés de mères vaccinées durant le premier trimestre de la grossesse.

Dans chaque cas, les données clinique, épidémiologique et biologique ont suggéré que le virus sauvage de la rubéole était la cause probable de l'affection (53).

— **Sur 144 nouveau-nés dont les mères exposées à la rubéole** ont été vaccinées par la souche RA27/3 durant les 3 mois avant ou après la conception, aucune anomalie et aucun cas de syndrome rubéoleux congénital n'ont été rapportés (92). Le risque théorique maximal a été estimé à 2,6 %.

— **Chez 172 enfants de mères vaccinées par inadvertance**, juste avant ou après la conception, aucune preuve sérologique ou clinique d'infection par le virus de la rubéole n'a été observée. Il y avait parmi eux 38 enfants de mères connues pour avoir été exposées à la rubéole et 12 femmes susceptibles d'avoir été exposées à la rubéole au moment de la vaccination (81).

— **Chez 103 nouveau-nés de mères vaccinées juste avant ou après la conception**, aucune preuve sérologique, ni virologique, ni clinique d'infection congénitale par la rubéole n'a été observée (1).

— ~~**Chez 27 femmes vaccinées pendant les 3 mois avant ou après la conception**~~, 10 grossesses ont été interrompues. Sur les 17 enfants nés à terme, tous étaient normaux à

la naissance et après (54).

3. Conclusion

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. À ce jour, l'analyse des grossesses exposées au vaccin anti-rubéoleux n'a révélé aucun effet malformatif ou fœto-toxique malgré le passage transplacentaire de la souche vaccinale. En conséquence, par mesure de précaution, il est recommandé de s'assurer que la patiente n'est pas enceinte au moment de la vaccination et de lui conseiller de ne pas débiter une grossesse dans les 2 mois qui suivent l'injection.

Une vaccination réalisée par mégarde au cours d'une grossesse méconnue ne justifie pas de conseiller une interruption.

Selon le RCP, la vaccination rubéoleuse des femmes en période post-pubertaire ne pourra être réalisée que si la femme n'est pas enceinte au moment de l'injection ni dans les deux mois qui suivent la vaccination. Toutefois, aucun effet tératogène n'ayant été observé chez les nouveau-nés issus de mères vaccinées par mégarde pendant la grossesse, une vaccination rubéoleuse faite au cours d'une grossesse méconnue ne justifie pas de conseiller une interruption de grossesse.

■ Rougeole + oreillons + rubéole

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vaccin contre la rougeole ou les oreillons lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

À ce jour, l'analyse des grossesses exposées au vaccins anti-rubéoleux n'a révélé aucun effet malformatif ou fœto-toxique malgré le passage transplacentaire de la souche vaccinale.

En conséquence, l'utilisation de ce vaccin est déconseillée pendant la grossesse. La vaccination par mégarde d'une femme enceinte ne constitue pas un argument pour conseiller une interruption de la grossesse.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

1. Indications

ROR VAX® et PRIORIX® sont indiqués dans la prévention

~~conjointe de la rougeole, des oreillons et de la rubéole.~~

2. Posologie

Se reporter au calendrier vaccinal

3. Voie d'administration

La voie sous-cutanée est la seule préconisée. Concernant ~~uniquement~~ la rougeole, la vaccination par aérosol ~~semble~~ ~~rait~~ être plus efficace que par injection sous-cutanée mais cette voie qui est intéressante d'un point de vue pratique n'est pas encore préconisée (38).

4. Interactions médicamenteuses

- Une négativation des tests tuberculiques peut s'observer après la vaccination.

- L'association avec les immunodépresseurs est à prendre en compte, qu'il s'agisse de la ciclosporine, des cytostatiques, des globulines anti-lymphocytaires, des glucocorticoïdes ~~par voie générale~~ ou locale, du tétracosactide. ~~Il y a un~~ risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

5. Contre-indications

- Infection fébrile sévère.

- Allergie connue à la néomycine ou à tout autre constituant du vaccin.

- Allergie vraie aux protéines de l'œuf (réaction anaphylactique après ingestion d'œufs). Chez les sujets allergiques aux protéines d'œuf, l'Académie Américaine des Pédiatres recommande de pratiquer une série de 3 tests cutanés avant la vaccination ROR proprement dite afin de déterminer la sensibilité au vaccin (prick- test avec dilution du vaccin au 1/10^{ème} puis administration intradermique de dilutions au 1/100^{ème} et 1/10^{ème} si les résultats du prick- test sont négatifs) (3, 70).

- Déficits immunitaires congénitaux ou acquis. Dans le cas des enfants nés de mères VIH séropositives, il faut attendre ~~pour~~ savoir si l'enfant a été ou non infecté. S'il n'est pas infecté, le calendrier vaccinal peut être normalement appliqué. En revanche si l'infection a été transmise à l'enfant, il faut se référer à l'avis d'une équipe pédiatrique spécialisée.

6. Mises en garde et précautions d'emploi

Comme pour toute vaccination, éviter l'injection en cas de fièvre ou d'infection aiguë.

7. Grossesse et allaitement

Aucune étude n'a été réalisée chez la femme enceinte ou allaitante. La vaccination rubéolique des femmes en période post-pubère ne pourra être réalisée que si la femme n'est pas enceinte au moment de l'injection, ni dans les deux mois qui suivent la vaccination (49).

CONCLUSION

L'éradication de la rougeole en Suède et en Finlande, ou des oreillons aux Etats-Unis, sont le résultat d'une volonté affirmée des autorités sanitaires.

En France, cette volonté est soulignée par le remboursement total de la vaccination et l'instauration d'un schéma vaccinal en deux doses par enfant avant l'âge de 6 ans afin de rattraper un éventuel échec primaire et par l'administration d'une dose de vaccin triple vers 11-13 ans chez l'enfant non vacciné (BEH22/99).

La couverture vaccinale ne pourra augmenter que suite à l'implication de tous les acteurs de santé, condition *sine qua non* pour espérer l'éradication de ces 3 maladies en France d'ici quelques années.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - Ajjan N. Les vaccins contre la rubéole sont-ils tératogènes ? *Pediatr* 1973 ; **9** : 299.
- 2 - Allan BC. Pregnancy complicated by accidental rubella vaccination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1973 ; **13** : 72-6.
- 3 - American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book). Elk Grove Village, Ill : American Academy of Pediatrics Publications, 1998.
- 4 - Anders JF, Jacobson RM, Poland GA, Jacobsen SJ, Wollan PC. Secondary failure rates of measles vaccines: a meta-analysis of published studies. *Pediatr Infect Dis J* 1995 ; **15** : 62-6.
- 5 - Anonyme. Rubella vaccination during pregnancy - United States, 1971-1986. *J Am Med Ass* 1987 ; **258** : 753.
- 6 - Anonyme. *BEH* n°39/89 : 161.
- 7 - Anonyme. Mumps. United States, 1985 - 1988. *MMWR* 1989 ; **38** (7) : 101-5.

8 - Anonyme. ROR Complications et données épidémiologiques. *Lett Sci Vaccination*, 1995 N°1.

9 - Anonyme. In "Principes de Médecine Interne" TR Harrison. Ed Médecine Sciences Flammarion 1993 : 547.

10 - Anonyme. In "Principes de Médecine Interne" TR Harrison. Ed Médecine Sciences Flammarion 1993 : 2036.

11 - Antona D, Verpillat P, Rebière I et al. Mise en place d'une surveillance exhaustive des cas résiduels de rougeole en France. *BEH* 1996 ; **37** : 163-7.

12 - Archer KA. An embryo with developmental abnormalities in association with multiple maternal factors. *Teratology* 1975 ; **11** : 13A.

13 - Avis du conseil supérieur d'hygiène publique, de France (section des maladies transmissibles) du 16 avril 1999. *BEH* 1999 ; **22** : 87-9.

14 - Banatvala JE. Transmission of RA27/3 rubella vaccine strain to products of conception. *Lancet* 1981, **1** : 392.

15 - Baron S, Fiard S, Pulvenis D et al. Investigation d'une épidémie de rougeole en Indre et Loire. *BEH* 1995 ; **34** : 153-5.

16 - Baron S, Guibert M, Soltysiak M et al. Une épidémie d'oreillons à Millau (Aveyron) : estimation de l'efficacité vaccinale de la souche Urabe. *BEH* 1995 ; **39** : 177-8.

17 - Bart SW, Stetler HC et al. Fetal risk associated with rubella vaccine : an update. *Rev Infect Dis* 1985, **7** (3) : 95-102.

18 - Bégué P. La rougeole et sa prévention. Édition Phase 5 1999 ; 1-68.

19 - Bégué P. Réponse immunitaire aux différents vaccins. *Vaccine* ; 183s-187s.

20 - Bégué P. Un programme de vaccination anti-rougeole, oreillons et rubéole peut-il éradiquer ces maladies ? *Concours Méd* 1995 ; **117** : 703-5.

21 - Bernstein DI. Fetomaternal aspects of immunization with RA27/3 live attenuated rubella virus vaccine during pregnancy. *J Pediatr* 1980 ; **97** : 467-470.

22 - Best JM. Rubella vaccines : past, present and future. *Epidemiol Infect* 1991, **170** : 17-30.

23 - Biron G, Galy C, Defayolle M. Vaccination associée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole: étude de tolérance clinique. *Immunol Méd* 1988 ; **5** (1) : 33-8.

24 - Bolognese RJ, Corson SL, Fuccillo DA et al. Evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973 ; **117** : 939-41.

25 - Borderon JC, Barthez MA. Rougeole. *Encycl Med Chir, Pédiatrie* 4-290-A10, Maladies infectieuses 8-050-G-10 1995 ; 1-17.

- 26 - Bouvet E. Rougeole, rubéole et oreillons : données épidémiologiques mondiales et prophylaxie. *Immunol Méd* 1986 ; **14** : 12-8.
- 27 - Calendrier vaccinal 1996-1997. *BEH* 1996 ; **35** : 151-2.
- 28 - Calvet C, Rebière I, Dubois F, Vol S, Tichet J. Couverture vaccinale et séroprotection vis à vis de la rubéole chez les élèves de 6ème d'Indre et Loire, année scolaire 1993-1994. *BEH* 1996 ; **13** : 61-3.
- 29 - Centers for Disease Control, US. Dept of Health and Human Services : Rubella vaccination during pregnancy - United States, 1971-1982. *MMWR* 1983 ; **32** : 429-32.
- 30 - Centers for Disease Control, US. Dept of Health and Human Services : Rubella vaccination during pregnancy - United States, 1971-1986. *MMWR* 1987 ; **36** : 457.
- 31 - Centers for Disease Control, US. Dept of Health and Human Services : Rubella vaccination during pregnancy - United States, 1971-1988. *MMWR* 1989 ; **38** (17) : 289-93.
- 32 - Cerase V, Rebière I. La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France en 1996 : les données du réseau Renarub. *BEH* 1998 ; **34** : 145-7.
- 33 - Chauvin P, Valleron AJ. Persistence of susceptibility to measles in France despite routine immunization: a cohort analysis. *Am J Public Health* 1999 ; **89** : 79-81.
- 34 - Chin J. Avoidance of rubella immunization of women during or shortly before pregnancy. *JAMA* 1971 ; **215** : 632-4.
- 35 - Clerc M. Étude clinique du vaccin ROR triple associé à virus vivant atténué contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. *Immunol Méd* 1986 ; **15** : 16-8.
- 36 - Cohen SM, Collins DN, Ward G, Deibel RL. Transplacental transmission of rubella virus infection in rabbits. *Appl Microbiol* 1971 ; **21** : 76-8.
- 37 - Colombo ML et al. Rubella embryopathy caused by vaccination. A clinical case with unusual characteristics. *Minerva Pediatr* 1976 ; **28** : 2429-36.
- 38 - Dilraj A et al. *Lancet* 2000 ; **355** : 798-803.
- 39 - Ebbin AJ et al. Rubella vaccine and pregnancy (letter). *Lancet* 1972, **2** : 481.
- 40 - Ebbin AJ, Wilson MG, Chandor SB, Wehrle PF. Inadvertent rubella vaccination in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973 ; **117** : 505-12.
- 41 - Emanuel I. Congenital abnormalities after mumps vaccination in pregnancy. *Lancet* 1971, **2** : 156-7.
- 42 - Enders G. Rubella antibody in vaccinated and nonvaccinated women and results of vaccination during pregnancy. *Rev Infect Dis* 1985 ; **7** (suppl 1) : S103-S107.
- 43 - Fahlgren K. Two doses of MMR vaccine-sufficient to eradicate measles, mumps and rubella? *Scand J Soc Med* 1988 ; **16** : 129-35.
- 44 - Farrington P, Pugh S, Colville A et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet* 1995 ; **345** : 567-9.
- 45 - Feldman S, Andrew M, Gilbert J, Bracken B, Thompson E. Measles immunization of 2-year-olds in a rural southern state. *JAMA* 1994 ; **271** (18) : 1417-20.
- 46 - Flahaut A, Chauvin P, Massari V et al. Epidémiologie des maladies transmissibles en médecine libérale – Bilan du réseau "Sentinelles" en 1995. *BEH* 1995 ; **33** : 143-5.
- 47 - Fleet WF, Benz EW, Karzon DT, Lefkowitz LB, Herrmann HL. Fetal consequences of maternal rubella immunization. *JAMA* 1974 ; **227** : 621-7.
- 48 - Fleet WF et al. Gestational exposure to rubella vaccine. A population surveillance study. *Am J Epidemiol* 1975, **101** : 220-230.
- 49 - Fleury HJA. Le virus de la rubéole. Ed Masson 1993 ; **6** : 119-121.
- 50 - Fleury HJA. Les Paramyxoviridae. Ed Masson 1993 ; **II** (2) : 89-97.
- 51 - Floret D. Les vaccinations qui interrogent : question à un spécialiste. *Arch Pediatr* 1998 ; **5** : 338-9.
- 52 - Fourquet F, Rebière I. Infections rubéoleuses confirmées au laboratoire chez la femme enceinte et le nouveau-né - année 1994. *BEH* 1996 ; **43** : 187-9.
- 53 - Fox JP. Rubella vaccine in postpubertal women. *J Am Med Ass* 1976 ; **236** : 837.
- 54 - Fox JP. Fetal perspective of rubella vaccine efficacy and safety. *J Am Med Assoc* 1981 ; **246** : 1444
- 55 - Gaudelus J. Vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. *MT Pédiatrie* 1999 ; **2** (4) : 273-9.
- 56 - Goulet V, Le Laidier S, Rebière I. Evaluation en milieu scolaire de la couverture vaccinale rougeole-oreillons-rubéole d'enfants de 6 ans nés en 1981. *BEH* 1988 ; **28** : 109-11.
- 57 - Granjard P. La vaccination associée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. *Le Pédiatre* 1986 ; **XXII** (99) : 297-302.
- 58 - Guérin N, Lévy-Bruhl D. Vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole en France ; Pourquoi une deuxième dose. *Concours Méd* 1997 ; **119** (33) : 2479-82.
- 59 - Guignon N. Evaluation de la couverture vaccinale rougeole-oreillons-rubéole à 6 ans pour les enfants nés en 1987 (enquête en milieu scolaire). *BEH* 1996 ; **4** : 13-4.
- 60 - Guignon N. Evaluation de la couverture vaccinale rougeole-oreillons-rubéole à 6 ans pour les enfants nés en 1987. *J Pediatr Pueric* 1996 ; **9** (4) : 251-3.
- 61 - Hayden GF, Herrmann KL, Buimovioci-Klein E et al.

- Subclinical congenital rubella infection associated with maternal rubella vaccination in early pregnancy. *J Pediatr* 1980 ; **96** : 869-72.
- 62 - Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, Publishing Sciences Group, 1977.
- 63 - Hirman A.R. World Eradication of Measles. *Rev Infect Dis* 1982 ; **4** (5) : 933-9.
- 64 - Huraux JM, Nicolas JC, Gut H. *Virologie 1985 Med Sciences Flammarion*. 19 : 210-23.
- 65 - Isaacs D, Menser M. Measles, mumps, rubella, and varicella. *Lancet* 1990; 335: 1384-1387.
- 66 - Krober MS, Stracener CE, Bass JW. Decreased measles antibody response after measles-mumps-rubella vaccine in infants with colds. *JAMA* 1991; **265** (16) : 2095-6.
- 67 - Lambert L, Boenisch M et les médecins généralistes du GLAM. La vaccination par le ROR en Lorraine. *BEH* 1997 ; **4** : 16-7.
- 68 - Larson HE Inadvertent rubella virus vaccination during pregnancy. *N Engl J Med* 1971, 284 : 870-873.
- 69 - Laurichesse H, Labbe A, Lafeuille H, Rey M. Rubéole, *Encycl Méd Chir (Elsevier,Paris), Pédiatrie*, 4-290-A-20. *Maladies infectieuses*, 8-050-H10,1996,9p.
- 70 - Lavi S, Zimmerman B, Koren G, Gold R. Administration of measles, mumps and rubella virus vaccine (live) to egg-allergic children. *JAMA* 1990 ; **263** (2) : 269-71.
- 71 - Lerman SJ, Bollinger M, Brunken JM. Clinical and serologic evaluation of measles, mumps and rubella virus vaccines, singly and in combination. *Pediatrics* 1981 ; **68** (1) : 18-22.
- 72 - Lévy-Bruhl D, Maccario J, Richardson S, Guérin N. Modélisation de la rougeole en France et conséquences pour l'âge d'administration de la seconde vaccination rougeole-oreillons-rubéole. *BEH* 1997 ; **29** : 133-5.
- 73 - Levy-Bruhl D, Pebody R, Velhuijzen I, Valenciano M, Osborne K. Réseau européen de surveillance séro-épidémiologique ESEN : une comparaison des programmes de vaccination ROR. *BEH* 1999 ; **3** : 9-11.
- 74 - Li J, Taylor B. Factors affecting uptake of measles, mumps and rubella immunization. *BMJ* 1993 ; **307** : 168-71.
- 75 - Malengreau M. Résurgences infectieuses postvaccinales de la rougeole, de la rubéole et des oreillons. Faut-il revacciner les adolescents ? *Pédiatrie* 1992 ; **47** (9) : 597-601.
- 76 - Markowitz LE, Orenstein WA. Measles vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1990 ; **37** : 603-25.
- 77 - Markowitz LE, Preblud SR, Fine PEM, Orenstein WA. Duration of live measles vaccine-induced immunity. *Pediatr Infect Dis J* 1990 ; **9** : 101-10.
- 78 - Migliani R, Renaudat-Olivaud A, Barneche JP. Epidémie de rubéole en 1996 dans un centre d'instruction militaire dans le centre de la France. *BEH* 1996 ; **28** : 124-5.
- 79 - Miller E, Goldacre M, Pugh S et al. Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children. *Lancet* 1993 ; **341** : 979-82.
- 80 - Miller E. Rubella re-infection. *Arch Dis Child* 1990 ; **65** : 820-1.
- 81 - Modlin JF. Risk of congenital abnormality after inadvertent rubella vaccination of pregnant women. *N Engl J Med* 1976 ; **294** : 972-4.
- 82 - Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE et al. Outcome of pregnancy after maternal re-infection with rubella. *CDR* 1991; **1** (R6) : R57-59.
- 83 - Morris K, Rylance G. Guillain-Barré syndrome after measles, mumps, and rubella vaccine. *Lancet* 1994 ; **343** : 60.
- 84 - Nates SV, Giordano MO, Medeot SI et al. Loss of maternally derived measles immunity in Argentinean infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; **7** : 313-6.
- 85 - Page W. Sulla sperimentazione clinica con il vacin della rosalia vivente attenuato ceppo Cendehill. *Minerva Med* 1970 ; **61** (suppl 30) : 1606-12.
- 86 - Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles –mumps-rubella vaccine: a double blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet* 1986 ; 939-42.
- 87 - Peltola H. Infectious disease, mumps vaccination and meningitis: commentary. *Lancet* 1993 ; **341** : 994-5.
- 88 - Peltola H, Heinonen OP, Valle M et al. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two dose vaccination program. *N Engl J Med* 1994 ; **331** : 1397-402.
- 89 - Phillips CA. Intrauterine rubella infection following immunization with rubella vaccine. *JAMA* 1970 ; **213** : 624-5.
- 90 - Preblud SR, Stetler HC, Frank JA et al. Fetal risk associated with rubella vaccine. *JAMA* 1981, **246** : 1413-7.
- 91 - Preblud SR. Some current issues relating to rubella vaccine. *JAMA* 1985a ; **254** : 253-256.
- 92 - Preblud SR. Fetal risk associated with rubella vaccine : implications for vaccination of susceptible women. *Obstet Gynecol* 1985b ; **66** : 121.
- 93 - Ray C. Rubéole. George . In "Principes de Médecine Interne" TR Harrison. Ed Médecine Sciences Flammarion 1993 : 707-709.
- 94 - Ray CG. Rougeole. In "Principes de Médecine Interne" TR Harrison. Ed Médecine Sciences Flammarion 1993 **1** (146) : 705-7.

- 95 - Ray CG. Oreillons. In "Principes de Médecine Interne" TR Harrison. Ed Médecine Sciences Flammarion 1993 **1** (146) : 717-20.
- 96 - Rebière I, Lévy-Bruhl D, Goulet V, Guérin N. Estimation de l'efficacité de la vaccination antirougeoleuse à partir de l'enquête nationale d'évaluation de la couverture vaccinale menée en 1989, en milieu scolaire. BEH 1990 ; **38** : 165.
- 97 - Rebière I, Mamet JP, Cahen D, Le Laidier S, Goulet V. Evaluation en milieu scolaire de la couverture vaccinale rougeole-rubéole-oreillons des enfants de 6 ans nés en 1983. BEH 1990 ; **32** : 137-9.
- 98 - Rebière I, Goulet V. Infections rubéoleuses confirmées au laboratoire chez la femme enceinte et le nouveau-né en France (1990). BEH 1992 ; **23** : 101-5.
- 99 - Rey M, Beytout J. La rougeole, la rubéole et les oreillons à l'ère des vaccinations. Méd Mal Infect 1987 ; **(11bis)** : 657-63.
- 100 - Robain M, Rebière I. Infection rubéoleuses confirmées au laboratoire chez la femme enceinte et le nouveau-né - année 1993. BEH 1995 ; **4** : 13-7.
- 101 - Roberts RJ, Sandifer QD, Evans MR, Nolan Farrell MZ, Davis PM. Reasons for non uptake of measles, mumps and rubella catch up immunization in a measles epidemic and side effects of the vaccine. BMJ 1995 ; **310** : 1629-32.
- 102 - Roure C. Le point sur la rougeole, la rubéole, les oreillons en France. BEH 1989 ; **50** : 210-1.
- 103 - Roussey M, Senecal J, Bentejac MC, Xueref C. La vaccination triple ROR. Immunologie Médicale 1986 ; **15** : 9-15.
- 104 - Senaneuch Dumont C. La rougeole. Pédiatrie. Ed David M, Floret D, Frederich A. SIMEP 1985 ; **9** : 1112-5.
- 105 - Senterre J. Un nouveau vaccin rougeole, rubéole, oreillons (Priorix®). Pharma-Clinics 1999.
- 106 - Severn CB. Histological indications of the effect of rubella on human embryos and fetuses. Teratology 1971 ; **4** : 241.
- 107 - Sheppard S, Smithells RW, Dickson A, Holzel H. Rubella vaccination and pregnancy : preliminary report of a national survey. Br Med J 1986 ; **292** : 727.
- 108 - Stratton KR, Johnson-Howe C, Johnston RB. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. JAMA 1994 ; **271** (20) : 1602-5.
- 109 - Thiem T, Piacentini S, Davidson S, Steigart K. Determination of measles, mumps and rubella immunization status using oral fluid samples. JAMA 1994 ; **272** (3) : 219-21.
- 110 - Tookey PA, Jones G, Miller BHR, Peckham CS. Rubella vaccination in pregnancy. CDR Rev 1991 ; **1** (8) : R86-R88.
- 111 - Usonis V, Bakasenas V, Kaufhold A, Chitour K, Clemens R. Reactogenicity and immunogenicity of a new live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine in healthy children. Pediatr Infect Dis J 1999 ; **18** : 42-8.
- 112 - Vaheri A. Isolation of attenuated rubella-vaccine virus from human products of conception. N Engl J Med 1972 ; **286** : 1071-4
- 113 - Van Loon FP, Holmes SJ, Sirotkin BI et al. Mumps surveillance-United States 1988-1993. MMWR 1995 ; **44** : 1-14.
- 114 - Weibel RE, Buynac EB, Mc Lean A. Persistence of antibody after administration of monovalent and combined live measles, mumps and rubella vaccines. Pediatrics 1978 ; **61** (1) : 5-11.
- 115 - Weibel RE, Carlson AJ, Vollarejos VM, Buynak EB, McLean AA, Hilleman MR. Clinical and laboratory studies of combined live measles, mumps and rubella vaccines using the RA 27/3 rubella virus (40979). Proc Soc Exp Biol Med 1980 ; **165** : 323-6.
- 116 - World Health Organization (1986). Immunization Policies in Europe : Report on a WHO Meeting. Karlovy, Vary ; Czechoslovakia, 1984. Unedited Document, ICP/EPI 001 m101, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen.
- 117 - Wyll SA, Hermann KL. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women. fetal risk in 215 cases. JAMA 1973 ; **225** : 1472-6.
- 118 - Yamauchi T et al. Transmission of live, attenuated mumps virus to the human placenta. N Engl J Med 1984 ; **290** : 710-2.
- 119 - Documents des Laboratoires Smithkline Beecham et Pasteur Mérieux.
- 120 - Banque de données - Micromedex (CD rom).
- 121 - Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation; fourth edition. Williams and Wilkins.
- 122 - Réseau RENAROU. Les complications encéphaliques de la rougeole en France en 1996. BEH n° spécial fév 1998 ; 34-5.

Annexe

Médicaments et grossesse Facteurs de risque selon Briggs (121)

- Catégorie A :

Des études contrôlées chez la femme manquent pour démontrer un risque pour le fœtus au premier trimestre (et il n'a pas été mis en évidence de risque au cours des autres trimestres), et la probabilité de dommages fœtaux apparaît faible.

- Catégorie B :

Ou les études de reproduction chez l'animal n'ont pas démontré de risque fœtal et il n'y a pas d'études contrôlées chez la femme, ou les études de reproduction chez l'animal ont montré un effet indésirable (autre que la baisse de la fertilité) non confirmé par des études contrôlées chez la femme au premier trimestre (et il n'a pas été mis en évidence de risque au cours des autres trimestres).

- Catégorie C :

Ou les études de reproduction chez l'animal ont révélé des effets nocifs sur le fœtus (tératogénicité, embryotoxicité ou autre) et il n'y a pas d'études contrôlées chez la femme, ou les études chez la femme ou l'animal ne sont pas validées. Les médicaments peuvent être donnés seulement si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

- Catégorie D :

Le risque fœtal du médicament chez l'Homme est établi mais le rapport bénéfice-risque semble acceptable (par exemple, si le médicament est indispensable en cas de menace vitale ou en cas de maladie grave pour laquelle les autres médicaments appropriés ne peuvent pas être utilisés ou sont inefficaces).

- Catégorie X :

Les études chez l'animal ou l'Homme ont démontré l'existence d'anomalies fœtales ou le risque fœtal est prouvé par l'expérience clinique, ou les deux, et le rapport bénéfice-risque chez la femme enceinte est négatif. Le médicament est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de l'être.

Abstract**VACCINES AGAINST MEASLES, MUMPS AND RUBELLA**

Measles virus, mumps virus and rubella virus are responsible for epidemic diseases, especially in children.

The consequences could be severe.

Man is the only definitive host of these virus. The measles virus is transmitted by respiratory droplets ; its contagiousity is high. The mumps virus is transmitted by the same way and is moreover present in the urine. The rubella virus is transmitted by the respiratory or the transplacental route ; its contagiousity is low.

The measles development includes three phases : a silent incubation, an invasion stage (catarrhal stage) and an eruptive stage. It is generally a benign disease but it can lead in some cases to several complications (bacterial super infections, neurological complications). Its diagnosis is based on clinical aspects and sometimes on a bacterial evidence in the nasopharyngeal secretions.

The mumps clinical signs vary from the influenza-like syndrome to the meningeal signs ; the parotiditis and especially the orchitis are the most severe complications. The clinical diagnosis is generally sufficient and the biological confirmation is necessary for the severe and/or the non typical forms.

The rubella is a child benign disease but can be very severe in pregnant woman because of the embryopathy and foetopathy risks.

The WHO vaccinal strategy aims at the progressive eradication of these three diseases. The French vaccination schedule includes a first vaccination from 12 months old, then a second vaccination between 3 and 6 years and a making up between 11 and 13 years old for all the children who have not been vaccinated yet.

Moreover the women of child-bearing age have to be vaccinated against rubella.

Two vaccines are available in France the ROR VAX® from Pasteur Mérieux MSD laboratories and the PRIORIX® from SmithKline Beecham laboratories.

Both are prepared from attenuated live virus according to the european pharmacopea.

Six weeks after the vaccination, the ROR VAX® immunogenicity and the one of the monovalent vaccines are the same.

The seroconversion level and the antibodies concentrations are also the same with the two vaccines.

Side effects are comparable.

The rubella vaccination is inadvisable during pregnancy. An inadvertent rubella vaccination of a pregnant woman is not a sufficient argument to advise an elective abortion.

Key words : antibody, immunogenicity, measles virus, mumps virus, pregnancy, rubella virus, seroconversion, vaccines, virus.