



## Contents

- 301 Rubella vaccines: WHO position paper

## Sommaire

- 301 Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins antirubéoleux

## Rubella vaccines: WHO position paper

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers have been reviewed by external experts and WHO staff, and since 2006 they have been reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization.<sup>1</sup> The position papers are designed to be used mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media and the public.

This document replaces the first rubella vaccine position paper published in the *Weekly Epidemiological Record* in May 2000.<sup>2</sup> It incorporates the most recent developments in the field of rubella vaccines, in order to provide updated guidance on the introduction and use of rubella-containing vaccines in national immunization schedules.

Recommendations on the use of rubella vaccines were discussed by SAGE at its meeting in April 2011. Evidence presented at the meeting can be accessed at <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

## Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins antirubéoleux

Conformément à son mandat qui est de fournir des recommandations aux États Membres sur les questions de politique de santé, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales utilisés contre des maladies qui ont des conséquences sur la santé publique internationale. Ces notes portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle; elles résument les informations générales essentielles dont on dispose sur les maladies et les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces derniers dans le monde.

Ces notes ont été examinées par des spécialistes extérieurs et par le personnel de l'OMS et, depuis 2006, sont examinées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) de l'OMS sur la vaccination.<sup>1</sup> Ces notes de synthèse sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, le monde médical, les médias scientifiques et le grand public.

Le présent document remplace la première note de synthèse sur les vaccins antirubéoleux publiée dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*<sup>2</sup> en mai 2000. Il incorpore les avancées les plus récentes dans le domaine afin d'offrir des informations mises à jour quant à l'introduction et l'utilisation des vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux dans les calendriers nationaux de vaccination.

Les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins antirubéoleux ont été examinées par le SAGE lors de sa réunion d'avril 2011. Les données présentées lors de cette réunion peuvent être consultées à l'adresse suivante: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

07.2011  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

<sup>1</sup> For additional information, see <http://www.who.int/immunization/sage/en/>.

<sup>2</sup> See No. 20, 2000, pp. 161–169.

<sup>1</sup> Pour de plus amples informations, consulter : <http://www.who.int/immunization/sage/fr/index.html>.

<sup>2</sup> Voir N° 20, 2000, pp. 161–169.

In this paper, footnotes provide some key references; a more extensive list of references can be found at <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>. Grading tables that assess the quality of scientific evidence for key conclusions are also available through this link, and are referenced in the position paper.

## Background

### Epidemiology

Rubella is an acute, usually mild viral disease traditionally affecting susceptible children and young adults worldwide. Its public health importance is due mainly to the teratogenic potential of the virus (see below). Through implementation of rubella vaccination strategies the incidence of rubella has been substantially reduced in many countries, and endemic transmission of rubella virus in the WHO Region of the Americas has been interrupted since 2009.

Rubella usually occurs in a seasonal pattern, with epidemics every 5–9 years. However, the extent and periodicity of rubella epidemics is highly variable in both industrialized and developing countries.

Rubella infection occurring just before conception and during early pregnancy may result in miscarriage, fetal death, or congenital defects known as congenital rubella syndrome (CRS).<sup>3,4</sup> The highest risk of CRS is found in countries with high rates of susceptibility to rubella among women of childbearing age. These rates may vary considerably among and within countries, mainly reflecting epidemiological and socioeconomic differences, and urban versus rural settings. Before the introduction of rubella vaccine, the incidence of CRS varied from 0.1–0.2/1000 live births during endemic periods, and from 0.8–4/1000 live births during rubella epidemics.<sup>5, 6, 7, 8</sup>

Large epidemics can lead to high levels of morbidity. The rubella epidemic that occurred in the United States during 1964–1965 resulted in an estimated 12.5 million cases of rubella, including >2000 cases of encephalitis, >11 250 cases of fetal wastage, >20 000 cases of CRS, >8000 cases of deafness, 3580 deaf-blind children and 1800 children with mental retardation.<sup>9</sup>

Estimates suggest that the burden of CRS in regions that had not introduced rubella-containing vaccines (RCVs)

Dans cet article, les notes de bas de page renvoient à un certain nombre de références bibliographiques importantes; une liste bibliographique plus complète peut être consultée à l'adresse suivante: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>. Des tableaux de notation permettant d'évaluer la qualité des données scientifiques ayant mené à des conclusions importantes sont également disponibles via ce lien et sont référencés dans la note de synthèse.

## Considérations générales

### Épidémiologie

La rubéole est une maladie virale aiguë, en général bénigne, qui touche traditionnellement les enfants et jeunes adultes sensibles partout dans le monde. Son importance en santé publique est principalement due au potentiel tératogène du virus (voir ci dessous). Grâce à la mise en œuvre de stratégies de vaccination antirubéoleuse, l'incidence de cette maladie a nettement diminué dans de nombreux pays et la transmission endémique du virus rubéoleux dans la Région OMS des Amériques a été interrompue depuis 2009.

La rubéole a en général un mode de survenue saisonnier, avec des épidémies tous les 5 à 9 ans. Cependant, l'étendue et la périodicité de ces épidémies sont très variables, dans les pays industrialisés comme dans les pays en développement.

Une infection rubéoleuse survenant juste avant la conception et au tout début de la grossesse peut entraîner une fausse couche, une mort fœtale ou des malformations congénitales connues sous le nom de syndrome de rubéole congénitale (SRC).<sup>3,4</sup> On rencontre le risque le plus élevé de SRC dans les pays où les femmes en âge de procréer montrent des taux élevés de sensibilité à la rubéole. Ces taux peuvent montrer des variations considérables au sein d'un même pays et d'un pays à l'autre, reflétant principalement des différences épidémiologiques et socio-économiques et opposant les villes aux campagnes. Avant l'introduction du vaccin antirubéoleux, l'incidence du SRC était comprise entre 0,1 et 0,2 pour 1000 naissances vivantes durant les périodes d'endémie, et entre 0,8 et 4,0 pour 1000 naissances vivantes au cours des épidémies de rubéole.<sup>5, 6, 7, 8</sup>

Les grandes épidémies peuvent conduire à des taux de morbidité élevés. Ainsi, l'épidémie de rubéole qui a sévi aux États-Unis en 1964-1965 a provoqué, selon les estimations, 12,5 millions de cas de rubéole, >2000 cas d'encéphalite, 11 250 pertes fœtales, >20 000 cas de SRC, >8000 cas de surdité, 3580 cas d'enfants sourds et aveugles, et 1800 autres d'enfants présentant une arriération mentale.<sup>9</sup>

Les estimations laissent à penser que le poids du SRC dans des Régions qui n'avaient pas introduit de vaccins renfermant le

<sup>3</sup> Miller E et al. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*, 1982, 2:781–784.

<sup>4</sup> Enders G et al. Outcome of confirmed periconceptual maternal rubella. *Lancet*, 1988, 1:1445–1447.

<sup>5</sup> Cutts FT et al. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries. Part 1: burden of disease from CRS. *Bulletin of the World Health Organization*, 1997, 75:55–68.

<sup>6</sup> Lawn JE et al. Unseen blindness, unheard deafness, and unrecorded death and disability: congenital rubella in Kumasi, Ghana. *American Journal of Public Health*, 2000, 90:1555–1561.

<sup>7</sup> Robertson SE et al. Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Revista panamericana de salud pública*, 2003, 14:306–315.

<sup>8</sup> Thant KZ et al. Active surveillance for congenital rubella syndrome in Yangon, Myanmar. *Bulletin of the World Health Organization*, 2006, 84:12–20.

<sup>9</sup> Plotkin S et al. Rubella vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2008:467–517.

<sup>3</sup> Miller E et al. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*, 1982, 2: 781–784.

<sup>4</sup> Enders G et al. Outcome of confirmed periconceptual maternal rubella. *Lancet*, 1988, 1: 1445–1447.

<sup>5</sup> Cutts FT et al. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries. Part 1: burden of disease from CRS. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1997, 75: 55–68.

<sup>6</sup> Lawn JE et al. Unseen blindness, unheard deafness, and unrecorded death and disability: congenital rubella in Kumasi, Ghana. *American Journal of Public Health*, 2000, 90: 1555–1561.

<sup>7</sup> Robertson SE et al. Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Revista panamericana de salud pública*, 2003, 14: 306–315.

<sup>8</sup> Thant KZ et al. Active surveillance for congenital rubella syndrome in Yangon, Myanmar. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 2006, 84: 12–20.

<sup>9</sup> Plotkin S et al. Rubella vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2008: 467–517.

by 2008 may be high. For example, in 1996 approximately 22 000 children with CRS were born in Africa (95% confidence interval, 6127–51 472), and approximately 46 000 (95% confidence interval 1016–168 910) and 12 634 (95% confidence interval 1545–21 396) children were born with CRS in the South-East Asia and the Western Pacific Regions, respectively. Few countries in these Regions had introduced RCVs by 2008, and therefore the current burden of CRS in these settings is likely to be similar to that estimated for 1996.<sup>10</sup> Regions that had achieved high coverage with rubella vaccine during 1996–2008 had reduced incidences of CRS. Large-scale rubella vaccination during the past decade has drastically reduced or practically eliminated rubella and CRS in many developed countries and in some developing countries.<sup>11</sup>

### The pathogen

The rubella virus, a togavirus of the genus Rubivirus, is an enveloped single-stranded RNA virus with a single serotype that does not cross-react with other togaviruses.<sup>9</sup> Humans are the only known host. Rubella virus is transmitted by the respiratory route, and the virus initially replicates in the nasopharyngeal mucosa and local lymph nodes. The incubation period ranges from 12 to 23 days, with an average of 18 days. Viraemia occurs 5–7 days after exposure and results in viral spread to different organs. Rubella virus can be found in nasopharyngeal samples from 1 week before the onset of the rash to 2 weeks after, with maximal shedding occurring 1–5 days after rash onset. In pregnant women the virus infects the placenta and developing fetus. Infants with congenital rubella may excrete the virus for a year or more in pharyngeal secretions and urine.<sup>12</sup>

In 2005, a systematic nomenclature for wild rubella virus genotypes was adopted.<sup>13</sup> The genotypes are divided into 2 major phylogenetic groups, clade 1 and 2, which differ by 8–10% at the nucleotide level. Currently 3 (1E, 1G, 2B) of the defined 13 genotypes have a wide geographical distribution, whereas the others occur sporadically or are geographically localized.

### The disease

Apart from the congenital infection, rubella is a mild self-limited illness that usually occurs during childhood. During the second week after exposure, there may be a prodromal illness consisting of fever <39.0°C, malaise and mild conjunctivitis, which is more common in adults. Postauricular, occipital and posterior cervical lymphadenopathy is characteristic, and typically precedes the rash by 5–10 days. The maculopapular, erythematous and often pruritic rash occurs in 50–80% of rubella-infected persons. The rash, usually lasting 1–3 days, starts on the face and neck before progressing down the body. Serological studies have shown that 20–50% of all rubella infections occur without a rash, or are subclinical. Joint symptoms (arthritis, arthral-

vaccin antirubéoleux en 2008 peut être élevé. Par exemple, en 1996, près de 22 000 enfants atteints de SRC sont nés en Afrique (intervalle de confiance de 95%, 6127–51 472) et environ 46 000 (intervalle de confiance de 95%, 1016–168 910) et 13 000 (intervalle de confiance de 95%, 1545–21 396) dans les Régions de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental, respectivement. Dans ces Régions, peu de pays avaient introduit ces vaccins avant 2008 et, de ce fait, le poids actuel du SRC y est probablement comparable à celui estimé pour 1996.<sup>10</sup> Les Régions qui ont obtenu une couverture élevée du vaccin antirubéoleux entre 1996 et 2008 ont eu une incidence réduite du SRC. Au cours de la dernière décennie, la vaccination antirubéoleuse à grande échelle a permis de réduire considérablement, voire de pratiquement éliminer la rubéole et le SRC dans de nombreux pays développés et dans certains pays en développement.<sup>11</sup>

### Le germe pathogène

Le virus de la rubéole, un togavirus appartenant au genre Rubivirus, est un virus enveloppé à ARN monocaténaire ayant un sérotype unique qui ne présente pas de réaction croisée avec d'autres togavirus.<sup>9</sup> L'homme est le seul hôte connu. Le virus rubéoleux se transmet par voie respiratoire et, au début, se réplique dans la muqueuse rhinopharyngée et les ganglions lymphatiques avoisinants. La période d'incubation est de 12 à 23 jours, la moyenne se situant à 18 jours. La virémie s'installe 5 à 7 jours après l'exposition et le virus se répand dans différents organes. On peut le trouver dans des échantillons rhinopharyngés 1 semaine avant l'apparition de l'éruption cutanée et jusqu'à 2 semaines après, son excrétion maximale survenant 1 à 5 jours après l'apparition de l'éruption. Chez les femmes enceintes, le virus infecte le placenta et le fœtus. Les nourrissons atteints de rubéole congénitale peuvent excréter le virus pendant au moins 1 an dans leurs sécrétions pharyngées et leurs urines.<sup>12</sup>

En 2005, une nomenclature systématique des génotypes des virus rubéoleux sauvages a été adoptée.<sup>13</sup> Ceux-ci sont divisés en 2 groupes phylogénétiques majeurs, le clade 1 et le clade 2, qui montrent une différence de 8% à 10% au niveau des nucléotides. Actuellement, 3 des 13 génotypes définis (1E, 1G, 2B) ont une large distribution géographique, tandis que les autres apparaissent sporadiquement ou sont plus localisés géographiquement.

### La maladie

En dehors de la rubéole congénitale, il s'agit d'une maladie bénigne spontanément résolutive qui se produit en général au cours de l'enfance. Au cours de la seconde semaine suivant l'exposition, il peut y avoir une phase prémonitoire accompagnée de fièvre <39,0°C, d'une sensation de malaise et d'une conjonctivite bénigne, plus fréquente chez l'adulte. L'adénopathie postauriculaire, occipitale et cervicale postérieure est caractéristique et précède typiquement de 5 à 10 jours l'éruption cutanée. Cette éruption maculopapulaire, érythémateuse et souvent prurigineuse apparaît chez 50% à 80% des personnes infectées. Elle dure généralement de 1 à 3 jours, apparaît sur le visage et le cou avant de s'étendre ensuite à tout le corps. Les études sérologiques ont montré que 20% à 50% de toutes les infections rubéoleuses se produisent sans qu'il y ait d'éruption, ou sont

<sup>10</sup> Cutts FT et al. Modelling the incidence of congenital rubella syndrome in developing countries. *International Journal of Epidemiology*, 1999, 28:1176–1184.

<sup>11</sup> See No. 44, 2008, pp 393–400.

<sup>12</sup> Best JM. Rubella. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2007,12:182–192.

<sup>13</sup> *Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses*. Geneva, World Health Organization, 2004 ([http://www.who.int/entity/immunization\\_monitoring/Rubella\\_nomenclature\\_report.pdf](http://www.who.int/entity/immunization_monitoring/Rubella_nomenclature_report.pdf), accessed June 2011).

<sup>10</sup> Cutts FT et al. Modelling the incidence of congenital rubella syndrome in developing countries. *International Journal of Epidemiology*, 1999, 28: 1176–1184.

<sup>11</sup> Voir N° 44, 2008, pp. 393–400.

<sup>12</sup> Best JM. Rubella. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2007,12: 182–192.

<sup>13</sup> *Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 ([http://www.who.int/entity/immunization\\_monitoring/Rubella\\_nomenclature\\_report.pdf](http://www.who.int/entity/immunization_monitoring/Rubella_nomenclature_report.pdf), consulté en juin 2011).

gias), usually of short duration, may occur in up to 70% of adult women with rubella but are less common in men and children. Postinfectious encephalitis occurs in approximately 1/6000 rubella cases, but occasionally incidences have been reported as high as 1/500 and 1/1600. Haemorrhagic manifestations and Guillain-Barré syndrome are rarely observed.<sup>9</sup>

### **Congenital rubella syndrome**

From just before conception and during the first 8–10 weeks of gestation, rubella infection may cause multiple fetal defects in up to 90% of cases, and may result in fetal wastage or stillbirth.<sup>3</sup> The risk subsequently declines, and fetal defects are rarely associated with maternal rubella after the 16th week of pregnancy, although sensorineural hearing deficit may occur up to week 20.<sup>14</sup> The defects associated with CRS are: *ophthalmic* (e.g. cataracts, microphthalmia, glaucoma, pigmentary retinopathy, chorioretinitis); *auditory* (e.g. sensorineural deafness); *cardiac* (e.g. peripheral pulmonary artery stenosis, patent ductus arteriosus or ventricular septal defects); and *craniofacial* (e.g. microcephaly). CRS can present with neonatal manifestations that include meningoencephalitis, hepatosplenomegaly, hepatitis, thrombocytopenia and radiolucencies in the long bones (a characteristic radiological pattern of CRS). The complications of thrombocytopenia can be fatal. Interstitial pneumonitis may occur in infants with CRS. Those that survive the neonatal period may face serious developmental disabilities (for example, visual and hearing impairments) and have an increased risk for developmental delay, including autism, type I diabetes mellitus and thyroiditis. A progressive encephalopathy resembling subacute sclerosing panencephalitis has been observed in patients with CRS.<sup>9</sup>

### **Naturally acquired immunity**

Antibodies are first detectable about 14–18 days after acquired rubella infection, coinciding approximately with the appearance of the maculopapular rash. Immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) titres rise initially, with IgG persisting while IgM antibody titres wane fairly rapidly, and by 8 weeks the latter are usually undetectable. A rubella-specific T-cell response begins a week after the humoral response, and the cell-mediated immunity appears to persist throughout life. However, on rare occasions, serologically documented re-infections have occurred, and re-infection during pregnancy resulting in CRS has been reported.<sup>15</sup>

Although there is some variation among countries in terms of the concentration of IgG antibodies considered to be protective, the presence of rubella IgG antibodies  $\geq 10$  IU/ml is commonly considered to provide evidence of protection.<sup>15, 16</sup>

infracliniques. Des symptômes articulaires (arthrites, arthralgies), en général de courte durée, peuvent apparaître chez jusqu'à 70% des femmes adultes, mais sont moins fréquents chez les hommes et les enfants. Une encéphalite postinfectieuse survient dans près de 1 cas/6000, mais il est arrivé qu'on ait fait état d'incidences pouvant atteindre 1/500 et 1/1600. Les manifestations hémorragiques et un syndrome de Guillain Barré ont été rarement observés.<sup>9</sup>

### **Syndrôme de rubéole congénitale**

L'infection rubéoleuse, si elle se produit juste avant la conception et au cours des 8 à 10 premières semaines de gestation, peut provoquer de multiples malformations fœtales qui touchent jusqu'à 90% des cas, et peut entraîner une perte fœtale ou la naissance d'un enfant mort-né.<sup>3</sup> Le risque diminue par la suite et les malformations fœtales sont rarement associées à une rubéole maternelle après la seizième semaine de grossesse, bien qu'une surdité de perception puisse survenir jusqu'à la vingtième semaine.<sup>14</sup> Les malformations associées au SRC sont des anomalies *ophtalmologiques* (par ex., cataractes, microphthalmie, glaucome, rétinopathie pigmentaire, chorioretinite); *auditives* (par ex., surdité de perception); *cardiaques* (par ex., sténose périphérique de l'artère pulmonaire, persistance du canal artériel ou communication intraventriculaire); et *craniofaciales* (par ex., microcéphalie). Le SRC peut présenter les manifestations néonatales suivantes: méningo encéphalite, hépatosplénomégalie, hépatite, thrombopénie et radioclarité des os longs (une caractéristique radiologique typique du SRC). Les complications de la thrombopénie peuvent être mortelles. Une pneumonie interstitielle peut apparaître chez les nourrissons atteints de SRC. Ceux qui survivent à la période néonatale peuvent présenter des incapacités graves sur le plan du développement (par exemple des déficits visuels et auditifs) et sont exposés à un risque accru de retard du développement (notamment d'autisme), de diabète sucré de type I et de thyroïdite. Une encéphalopathie progressive ressemblant à une leuco encéphalite sclérosante subaiguë a été observée chez des patients présentant un SRC.<sup>9</sup>

### **Immunité naturellement acquise**

Les anticorps ne sont détectables qu'au bout de 14 à 18 jours après qu'une infection rubéoleuse a été contractée, ce qui coïncide à peu près avec l'apparition de l'éruption maculopapulaire. Au début, les titres d'immunoglobuline M (IgM) et d'immunoglobuline G (IgG) s'élèvent, les titres d'IgG persistant mais ceux d'IgM diminuant assez rapidement pour devenir pratiquement indétectables au bout de 8 semaines. Une réponse en lymphocytes T spécifiques de la rubéole débute une semaine après la réponse humorale et l'immunité à médiation cellulaire s'installe et persistera tout au long de la vie. Cependant, dans de rares cas, des réinfections sérologiquement documentées se sont produites et l'on a parfois signalé une réinfection pendant la grossesse se soldant par un SRC.<sup>15</sup>

Bien qu'on observe une certaine variation selon les pays en ce qui concerne la concentration d'IgG considérée comme protectrice, la présence de  $\geq 10$  UI/ml d'IgG antirubéoleuses est communément considérée comme une preuve de protection.<sup>15, 16</sup>

<sup>14</sup> Grillner L et al. Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17th–24th weeks of gestation. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 1983, 15:321–325.

<sup>15</sup> *The immunological basis for immunization series. Module 11: rubella*. Geneva, World Health Organization, 2008 ([http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596848\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596848_eng.pdf); accessed June 2011).

<sup>16</sup> Skendzel LP. Rubella immunity: defining the level of protective antibody. *American Journal of Clinical Pathology*, 1996, 106:170–174.

<sup>14</sup> Grillner L et al. Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17th–24th weeks of gestation. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 1983, 15: 321–325.

<sup>15</sup> *The immunological basis for immunization series. Module 11: rubella*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 ([http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596848\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596848_eng.pdf), consulté en juin 2011).

<sup>16</sup> Skendzel LP. Rubella immunity: defining the level of protective antibody. *American Journal of Clinical Pathology*, 1996, 106: 170–174.

## Laboratory diagnosis

Serological testing is the preferred method for routine laboratory diagnosis of rubella. The presence of rubella IgM or demonstration of a significant rise in rubella IgG from paired acute and convalescent serum samples provides evidence of ongoing or recent rubella infection. On rare occasions, false-positive IgM results may occur when IgM antibody detection kits are used, e.g. enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Where rubella is rare, false-positive serological results become relatively more common, thereby increasing the need for confirmatory tests.<sup>12</sup> The presence of IgM antibody must always be interpreted with caution if there is no clear clinical context (e.g. when testing is routinely performed during pregnancy). Congenital rubella infection is most commonly diagnosed by detection of rubella IgM in serum or oral fluid sampled during the early months of life.<sup>16</sup> Congenital rubella infection can also be diagnosed by detection of rubella virus using reverse transcriptase–polymerase chain reaction (RT-PCR) and rubella virus isolation.

Currently, ELISA is the most frequently used method for rubella antibody screening and diagnosis because it is sensitive and adaptable and can be readily automated.<sup>17</sup> However, the majority of early studies on rubella vaccines and seroprevalence studies used a haemagglutination inhibition assay. Latex agglutination, single radial haemolysis, and plaque neutralization may also be used, mainly for confirmatory purposes. RT-PCR assay is a highly sensitive and specific diagnostic tool. Viral isolation is labour-intensive and costly, and is not routinely used for diagnosis.

## Rubella vaccines

Most of the licensed rubella vaccines are based on the live attenuated RA 27/3 strain which is propagated in human diploid cells. Other attenuated rubella vaccine strains include the Takahashi, Matsuura and TO-336 strains, which are used primarily in Japan, and the BRD-2 strain, which is used in China.

Rubella vaccines are available either as monovalent formulations or in combinations with other vaccine viruses, as RCVs. Commonly used RCVs are combinations with vaccines against measles (MR), measles and mumps (MMR), or measles, mumps and varicella (MMRV). Each dose of an RCV contains a defined number of infectious units ( $\geq 1000$  PFU or CCID<sub>50</sub>).<sup>18</sup> When stored at +4°C, most RCVs have a shelf-life of 2–3 years. For monovalent rubella, MR and MMR formulations, the vaccine should be stored at +2°C to +8°C, and be protected from light. Diluents for RCVs are not as sensitive to storage temperatures as the vaccines with which they are used. Diluents are normally stored at ambient temperature, unless they are packed with the vaccine. In this case they should be kept in the cold chain at

## Diagnostic de laboratoire

Les épreuves sérologiques constituent la méthode privilégiée pour le diagnostic courant de la rubéole au laboratoire. La présence d'IgM antirubéoleuses ou la mise en évidence d'une élévation importante des IgG antirubéoleuses dans des échantillons de sérum appariés de phase aiguë et de convalescence offrent des éléments de preuve d'une infection rubéoleuse en cours ou récente. En de rares occasions, des résultats faussement positifs pour les IgM peuvent être obtenus lorsqu'on utilise des kits de dépistage (par exemple titrage avec un immunabsorbant lié à une enzyme ou ELISA). Là où la rubéole est rare, des résultats sérologiques faussement positifs sont relativement plus courants, accroissant ainsi la nécessité de faire appel à des épreuves de confirmation.<sup>12</sup> La présence d'IgM doit toujours être interprétée avec prudence s'il n'y a pas de contexte clinique clair (par exemple lorsque les tests sont pratiqués systématiquement pendant la grossesse). La rubéole congénitale est plus communément diagnostiquée par le dépistage d'IgM antirubéoleuses dans le sérum ou dans la salive au cours des tous premiers mois de la vie.<sup>16</sup> Elle peut également être diagnostiquée grâce au dépistage du virus rubéoleux à l'aide de la RT-PCR et à l'isolement du virus.

Actuellement, la méthode ELISA est la plus fréquemment utilisée pour le dépistage des anticorps antirubéoleux et le diagnostic parce que c'est une technique sensible et adaptable que l'on peut facilement automatiser.<sup>17</sup> Cependant, la majorité des premières études sur le vaccin antirubéoleux et des études de séroprévalence ont fait appel à une épreuve d'inhibition de l'hémagglutination. On peut également utiliser le test d'agglutination au latex, l'hémolyse radiale simple et la neutralisation des plages, principalement à des fins de confirmation. La RT-PCR est un outil diagnostique extrêmement sensible et spécifique. L'isolement du virus demande énormément de travail et est coûteux et n'est pas habituellement utilisé pour le diagnostic.

## Vaccins antirubéoleux

La plupart des vaccins antirubéoleux homologués sont préparés à partir d'un virus vaccin vivant atténué appartenant à la souche RA 27/3, propagée en cellules diploïdes humaines. Les autres souches de virus vaccin rubéoleux atténués sont les souches Takahashi, Matsuura et TO-336, qui sont principalement utilisées au Japon, et la souche BRD-2, qui est utilisée en Chine.

Les vaccins antirubéoleux sont disponibles en formulations monovalentes ou associés à d'autres vaccins. Les vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux communément employés sont des vaccins associés antirougeoleux-antirubéoleux (RR), antirougeoleux-anti-ourlien-antirubéoleux (ROR), ou antirougeoleux-anti-ourlien-antirubéoleux et antivarielleux (RORV). Chaque dose d'un tel vaccin associé renferme un nombre défini d'unités infectieuses ( $\geq 1000$  UFP ou DICC<sub>50</sub>).<sup>18</sup> Lorsqu'ils sont conservés à +4°C, la plupart d'entre eux ont une durée de conservation de 2 à 3 ans. Le vaccin antirubéoleux monovalent, le RR et le ROR doivent être conservés entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière. Les diluants des vaccins associés ne sont pas aussi sensibles aux températures de conservation que les vaccins avec lesquels ils sont employés. On les conserve donc normalement à température ambiante, sauf s'ils sont emballés avec le vaccin.

<sup>17</sup> *Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/IVB/07.01). (Also available from [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/LabManualFinal.pdf](http://www.who.int/immunization_monitoring/LabManualFinal.pdf).)

<sup>18</sup> *Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccine (live)*. Geneva, World Health Organization, 1994 (Technical Report Series No. 840): Annex 3. (Available from [www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rubella/en/](http://www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rubella/en/).)

<sup>17</sup> *Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection*, 2nd ed. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007 (WHO/IVB/07.01). (Également disponible à l'adresse suivante : [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/LabManualFinal.pdf](http://www.who.int/immunization_monitoring/LabManualFinal.pdf).)

<sup>18</sup> OMS, Série de Rapports techniques N° 840, 1994: annexe 3: *Normes relatives aux vaccins antirougeoleux, anti-ourlien et antirubéoleux et au vaccin associé (vivants)*. (disponible à l'adresse suivante: [www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rubella/en/](http://www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rubella/en/).)

between +2°C and +8°C. Diluent vials must never be frozen.<sup>19</sup> (For instructions on storing MMRV vaccines and their diluents, and administration with reconstituted vaccines, see the manufacturer's product information).

### Schedules

The high response rate to a single dose of rubella vaccine ( $\geq 95\%$ ) and the long-term persistence of protection in vaccinees<sup>20</sup> do not support a routine requirement for a second dose of rubella vaccine. However, based on the indications for a second dose of measles-containing and mumps-containing vaccines, a second dose of MR or of MMR is now offered in most countries.

An RCV is normally administered as a subcutaneous injection (but may also be given intramuscularly), usually at age 12–15 months, but it can also be administered to children aged 9–11 months and to older children, adolescents and adults.<sup>21, 22</sup> In most countries, rubella vaccine is given as MR or MMR, and the age of administration follows the schedule for measles – that is, the first dose is usually given 9 months or 12–15 months and a second dose at 15–18 months or 4–6 years.<sup>23</sup>

During outbreaks of measles, RCVs may be administered to infants as young as 6 months. Because of the possibility of lower seroconversion, the dose administered at 6 months should not be counted as a valid dose, and the child should be vaccinated with subsequent dose(s) of RCVs according to the usual national immunization schedule.

### Immunogenicity

All licensed rubella vaccines induce seroconversion rates of approximately 95% or higher after a single dose. The RA27/3 strain achieves antibody titres that closely resemble those induced by natural infection. In clinical trials, 95–100% of susceptible persons aged 12 months and older developed rubella antibodies after a single dose of the vaccine. It should be noted, however, that the immune response may be relatively slow, and therefore, it is advisable to wait until 6–8 weeks after immunization to assess seroconversion. Up to 5% of all vaccinees fail to seroconvert; in part, this may be due to concurrent infection or – in young infants – to pre-existing maternal rubella antibodies.<sup>14</sup>

The immune responses to rubella antigens are not affected by the other components of the vaccine in the

Dans ce cas, ils doivent être conservés dans la chaîne du froid entre +2°C et +8°C. Les flacons de diluants ne doivent jamais être congelés.<sup>19</sup> (Pour les instructions relatives à la conservation des vaccins RORV et de leurs diluants, et à l'administration des vaccins reconstitués, voir la notice du fabricant.)

### Calendriers

Le taux de réponse élevé à une dose unique de vaccin antirubéoleux ( $\geq 95\%$ ) et la persistance à long terme de la protection chez les vaccinés<sup>20</sup> ne plaident pas en faveur de l'administration systématique d'une deuxième dose de vaccin. Toutefois, en se fondant sur les indications d'une deuxième dose des vaccins renfermant le vaccin antirougeoleux ou le vaccin anti-ourlien, on offre désormais dans la plupart des pays une deuxième dose de RR ou de ROR.

Les vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux sont normalement administrés en injection sous-cutanée (mais ils peuvent également l'être par voie intramusculaire), habituellement à l'âge de 12-15 mois, mais ils peuvent également être administrés à des enfants de 9 à 11 mois ou à des enfants plus âgés, des adolescents et des adultes.<sup>21, 22</sup> Dans la plupart des pays, le vaccin antirubéoleux est administré sous forme de RR ou de ROR et l'âge d'administration suit le calendrier du vaccin antirougeoleux – c'est-à-dire que la première dose est habituellement administrée à 9 mois ou entre 12 et 15 mois et la deuxième entre 15 et 18 mois ou entre 4 et 6 ans.<sup>23</sup>

Au cours des flambées de rougeole, les vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux peuvent être administrés à des nourrissons n'ayant que 6 mois. Du fait de la possibilité d'une séroconversion plus faible, la dose administrée à 6 mois ne doit pas être comptée comme dose valide et l'enfant doit recevoir les doses ultérieures de vaccin conformément au calendrier national de vaccination habituel.

### Immunogénicité

Tous les vaccins antirubéoleux homologués induisent des taux de séroconversion d'environ 95% ou plus après administration d'une dose unique. La souche RA 27/3 permet d'obtenir des titres d'anticorps qui ressemblent étroitement à ceux induits par l'infection naturelle. Dans les essais cliniques, 95% à 100% des personnes sensibles âgées d'au moins 12 mois ont fabriqué des anticorps antirubéoleux après l'administration d'une dose unique de vaccin. Cependant, il convient de noter que la réponse immunitaire peut être relativement lente et il est donc conseillé d'attendre 6 à 8 semaines après la vaccination pour évaluer la séroconversion. Jusqu'à 5% de l'ensemble des vaccinés ne montrent pas de séroconversion; cela peut être dû en partie à la présence d'une infection concomitante ou – chez le jeune nourrisson – à la présence d'anticorps antirubéoleux maternels préexistants.<sup>14</sup>

Les réponses immunitaires aux antigènes rubéoleux ne sont pas modifiées par les autres constituants du vaccin dans les asso-

<sup>19</sup> WHO-UNICEF effective vaccine store management initiative: modules 1–4. Geneva: World Health Organization, 2004 (WHO/IVB/04.16–20). (Available from [http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO\\_IVB\\_04.16-20.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_IVB_04.16-20.pdf).)

<sup>20</sup> Kremer JR et al. Waning antibodies in measles and rubella vaccinees – a longitudinal study. *Vaccine*, 2006, 24:2594–2601.

<sup>21</sup> Goh P et al. Safety and immunogenicity of early vaccination with two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in healthy children from 9 months of age. *Infection*, 2007, 35:326–333.

<sup>22</sup> Schoub BD et al. Measles, mumps and rubella immunization at nine months in a developing country. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1990, 9:263–267.

<sup>23</sup> See No. 35, 2009, pp 349–360.

<sup>19</sup> WHO-UNICEF effective vaccine store management initiative: modules 1–4. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/IVB/04.16-20). (Disponible à l'adresse suivante: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO\\_IVB\\_04.16-20.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_IVB_04.16-20.pdf).)

<sup>20</sup> Kremer JR et al. Waning antibodies in measles and rubella vaccinees – a longitudinal study. *Vaccine*, 2006, 24: 2594-2601.

<sup>21</sup> Goh P et al. Safety and immunogenicity of early vaccination with two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in healthy children from 9 months of age. *Infection*, 2007, 35: 326-333.

<sup>22</sup> Schoub BD et al. Measles, mumps and rubella immunization at nine months in a developing country. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1990, 9: 263-267.

<sup>23</sup> Voir N° 35, 2009, pp. 349-360.

combinations MR, MMR or MMRV.<sup>24, 25, 26, 27</sup> Also, seroconversion rates are similar among the different formulations of RA 27/3 vaccine when it is given concurrently with other live or inactivated vaccines.<sup>28</sup>

### Efficacy and effectiveness

Internationally licensed rubella vaccines, single or in combinations, have proven highly efficacious in the prevention of rubella and CRS in different parts of the world, including in highly endemic countries. In outbreak situations the effectiveness of different rubella vaccines has been estimated to be 90–100%. The single randomized controlled efficacy trial with RCVs, which was conducted during an outbreak in China, Province of Taiwan, showed 95% vaccine efficacy for RA 27/3. Protection was attained 2–3 weeks after immunization as evidenced by the absence of cases among vaccinated individuals after that time.<sup>29</sup>

The effectiveness of the RA 27/3 vaccine has been demonstrated by the elimination of rubella and CRS from the western hemisphere and by the several European countries that have achieved and maintained high vaccination coverage with vaccines containing RA 27/3.<sup>30, 31, 32, 33</sup>

### Duration of vaccine-induced immunity and risk of reinfection

Vaccine-induced immunity is generally assumed to be lifelong, although rubella antibodies may fall below detectable levels. Reviews of several studies that investigated the duration of protection over 10–21 years following 1 RA27/3 vaccination document persistent seropositivity  $\geq 95\%$ .<sup>34, 35</sup> Reinfection is defined as a significant rise in antibody concentration in a person with pre-existing

ciations RR, ROR ou RORV.<sup>24, 25, 26, 27</sup> De plus, les taux de séroconversion sont comparables pour les différentes formulations du vaccin RA 27/3 lorsqu'il est administré en même temps que d'autres vaccins vivants ou inactivés.<sup>28</sup>

### Efficacité

Les vaccins antirubéoleux homologués au plan international, qu'ils soient seuls ou en association, se sont avérés extrêmement efficaces pour la prévention de la rubéole et du SRC dans différentes parties du monde, notamment dans les pays de forte endémie. Dans les situations de flambée, l'efficacité des différents vaccins a été, selon les estimations, de 90% à 100%. L'unique essai contrôlé randomisé portant sur l'efficacité des vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux, qui a été mené au cours d'une flambée en Chine, dans la province de Taïwan, a montré une efficacité vaccinale de 95% pour le RA 27/3. La protection a été effective 2 à 3 semaines après la vaccination, comme l'a montré l'absence de cas parmi les sujets vaccinés au delà de cette période.<sup>29</sup>

L'efficacité du RA 27/3 a été mise en évidence par l'élimination de la rubéole et du SRC des pays de l'hémisphère occidental et par le fait que plusieurs pays européens ont réussi à obtenir une couverture vaccinale élevée des vaccins renfermant le RA 27/3 et à la maintenir.<sup>30, 31, 32, 33</sup>

### Durée de l'immunité conférée par le vaccin et risque de réinfection

En général, on part du principe que l'immunité conférée par le vaccin est une immunité à vie, bien que les titres d'anticorps antirubéoleux puissent tomber au-dessous des seuils détectables. L'examen de plusieurs études s'étant intéressées à la durée de la protection conférée pendant les 10 à 21 ans suivant une vaccination par le RA 27/3 fait état d'une séropositivité persistante  $\geq 95\%$ .<sup>34, 35</sup> La définition de la réinfection est la suivante:

<sup>24</sup> Crovari P et al. Reactogenicity and immunogenicity of a new combined measles-mumps-rubella vaccine: results of a multicentre trial. The Cooperative Group for the Study of MMR vaccines. *Vaccine*, 2000, 18:2796–2803.

<sup>25</sup> Tischer A et al. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine*, 2000, 18:1382–1392.

<sup>26</sup> Lieberman JM et al. The safety and immunogenicity of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children: a study of manufacturing consistency and persistence of antibody. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:615–622.

<sup>27</sup> Kuter BJ et al. Safety and immunogenicity of a combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad). *Human Vaccines*, 2006, 2:205–214.

<sup>28</sup> Shinefield H et al. Safety and immunogenicity of a measles, mumps, rubella and varicella vaccine given with combined *Haemophilus influenzae* type b conjugate hepatitis-B vaccines and combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:287–292.

<sup>29</sup> Beasley RP et al. Prevention of rubella during an epidemic on Taiwan. HPV-77 and RA 27-3 rubella vaccines administered subcutaneously and intranasally HPV-77 vaccine mixed with mumps and/or measles vaccines. *American journal of diseases of children*, 1969, 118:301–306.

<sup>30</sup> Castillo-Solorzano C et al. New horizons in the control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187(Suppl. 1):S146–S152.

<sup>31</sup> Reef SE et al. The epidemiological profile of rubella and congenital rubella syndrome in the United States, 1998–2004: the evidence for absence of endemic transmission. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43(Suppl. 3):S126–S132.

<sup>32</sup> Peltola H et al. Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. *Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8:796–803.

<sup>33</sup> Grading of scientific evidence – Table I (Protection against rubella and CRS). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/rubella\\_grad\\_protection.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/rubella_grad_protection.pdf).

<sup>34</sup> O'Shea S et al. Rubella vaccination: persistence of antibodies for 10–21 years. *Lancet*, 1988, 2:909.

<sup>35</sup> Grading of scientific evidence – Table II (Duration of protection). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/rubella\\_grad\\_duration.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/rubella_grad_duration.pdf).

<sup>24</sup> Crovari P et al. Reactogenicity and immunogenicity of a new combined measles-mumps-rubella vaccine: results of a multicentre trial. The Cooperative Group for the Study of MMR vaccines. *Vaccine*, 2000, 18: 2796-2803.

<sup>25</sup> Tischer A et al. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine*, 2000, 18: 1382-1392.

<sup>26</sup> Lieberman JM et al. The safety and immunogenicity of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children: a study of manufacturing consistency and persistence of antibody. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25: 615-622.

<sup>27</sup> Kuter BJ et al. Safety and immunogenicity of a combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad). *Human Vaccines*, 2006, 2: 205-214.

<sup>28</sup> Shinefield H et al. Safety and immunogenicity of a measles, mumps, rubella and varicella vaccine given with combined *Haemophilus influenzae* type b conjugate hepatitis-B vaccines and combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25: 287-292.

<sup>29</sup> Beasley RP et al. Prevention of rubella during an epidemic on Taiwan. HPV-77 and RA 27-3 rubella vaccines administered subcutaneously and intranasally HPV-77 vaccine mixed with mumps and/or measles vaccines. *American journal of diseases of children*, 1969, 118: 301-306.

<sup>30</sup> Castillo-Solorzano C et al. New horizons in the control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187 (Suppl. 1): S146-S152.

<sup>31</sup> Reef SE et al. The epidemiological profile of rubella and congenital rubella syndrome in the United States, 1998-2004: the evidence for absence of endemic transmission. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43 (Suppl. 3): S126-S132.

<sup>32</sup> Peltola H et al. Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. *Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8: 796-803.

<sup>33</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau I (protection contre la rubéole et le SRC). Disponible à l'adresse: [http://www.who.int/entity/immunization/rubella\\_grad\\_protection.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/rubella_grad_protection.pdf).

<sup>34</sup> O'Shea S et al. Rubella vaccination: persistence of antibodies for 10-21 years. *Lancet*, 1988, 2: 909.

<sup>35</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau II (durée de la protection contre la rubéole et le SRC). Disponible à l'adresse: [http://www.who.int/entity/immunization/rubella\\_grad\\_duration.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/rubella_grad_duration.pdf).

antibodies. This is a rare occurrence,<sup>36</sup> and in the event of rubella reinfection occurring during the first 12 weeks of pregnancy in a previously vaccinated woman, the risk of congenital infection is likely to be low.<sup>37</sup>

### Vaccine safety and adverse reactions

Generally, the adverse reactions following vaccination with the RA27/3 rubella vaccine, whether monovalent or in fixed combinations, are mild, particularly in children. Common adverse reactions include pain, redness and induration at the site of injection. Low-grade fever and rash, irritability, lymphadenopathy, myalgia and paraesthesia are commonly reported.

Joint-related symptoms tend to be rare in children (occurring in 0–3%) and in men. However, in susceptible adult women, arthralgias have been reported in 25% and frank arthritis in 12%. These reactions usually occur 7–21 days postvaccination and last from a few days to 2 weeks. They seem to occur only in rubella-susceptible women, who would need the vaccine the most.

As part of the strategy to eliminate rubella and CRS in the Region of the Americas, >250 million adolescents and adults were vaccinated in mass campaigns with MR. Vaccine-safety surveillance conducted in those countries did not identify any serious RCV-associated adverse reactions. Large epidemiological studies have not supported an association between rubella vaccine and chronic joint disease.<sup>9, 38</sup> Therefore unjustified fear of adverse effects should not prevent the vaccination of women whose rubella immune status is uncertain.

For MR-containing vaccine, thrombocytopenia has been reported in 1/30 000 vaccinees (as compared with 1/3000 cases in wild rubella disease). A Cochrane review<sup>39</sup> of 31 controlled trials on the effects of MMR vaccination concluded that this vaccine was likely to be causally associated with benign thrombocytopenic purpura, parotitis, joint and limb complaints and febrile convulsions within 2 weeks of vaccination. Exposure to MMR was unlikely to be causally associated with Crohn's disease or ulcerative colitis. On rare occasions aseptic meningitis has been associated with RCVs that include mumps vaccines (except those derived from the Jeryl-Lynn strain).<sup>40</sup> Anaphylaxis is rare after RA 27/3 vaccine. There is no evidence to support a causal relationship between autism and MMR.<sup>41</sup>

élévation importante de la concentration en anticorps chez une personne ayant des anticorps préexistants. Cela se produit rarement<sup>36</sup> et, dans le cas d'une réinfection rubéoleuse survenant au cours des 12 premières semaines de la grossesse chez une femme précédemment vaccinée, il est probable que le risque d'infection congénitale soit faible.<sup>37</sup>

### Sécurité du vaccin et réactions indésirables

En général, les réactions indésirables faisant suite à la vaccination par le RA 27/3, qu'il soit sous forme monovalente ou en associations fixes, sont bénignes, en particulier chez l'enfant. Les réactions indésirables courantes sont les suivantes: douleur, rougeur et induration au point d'injection. Une légère fièvre et une éruption cutanée peu marquée, une irritabilité, une adénopathie, des myalgies et des paresthésies sont fréquemment rapportées.

Les symptômes articulaires tendent à être rares chez l'enfant (0–3%) et chez l'homme. Toutefois, chez les femmes adultes sensibles, 25% ont présenté des arthralgies et 12% une arthrite franche. Ces réactions se produisent en général 7 à 21 jours après la vaccination et leur durée s'étend de quelques jours à 2 semaines. Ces réactions semblent ne survenir que chez les femmes sensibles à la rubéole, qui auraient le plus besoin du vaccin.

Dans le cadre de la stratégie visant à éliminer la rubéole et le SRC de la Région des Amériques, >250 millions d'adolescents et d'adultes ont été vaccinés lors de campagnes de masse par le RR. La pharmacovigilance menée dans ces pays n'a pas permis d'identifier de réactions indésirables graves associées aux vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux. De grandes études épidémiologiques n'ont pas fait état d'une association entre le vaccin antirubéoleux et une maladie articulaire chronique.<sup>9, 38</sup> Ainsi, une crainte injustifiée des effets indésirables ne doit pas empêcher la vaccination des femmes dont l'état immunitaire vis-à-vis de la rubéole n'est pas certain.

Pour le vaccin RR, une thrombopénie a été rapportée chez 1 vacciné/30 000 (par comparaison avec 1 cas/3000 pour la rubéole due au virus sauvage). Une revue Cochrane<sup>39</sup> de 31 essais contrôlés portant sur les effets du ROR a abouti à la conclusion qu'il y avait probablement une relation de cause à effet entre ce vaccin et un purpura thrombopénique bénin, une parotidite, des symptômes articulaires et au niveau des membres, et des convulsions fébriles dans les 2 semaines suivant la vaccination. Il est peu probable qu'il y ait un lien de cause à effet entre l'exposition au ROR et une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. En de rares occasions, une méningite à liquide clair a été associée à des vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux, qui comprennent aussi des vaccins anti-ourliens (à l'exception de ceux préparés à partir de la souche Jeryl-Lynn).<sup>40</sup> Les réactions anaphylactiques sont rares après administration du RA 27/3. Rien ne permet de penser qu'il y ait un lien de cause à effet entre l'autisme et le ROR.<sup>41</sup>

<sup>36</sup> Cusi MG et al. Possibility of reinfection after immunisation with RA27/3 live attenuated rubella virus. *Archives of Virology*, 1993, 129:337–340.

<sup>37</sup> Bullens D et al. Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. *Clinical Pediatrics (Phila)*, 2000, 39:113–116.

<sup>38</sup> Ray P et al. Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination. Vaccine Safety Datalink Team. *Journal of the American Medical Association*, 1997, 278:551–556.

<sup>39</sup> Demicheli V et al. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (4):CD004407.

<sup>40</sup> Miller E et al. Risks of convulsion and aseptic meningitis following measles-mumps-rubella vaccination in the United Kingdom. *American Journal of Epidemiology*, 2007, 165:704–709.

<sup>41</sup> DeStefano F et al. MMR vaccine and autism: an update of the scientific evidence. *Expert Review of Vaccines*, 2004, 3:19–22.

<sup>36</sup> Cusi MG et al. Possibility of reinfection after immunization with RA27/3 live attenuated rubella virus. *Archives of Virology*, 1993, 129: 337-340.

<sup>37</sup> Bullens D et al. Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. *Clinical Pediatrics (Phila)*, 2000, 39: 113-116.

<sup>38</sup> Ray P et al. Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination. Vaccine Safety Datalink Team. *Journal of the American Medical Association*, 1997, 278: 551-556.

<sup>39</sup> Demicheli V et al. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (4): CD004407.

<sup>40</sup> Miller E et al. Risks of convulsion and aseptic meningitis following measles-mumps-rubella vaccination in the United Kingdom. *American Journal of Epidemiology*, 2007, 165: 704-709.

<sup>41</sup> DeStefano F et al. MMR vaccine and autism: an update of the scientific evidence. *Expert Review of Vaccines*, 2004, 3: 19 22.



Post-licensure studies comparing MMRV with MMR plus varicella vaccine given separately showed that following the first dose, MMRV carried an excess risk of febrile seizures within 7–10 days of 4.3/10 000 doses (95% confidence interval, 2.6–5.6).<sup>42, 43</sup> There was no increase in febrile seizures after the second dose of MMRV.

### Contraindications and precautions

No cases of CRS have been reported in more than 1000 susceptible women who were unknowingly in early stages of pregnancy when, vaccinated against rubella.<sup>9, 44</sup> However, because of a theoretical, but never demonstrated, teratogenic risk, rubella vaccination of pregnant women should be avoided in principle. Women who intend to become pregnant should be advised to delay for 1 month following rubella vaccination. Although women should be asked about the possibility of early pregnancy prior to rubella vaccination, screening tests to exclude pregnant women are not required. Rubella vaccination of unknowingly pregnant women is not an indication for abortion.

People with a history of an anaphylactic reaction to neomycin, gelatin or other components of the vaccine should not be vaccinated. Rubella vaccines should not be given to persons suffering from severe immunodeficiency, including advanced HIV infection and AIDS, congenital immune disorders, malignancies and aggressive immunosuppressive therapy. A systematic review of the literature concerning vaccine-induced immunity in children 6 months after cessation of chemotherapy for acute lymphocytic leukaemia showed that 72–92% of the children had antibodies to rubella, and those without antibodies responded to revaccination.<sup>45</sup> There is no evidence that measles or rubella vaccine will suppress the immune system enough to activate latent tuberculosis or augment active tuberculous disease. However, persons with known active tuberculosis should not be vaccinated until treatment has been established.

There is no contraindication to giving MMR or MMRV to persons with immunity to one or more of their components because existing antibodies will neutralize the corresponding strain. Rubella antibodies present in whole blood or immunoglobulin preparations may interfere with rubella vaccination.<sup>46</sup> If using RCVs in combination with measles-containing vaccine (MCV), the precautions pertaining to MCV should be followed. Thus, the administration of immunoglobulins or other antibody-containing blood products may neutralize the effect of the measles component for 3–11 months, depending on the dose of measles antibody. If using

Des études postcommercialisation comparant le RORV au ROR plus vaccin antivaricelleux administré séparément, ont montré qu'après la première dose, le RORV comportait un risque excédentaire de convulsions fébriles survenant dans les 7 à 10 jours de 4,3/10 000 doses (intervalle de confiance à 95%: 2,6-5,6).<sup>42, 43</sup> Il n'y avait pas de majoration des convulsions fébriles après la deuxième dose de RORV.

### Contre-indications et précautions d'emploi

Aucun cas de SRC n'a été notifié chez plus de 1000 femmes sensibles qui, sans le savoir, en étaient au tout début de leur grossesse lorsqu'elles ont été vaccinées contre la rubéole.<sup>9, 44</sup> Cependant, en raison d'un risque théorique, mais jamais démontré, de tératogénicité, il convient par principe d'éviter la vaccination antirubéoleuse chez la femme enceinte et l'on conseille aux femmes qui envisagent une grossesse d'attendre pour cela 1 mois suite à cette vaccination. Bien qu'il faille interroger les femmes sur la possibilité d'un début de grossesse avant de les vacciner contre la rubéole, il n'est pas nécessaire de procéder à des tests de dépistage afin d'exclure les femmes enceintes. La vaccination antirubéoleuse de femmes qui étaient enceintes sans le savoir n'est pas une indication d'avortement.

Il convient de ne pas vacciner les personnes ayant un antécédent de réaction anaphylactique à la néomycine, à la gélatine ou à d'autres constituants du vaccin. Les vaccins antirubéoleux ne doivent pas être administrés aux personnes atteintes d'une immunodéficience grave, notamment d'une infection à VIH avancée ou du SIDA, de troubles immunitaires congénitaux, de tumeurs malignes ou suivant un traitement immunosuppresseur agressif. Un examen systématique de la littérature portant sur l'immunité induite par le vaccin chez des enfants 6 mois après l'arrêt d'une chimiothérapie visant à traiter une leucémie aiguë lymphoblastique, a montré que 72% à 92% d'entre eux possédaient des anticorps antirubéoleux et que ceux qui n'en avaient pas répondaient bien à la revaccination.<sup>45</sup> Rien ne permet de penser que le vaccin antirougeoleux ou antirubéoleux puisse abaisser suffisamment le système immunitaire pour réactiver une tuberculose latente ou renforcer une tuberculose évolutive. Toutefois, les personnes dont on sait qu'elles ont une tuberculose évolutive ne doivent pas être vaccinées tant qu'un traitement n'a pas été mis en place.

Il n'y a pas de contre-indication à l'administration du ROR ou du RORV à des personnes présentant une immunité contre un ou plusieurs de leurs constituants parce que les anticorps existants neutraliseront la souche correspondante. Les anticorps antirubéoleux présents dans le sang total ou dans les préparations d'immunoglobulines peuvent interférer avec la vaccination antirubéoleuse.<sup>46</sup> Si l'on utilise un vaccin renfermant le vaccin antirougeoleux en association avec un vaccin renfermant le vaccin antirubéoleux, les précautions applicables à ce dernier doivent être suivies. Ainsi, l'administration d'immunoglobulines ou d'autres produits sanguins renfermant des anticorps peut neutraliser l'effet de la composante antirougeoleuse

<sup>42</sup> Klein NP et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*, 2010, 126:e1- e8 (<http://pediatrics.aappublications.org/content/126/1/e1.long>, accessed June 2011).

<sup>43</sup> Grading of scientific evidence – Table III (Safety). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/rubella\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/rubella_grad_safety.pdf).

<sup>44</sup> da Silva e Sá GR et al. Seroepidemiological profile of pregnant women after inadvertent rubella vaccination in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 2001–2002. *Revista panamericana de salud pública*, 2006, 19:371–378.

<sup>45</sup> van Tilburg CM et al. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia*, 2006, 20:1717–1722.

<sup>46</sup> Siber GR et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *Journal of Pediatrics*, 1993, 122:204–211.

<sup>42</sup> Klein NP et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*, 2010, 126: e1 e8 (<http://pediatrics.aappublications.org/content/126/1/e1.long>, consulté en juin 2011).

<sup>43</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau III (sécurité). Disponible à l'adresse: [http://www.who.int/entity/immunization/rubella\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/rubella_grad_safety.pdf).

<sup>44</sup> da Silva e Sá GR et al. Seroepidemiological profile of pregnant women after inadvertent rubella vaccination in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 2001–2002. *Revista panamericana de salud pública*, 2006, 19: 371 378.

<sup>45</sup> van Tilburg CM et al. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia*, 2006, 20: 1717-1722.

<sup>46</sup> Siber GR et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *Journal of Pediatrics*, 1993, 122: 204 211.

monocomponent rubella vaccines, people who received blood products should wait at least 3 months before vaccination and, if possible, blood products should be avoided for up to 2 weeks postvaccination.

Administration of human anti-Rh (D) immune globulin does not generally interfere with an immune response to rubella vaccine, and is not a contraindication to postpartum vaccination.

Mild, concurrent infections are not considered contraindications, but vaccination should be postponed if the patient has fever  $>38.5^{\circ}\text{C}$  or other signs of serious disease.

### Epidemiological impact of rubella vaccination

When vaccination of children is introduced, the average age of those infected increases; however, the age-specific incidence decreases in all age groups if vaccination coverage is high. When vaccine coverage is low – for example, in a suboptimal childhood-only immunization programme or when rubella vaccination is offered only in the private sector – the circulation of the virus may be decreased enough so that those who would normally be infected as children will remain susceptible until they reach adolescence and adulthood. In such settings, an increase in CRS cases may be predicted from mathematical models.<sup>47</sup> In Costa Rica and Greece, clusters of CRS cases occurred after a period of low coverage of rubella vaccination in children.<sup>48, 49</sup> However, it is not clear if these clusters represented a sustained increase in CRS incidence above levels prior to the vaccine being introduced. In both Costa Rica and Greece increased immunization efforts prevented further clusters of CRS.

On the other hand, when immunization is targeted only at adolescent girls or women of childbearing age, the epidemiology of rubella and circulation of rubella virus remain largely unaffected since most infections occur before the age at immunization. With such an approach, the incidence of CRS declines linearly with increasing levels of coverage. However, elimination of CRS is unlikely to be achieved with this strategy alone as it would require every susceptible woman to be effectively immunized.

Following vaccination, rubella vaccine virus is not spread from person to person or in the environment.

### Goals and strategies for rubella prevention

The primary goal of rubella vaccination is to prevent congenital rubella infection, including CRS. There are 2 general approaches to the use of RCVs. One approach focuses exclusively on reducing CRS by immunizing adolescent girls or women of childbearing age, or both groups. The other approach is more comprehensive, fo-

pendant 3 à 11 mois, selon la dose d'anticorps antirougeoleux présents. Si l'on utilise uniquement un vaccin antirubéoleux monovalent les personnes qui ont reçu des produits sanguins doivent attendre au moins 3 mois avant de se faire vacciner et éviter si possible de recevoir des produits sanguins pendant les 2 semaines suivant la vaccination.

L'administration d'immunoglobuline humaine anti-D n'interfère en général pas avec une réponse immunitaire au vaccin antirubéoleux et ne constitue pas une contre-indication à la vaccination durant le post partum.

Des infections concomitantes bénignes ne sont pas considérées comme des contre-indications, mais la vaccination doit être reportée si la patiente présente une fièvre  $>38,5^{\circ}\text{C}$  ou d'autres signes de maladie grave.

### Conséquences épidémiologiques de la vaccination antirubéoleuse

Lorsqu'on introduit la vaccination des enfants, l'âge moyen de ceux qui sont infectés augmente; cependant, l'incidence par âge diminue dans toutes les classes d'âge si la couverture vaccinale est élevée. Lorsque la couverture est faible – par exemple dans le cadre d'un programme de vaccination sous-optimal uniquement axé sur les enfants, ou lorsque la vaccination antirubéoleuse n'est offerte que par le secteur privé – la circulation du virus peut être suffisamment diminuée pour que ceux qui seraient normalement infectés durant l'enfance restent sensibles jusqu'à l'adolescence et l'âge adulte. En pareil cas, les modèles mathématiques prédisent une augmentation du nombre de cas de SRC.<sup>47</sup> Au Costa Rica et en Grèce, des groupes de cas de SRC se sont produits à la suite d'une période de faible couverture de la vaccination antirubéoleuse chez l'enfant.<sup>48, 49</sup> Cependant, il n'est pas clairement établi si ces groupes représentaient une augmentation soutenue de l'incidence du SRC, supérieure de ce qu'elle était avant l'introduction du vaccin. Au Costa Rica comme en Grèce, des efforts accrus de vaccination ont permis de prévenir l'apparition d'autres groupes de cas de SRC.

Par ailleurs, lorsque la vaccination n'est ciblée que sur les adolescentes et les femmes en âge de procréer, l'épidémiologie de la rubéole et la circulation du virus rubéoleux restent presque totalement inchangées puisque la plupart des infections se produisent avant l'âge de la vaccination. Avec une telle stratégie, l'incidence du SRC diminue de façon linéaire au fur et à mesure de l'augmentation de la couverture. Cependant, il est peu probable qu'on parvienne à une élimination des cas de SRC avec cette seule stratégie puisqu'il faudrait pour cela que toutes les femmes sensibles soient vaccinées avec succès.

Suite à la vaccination, le virus vaccin rubéoleux ne se propage pas d'homme à homme ni dans l'environnement.

### Prévention de la rubéole: objectifs et stratégies

Le principal objectif de la vaccination antirubéoleuse est de prévenir la rubéole congénitale, notamment le SRC. Il existe 2 grandes stratégies d'utilisation des vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux. L'une est exclusivement axée sur la réduction du nombre de cas de SRC en vaccinant des adolescentes ou les femmes en âge de procréer, ou les deux. L'autre est plus globale

<sup>47</sup> Anderson RM et al. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *The Journal of Hygiene*, 1983, 90:259–325.

<sup>48</sup> Jimenez G et al. Estimating the burden of congenital rubella syndrome in Costa Rica, 1996–2001. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2007, 26:382–386.

<sup>49</sup> Panagiotopoulos T et al. Epidemiology of rubella and congenital rubella syndrome in Greece, 1994–2003. *European Surveillance*, 2004, 9:17–19.

<sup>47</sup> Anderson RM et al. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *The Journal of Hygiene*, 1983, 90: 259-325.

<sup>48</sup> Jimenez G et al. Estimating the burden of congenital rubella syndrome in Costa Rica, 1996–2001. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2007, 26: 382-386.

<sup>49</sup> Panagiotopoulos T et al. Epidemiology of rubella and congenital rubella syndrome in Greece, 1994-2003. *European Surveillance*, 2004, 9: 17-19.

cusing on interrupting transmission of rubella virus, thereby eliminating rubella as well as CRS. The latter approach requires RCVs to be introduced into the routine childhood immunization schedule and combined with the vaccination of older age groups who are susceptible to rubella. Depending on the burden of disease and available resources, countries may choose to accelerate their progress towards elimination by conducting campaigns that target a wide age-range of both males and females.

The Region of the Americas established the goal of eliminating rubella and CRS by 2010.<sup>30</sup> Building on the regional measles elimination strategy of a 1-time campaign targeted at children in a wide range of ages (that is, a catch-up campaign), achieving high coverage of routine immunization (that is, keep-up vaccination) and regular follow-up campaigns targeting recent birth cohorts, countries in the Americas added MR campaigns for adult men and women (known as speed-up campaigns) to accelerate achievement of elimination. As of April 2011, the last endemic cases of rubella had occurred in Argentina in February 2009, and the countries in the Region are in the process of verifying the elimination of rubella and CRS.<sup>30,31</sup> The achievement of rubella elimination in the Region of the Americas indicates that in principle rubella – like measles – could be eradicated globally.<sup>50</sup>

Since 1996, when only 83 WHO Member States used RCVs in their national immunization schedules, there has been a steady increase in the number of countries introducing vaccination against rubella, which is delivered in most countries as MMR during the second year of life. The level of introduction varies by WHO region, however: as of December 2009, a total of 130 of 193 Member States used RCVs in national immunization schedules, including 2 (4%) of 46 Member States in the African Region, 35 (100%) in Region of the Americas, 15 (71%) of 21 in the Eastern Mediterranean Region, 53 (100%) in the European Region, 4 (36%) of 11 in the South-East Asia Region, and 21 (78%) of 27 in the Western Pacific Region.<sup>51</sup> Of the remaining 63 countries that have not yet introduced the vaccine, all are providing 2 doses of measles vaccine through a combination of routine immunization and supplementary immunization activities (SIAs) as part of accelerated efforts to reduce measles mortality or regional elimination efforts.

The Region of the Americas and the European Region have established goals to eliminate rubella by 2010 and 2015, respectively; the Western Pacific Region has established an accelerated rubella and CRS prevention goal (<1 case per 100 000 live births); the Eastern Mediterranean Region has established a goal of CRS prevention without a target date for countries that have introduced national rubella vaccination programmes; the African Region and the South-East Asia Region have not established goals for rubella control or elimination. The African and South-East Asia regions have the highest

et vise à interrompre la transmission du virus rubéoleux, éliminant ainsi la rubéole et le SRC. Cette dernière approche nécessite que les vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux soient introduits dans les calendriers de vaccination systématique des enfants et qu'on y associe la vaccination des classes d'âge plus élevées qui sont sensibles à la rubéole. En fonction de la charge de morbidité et des ressources disponibles, les pays peuvent choisir d'accélérer leur progression en vue de l'élimination de cette maladie en menant des campagnes visant une large tranche d'âge d'hommes et de femmes.

La Région des Amériques s'est fixé pour objectif d'éliminer la rubéole et le SRC avant 2010.<sup>30</sup> En s'appuyant sur la stratégie régionale d'élimination de la rougeole consistant en une campagne unique visant les enfants appartenant à une large tranche d'âge (à savoir une vaccination de rattrapage), en obtenant une couverture élevée de la vaccination systématique (à savoir par des campagnes de maintien) et en assurant des campagnes de suivi régulières ciblant les nouvelles cohortes de naissances, les pays des Amériques ont rajouté des campagnes de vaccination par le RR des hommes et des femmes adultes (connues sous le nom de campagnes accélérées) pour atteindre plus vite l'élimination. Les derniers cas de rubéole endémique survenus en Argentine remontent à février 2009, et en avril 2011, les pays de la Région avaient engagé le processus de vérification de l'élimination de la rubéole et du SRC.<sup>30,31</sup> Le succès de l'élimination de la rubéole dans la Région des Amériques indique qu'en principe, la rubéole – tout comme la rougeole – pourrait être éradiquée partout dans le monde.<sup>50</sup>

Depuis 1996, année au cours de laquelle seuls 83 États Membres de l'OMS utilisaient des vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux dans leurs calendriers nationaux de vaccination, il y a eu une augmentation régulière du nombre de pays introduisant la vaccination antirubéoleuse, qui, dans la plupart des pays, est administrée aux enfants au moyen du ROR au cours de leur deuxième année. Toutefois, le degré d'introduction varie selon la Région OMS: en décembre 2009, 130 des 193 États Membres utilisaient un vaccin renfermant le vaccin rubéoleux dans leurs calendriers nationaux de vaccination, dont 2 (4%) des 46 États Membres de la Région africaine, les 35 (100%) de la Région des Amériques, 15 (71%) des 21 de la Région de la Méditerranée orientale, les 53 (100%) de la Région européenne, 4 (36%) des 11 de la Région de l'Asie du Sud Est, et 21 (78%) des 27 de la Région du Pacifique occidental.<sup>51</sup> Les 63 pays qui n'ont pas encore introduit ce vaccin fournissent tous 2 doses de vaccin antirougeoleux en combinant la vaccination systématique et des activités de vaccination supplémentaire dans le cadre d'efforts accélérés pour réduire la mortalité rougeoleuse ou d'efforts d'élimination régionaux.

La Région des Amériques et la Région européenne s'étaient fixé, pour objectif d'éliminer la rubéole avant 2010 pour la première et 2015 pour la seconde; la Région du Pacifique occidental s'est fixé un objectif de prévention accélérée de la rubéole et du SRC (<1 cas pour 100 000 naissances vivantes); la Région de la Méditerranée orientale a elle pour objectif la prévention du SRC, sans date butoir, pour les pays qui ont introduit des programmes de vaccination nationaux contre la rubéole; la Région africaine et la Région de l'Asie du Sud-Est ne se sont pas fixé d'objectif de lutte antirubéoleuse ou d'élimination de cette maladie. Ces deux régions renferment le nombre estimé de cas

<sup>50</sup> Reef SE. Rubella and congenital rubella syndrome. *Bulletin of the World Health Organization*, 1998,76(Suppl. 2):156-157.

<sup>51</sup> See No. 42, 2010, pp. 413-424.

<sup>50</sup> Reef SE. Rubella and congenital rubella syndrome. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1998, 76 (Suppl. 2) : 156-157.

<sup>51</sup> Voir N° 42, 2010, pp. 413-424.

estimated number of CRS cases and are also the regions with the lowest uptake of vaccine. However, in some countries within these regions high birth rates or high rubella transmission rates, or both, will result in a lower average age of infection that will likely result in a lower incidence of CRS.<sup>10</sup>

Table 1 summarizes the vaccination strategies required to reduce the incidence of CRS or eliminate rubella and CRS by the cohorts vaccinated and the time necessary to achieve the elimination goal. Vaccinating only adolescent girls and women of childbearing age results in a decline in CRS that is proportional to the level of coverage achieved. Each well implemented childhood-vaccination strategy will ultimately result in the interruption of transmission and elimination of rubella and CRS but these will occur over different time periods. The more extensive the implementation of vaccination strategies, the shorter the time frame for eliminating rubella and CRS. Thus, when vaccination at high coverage (e.g. >85%–90%) is provided only to young children (such as those aged 1–4 years) rubella and CRS will be eliminated in approximately 20–30 years; it will be eliminated within approximately 10–20 years when vaccination at high coverage is provided to young children and adolescents (for example, children aged 1–14 years), and within 10 years when vaccination at high coverage is provided to young children, adolescents and adults (for example, people aged 1–39 years).

In determining the most appropriate goal and strategy for different countries and regions, several issues should

de SRC le plus élevé et sont également les Régions où l'utilisation du vaccin est la plus faible. Cependant, dans certains pays de ces Régions, des taux de natalité élevés ou des taux de transmission de la rubéole élevés, ou les deux, feront que l'âge moyen auquel l'infection va être contractée sera plus faible, ce qui se traduira probablement par une incidence plus faible du SRC.<sup>10</sup>

Le Tableau 1 récapitule les stratégies de vaccination nécessaires pour réduire l'incidence du SRC ou éliminer la rubéole et le SRC par cohortes vaccinées et durée nécessaire pour atteindre l'objectif d'élimination. Le fait de ne vacciner que les adolescentes et les femmes en âge de procréer entraîne une diminution du nombre de cas de SRC qui est proportionnelle au degré de couverture atteint. Chaque stratégie de vaccination des enfants correctement mise en œuvre aboutira en fin de compte à l'interruption de la transmission et à l'élimination de la rubéole et du SRC, mais celles-ci se produiront à des périodes différentes. Plus les stratégies de vaccination sont mises en œuvre de manière étendue, plus le délai d'élimination de la rubéole et du SRC sera court. Ainsi, lorsqu'une couverture vaccinale élevée (>85-90%) n'est administrée qu'aux jeunes enfants (par exemple ceux âgés de 1 à 4 ans), il faut environ 20 à 30 ans pour éliminer la rubéole et le SRC; lorsqu'elle est administrée aux jeunes enfants et aux adolescents (par exemple enfants âgés de 1 à 14 ans), il faut environ 10 à 20 ans, et lorsqu'elle est administrée aux jeunes enfants, aux adolescents et aux adultes (par exemple personnes âgées de 1 à 39 ans), il faut 10 ans.

Lorsqu'on cherche à déterminer l'objectif et la stratégie la plus appropriée pour les différents pays ou Régions, il convient

Table 1 **Vaccination strategies to reduce the incidence of congenital rubella syndrome (CRS) or eliminate rubella and CRS, by cohorts vaccinated and time needed to achieve elimination**

Tableau 1 **Stratégies de vaccination visant à réduire l'incidence du syndrome de rubéole congénitale (SRC) ou à éliminer la rubéole et le SRC, par cohortes vaccinées et durée nécessaire pour obtenir l'élimination**

Cohorts to be vaccinated – Cohortes à vacciner	Goal – Objectif			
	Reduce CRS – Réduire le nombre de cas de SRC	Eliminate rubella and CRS – Éliminer la rubéole et le SRC		
		Strategies to achieve elimination within 20–30 years – Stratégies pour obtenir l'élimination en 20 à 30 ans	Strategies to achieve elimination within 10–20 years – Stratégies pour obtenir l'élimination en 10 à 20 ans	Strategies to achieve elimination within 10 years – Stratégies pour obtenir l'élimination en 10 ans
Women of childbearing age – Femmes en âge de procréer	Routine immunization or SIAs – Vaccination systématique ou activité de vaccination supplémentaire	Routine immunization or SIAs – Vaccination systématique ou activités de vaccination supplémentaire	Routine immunization or SIAs for females not targeted by previous campaigns – Vaccination systématique ou activités de vaccination supplémentaire pour les femmes non ciblées par les campagnes précédentes	Speed-up campaign <sup>c</sup> – Campagne accélérée <sup>c</sup>
Children 9 months–4 years – Enfants de 9 mois à 4 ans		1 dose routine immunization and regular follow-up campaigns <sup>a</sup> or 2 doses given through routine immunization – 1 dose (vaccination systématique) et campagnes régulières de suivi <sup>a</sup> ou 2 doses administrées dans le cadre de la vaccination systématique	1 dose routine immunization and regular follow-up campaigns <sup>a</sup> or 2 doses given through routine immunization after catch-up campaign <sup>c</sup> – 1 dose (vaccination systématique) et campagnes régulières de suivi <sup>a</sup> ou 2 doses administrées dans le cadre de la vaccination systématique après une campagne de rattrapage <sup>c</sup>	1 dose routine immunization and regular follow-up campaigns <sup>a</sup> or 2 doses given through routine immunization after speed-up campaign <sup>a</sup> – 1 dose (vaccination systématique) et campagnes régulières de suivi <sup>a</sup> ou 2 doses administrées dans le cadre de la vaccination systématique après une campagne accélérée <sup>a</sup>
Children 5–14 years – Enfants de 5 à 14 ans			Catch-up campaign <sup>b</sup> – Campagne de rattrapage <sup>b</sup>	Speed-up campaign <sup>c</sup> – Campagne accélérée <sup>c</sup>
Adolescents and adults aged 15–39 years – Adolescents et adultes âgés de 15 à 39 ans				Speed-up campaign <sup>c</sup> – Campagne accélérée <sup>c</sup>

SIAs, supplementary immunization activities.

<sup>a</sup> Follow-up campaigns are periodic campaigns that usually target all children born since the previous campaign. These campaigns are usually conducted nationwide every 2–4 years and target children aged 9–59 months. – Les campagnes de suivi sont des campagnes périodiques qui ciblent en général tous les enfants nés depuis la dernière campagne. Ces campagnes sont habituellement menées à l'échelle nationale tous les 2 à 4 ans et ciblent les enfants âgés de 9 à 59 mois.

<sup>b</sup> A catch-up campaign is a 1-time campaign that targets all children aged 9 months to 14 years. – Une campagne de rattrapage est une campagne unique qui vise tous les enfants âgés de 9 mois à 14 ans.

<sup>c</sup> A speed-up campaign is a 1-time campaign that targets older children, adolescents and adults (the age group of males and females to be vaccinated depends on which year the vaccine is introduced, the coverage of follow-up campaigns, epidemiology, and fertility rates in the country). – Une campagne accélérée est une campagne unique qui cible les enfants les plus âgés, les adolescents et les adultes (la classe d'âge des hommes et femmes à vacciner dépend de l'année au cours de laquelle le vaccin est introduit, de la couverture des campagnes de suivi, de l'épidémiologie et des taux de fécondité dans le pays).

be assessed, including the burden of rubella and CRS, the age distribution of susceptible individuals, the cost effectiveness of the proposed strategies, whether preventing rubella and CRS are health priorities, and whether sustainable financing can be identified. Such assessments will facilitate comparisons of rubella control efforts and other health priorities, and make cost-effectiveness assessments more precise. Each goal established should have a specified time frame for achievement of the goal.

The decision on whether to introduce routine childhood immunization against rubella depends on the strength of the routine immunization programme as indicated by routine measles coverage, the infrastructure and resources available for child-immunization and adult-immunization programmes, whether the safety of the injections can be assured, and competing disease priorities.

### Surveillance needs

In all stages of rubella control, including in countries that have not introduced RCVs, rubella surveillance should be integrated with the measles surveillance system. This integrated surveillance should recognize the needs specific to rubella because of its impact during pregnancy. Therefore, all febrile rashes in pregnant women should be investigated. For countries without routine CRS surveillance, active surveillance should be implemented during a rubella outbreak. Other methods for assessing the burden of CRS may include reviewing hospital records, conducting surveys of people who are deaf or blind and determining the cause of their disability, and reporting by clinicians. WHO guidelines for CRS surveillance were published in 1999<sup>52</sup> and standards were published in 2003.<sup>53</sup>

As rubella control progresses towards elimination, the sensitivity and specificity of surveillance systems should increase. If resources permit, periodic seroprevalence surveys could be used to monitor the impact of an immunization programme; these surveys could include collection of samples from women attending antenatal clinics. Monitoring changes in age-specific and sex-specific seroprevalence provides data for identifying modifications that may need to be made to the immunization strategy.

### Cost effectiveness

In high-income and middle-income countries, caring for CRS cases is costly, and rubella vaccination has been found to be cost-effective.<sup>54, 55</sup> In both industrialized countries and less industrialized countries in Latin America and the Caribbean, where coverage is >80%, cost-benefit studies of rubella vaccination have demonstrated that the benefits outweigh the costs, and that rubella vaccination is economically justified, particu-

d'analyser plusieurs questions, à savoir: le fardeau de la rubéole et du SRC, la structure par âge des sujets sensibles, le coût/efficacité des stratégies proposées, si la prévention de la rubéole et du SRC constituent des priorités de santé et si l'on peut trouver un financement durable. Ces analyses faciliteront les comparaisons entre les efforts de lutte contre la rubéole et les autres priorités de santé et rendront les analyses de coût/efficacité plus précises. Chaque objectif fixé doit être accompagné d'un délai clairement spécifié au cours duquel il doit être atteint.

La décision relative à l'opportunité d'introduire une vaccination systématique contre la rubéole durant l'enfance dépend de la robustesse du programme de vaccination systématique, dont témoignent la couverture antirougeoleuse systématique, l'infrastructure et les ressources disponibles pour les programmes de vaccination des enfants et des adultes, le fait de savoir si l'on peut assurer la sécurité des injections, et les priorités d'action concurrentes.

### Besoins en matière de surveillance

Tous les stades de la lutte antirougeoleuse, y compris dans les pays qui n'ont pas introduit des vaccins renfermant le vaccin antirougeoleux, la surveillance de la rubéole doit être intégrée aux systèmes de surveillance de la rougeole. Cette surveillance intégrée doit reconnaître les besoins spécifiques de la rubéole à cause de ses répercussions pendant la grossesse. Par conséquent, toute éruption cutanée fébrile chez une femme enceinte doit faire l'objet d'investigations. Dans les pays qui n'exercent pas une surveillance systématique du SRC, il convient de mettre en œuvre une surveillance active au cours des flambées de rubéole. Parmi les autres méthodes permettant d'évaluer le poids du SRC, on peut citer: l'examen des dossiers hospitaliers, la réalisation d'enquêtes chez les sujets sourds ou aveugles afin de déterminer la cause de leur incapacité et la notification de la maladie par les cliniciens. L'OMS a publié en 1999<sup>52</sup> des directives et, en 2003,<sup>53</sup> des normes concernant la surveillance du SRC.

Au fur et à mesure de la progression de la lutte antirougeoleuse vers l'objectif d'élimination, la sensibilité et la spécificité des systèmes de surveillance doivent augmenter. Si les ressources le permettent, des enquêtes périodiques de séroprévalence peuvent servir à suivre les effets d'un programme de vaccination; ces enquêtes pourraient recueillir des échantillons chez les femmes venant consulter dans les dispensaires prénatals. La surveillance des évolutions de la séroprévalence par âge et par sexe fournit des données permettant d'identifier les changements qu'il peut falloir apporter à la stratégie de vaccination.

### Bilan coût/efficacité

Dans les pays à revenu faible et intermédiaire, soigner les cas de SRC s'avère coûteux et la vaccination antirougeoleuse offre un bon rapport coût/efficacité.<sup>54, 55</sup> Dans les pays industrialisés comme dans ceux d'Amérique latine et des Caraïbes qui le sont moins, où la couverture est >80%, les études de coût avantages de la vaccination antirougeoleuse ont démontré que les bénéfices l'emportaient sur les coûts et que la vaccination antirougeoleuse est économiquement justifiée, particulièrement lorsqu'elle est

<sup>52</sup> *Guidelines for surveillance of congenital rubella syndrome and rubella: field test version, May 1999.* Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/V&B/99.22). (Also available at <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9934.pdf>.)

<sup>53</sup> *WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases.* Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/V&B/03.01). (Also available at [http://www.who.int/immunization/documents/WHO\\_VB\\_03.01/en/index.html](http://www.who.int/immunization/documents/WHO_VB_03.01/en/index.html).)

<sup>54</sup> Lanzieri TM et al. Incidence, clinical features and estimated costs of congenital rubella syndrome after a large rubella outbreak in Recife, Brazil, 1999–2000. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 23:1116–1122.

<sup>55</sup> Irons B et al. Strategies to eradicate rubella in the English-speaking Caribbean. *American Journal of Public Health*, 2000, 90:1545–1549.

<sup>52</sup> *Directives concernant la surveillance du syndrome de rubéole congénitale et de la rubéole. Version pour les essais de terrain, mai 1999.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (WHO/V&B/99.22). (Également disponible à l'adresse: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9934.pdf>.)

<sup>53</sup> *WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/V&B/03.01). (Également disponible à l'adresse: [http://www.who.int/immunization/documents/WHO\\_VB\\_03.01/en/index.html](http://www.who.int/immunization/documents/WHO_VB_03.01/en/index.html).)

<sup>54</sup> Lanzieri TM et al. Incidence, clinical features and estimated costs of congenital rubella syndrome after a large rubella outbreak in Recife, Brazil, 1999–2000. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 23: 1116–1122.

<sup>55</sup> Irons B et al. Strategies to eradicate rubella in the English-speaking Caribbean. *American Journal of Public Health*, 2000, 90: 1545–1549.

larly when combined with measles vaccination.<sup>56</sup> However, no such studies have been conducted in low-income countries in Africa and Asia.

### WHO position on rubella vaccines

In light of the remaining global burden of CRS and proven efficacy and safety of RCVs, WHO recommends that countries take the opportunity offered by accelerated measles control and elimination activities to introduce RCVs. These measles vaccine delivery strategies provide an opportunity for synergy and a platform for advancing rubella and CRS elimination.

All countries that have not yet introduced rubella vaccine, and are providing 2 doses of measles vaccine using routine immunization or SIAs, or both, should consider including RCVs in their immunization programme.

There are 2 general approaches to the use of rubella vaccine. One approach focuses exclusively on reducing CRS by immunizing adolescent girls or women of child-bearing age, or both, to provide individual protection. The second approach is more comprehensive, focusing on interrupting rubella virus transmission and thereby eliminating rubella as well as CRS. To ensure the success of this approach, rubella vaccination should be integrated with measles-vaccine delivery strategies through the use of MR or MMR vaccines.

Countries planning to introduce RCVs should review the epidemiology of rubella, including the susceptibility profile of the population; assess the burden of CRS; and establish rubella and CRS prevention as a public health priority. Cost-benefit studies are not needed in every country before rubella vaccination is implemented; results from studies in countries with similar sociodemographic circumstances can be informative. Depending on the burden of CRS and available resources, countries should define their goal and the time frame for achieving it (*Table 1*).

Introducing rubella vaccine into childhood immunization programmes implies a long-term commitment to achieving and maintaining sufficient immunization coverage to ensure a sustained reduction in the incidence of CRS and ultimately the elimination of rubella and CRS. Strong political commitment to the elimination of rubella and CRS, and sustainable financing for vaccination and surveillance activities, should be in place before introducing rubella vaccination into the childhood immunization programme.

For countries undertaking the strategy of CRS reduction alone, adolescent and adult females should be vaccinated through either routine services or SIAs. This option will provide direct protection to women of child-bearing age; however, the impact of this strategy is limited by the coverage achieved and the age groups targeted. In the absence of a programme that vaccinates infants and young children, rubella will continue to circulate, resulting in ongoing exposure of pregnant women and the associated risk of CRS.

For countries undertaking the elimination of rubella and CRS, the preferred approach is to begin with MR vaccine

associée à la vaccination antirougeoleuse.<sup>56</sup> Cependant, aucune étude de ce type n'a été menée dans les pays à faible revenu d'Afrique et d'Asie.

### Position de l'OMS sur les vaccins antirubéoleux

Compte tenu de la charge de morbidité mondiale résiduelle de SRC et de l'efficacité et de l'innocuité attestées des vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux, l'OMS recommande que les pays saisissent l'occasion offerte par les activités accélérées de lutte contre la rougeole et d'élimination de cette maladie pour introduire les vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux. Ces stratégies d'administration du vaccin antirougeoleux fournissent une possibilité de synergie et un tremplin pour faire progresser l'élimination de la rubéole et du SRC.

Tous les pays qui n'ont pas encore introduit le vaccin antirubéoleux et qui délivrent 2 doses de vaccin antirougeoleux dans le cadre de la vaccination systématique ou des activités de vaccination supplémentaire, ou des deux, doivent envisager d'inclure l'administration d'un vaccin renfermant le vaccin antirubéoleux dans leur programme de vaccination.

Il existe 2 grandes stratégies d'utilisation du vaccin antirubéoleux. L'une s'intéresse exclusivement à la réduction du nombre de cas de SRC en vaccinant les adolescentes ou les femmes en âge de procréer, ou les deux, afin d'apporter une protection individuelle. La seconde est de portée plus générale et se concentre sur l'interruption de la transmission du virus rubéoleux et, de ce fait, sur l'élimination de la rubéole et du SRC. Pour garantir le succès de cette stratégie, la vaccination antirubéoleuse doit être intégrée aux stratégies d'administration du vaccin antirougeoleux grâce à l'utilisation des vaccins RR ou ROR.

Les pays qui prévoient d'introduire des vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux doivent étudier l'épidémiologie de la rubéole, et notamment le profil de sensibilité de la population; évaluer le poids du SRC; et faire de la prévention de la rubéole et du SRC une priorité de santé publique. Il n'est pas nécessaire d'effectuer des études coût-avantages dans chaque pays avant de mettre en œuvre la vaccination antirubéoleuse; les résultats des études effectuées dans des pays vivant des situations sociodémographiques comparables peuvent fournir les informations nécessaires. En fonction du poids du SRC et des ressources disponibles, les pays fixeront leur objectif et le délai pour l'atteindre (*Tableau 1*).

L'introduction du vaccin antirubéoleux dans les programmes de vaccination infantile suppose un engagement à long terme permettant d'atteindre et de maintenir une couverture vaccinale suffisante pour garantir une réduction durable de l'incidence du SRC et, au bout du compte, l'élimination de la rubéole et du SRC. Un engagement politique fort en faveur de l'élimination de la rubéole et du SRC et un financement durable des activités de vaccination et de surveillance doivent être en place avant l'introduction de la vaccination antirubéoleuse dans les programmes de vaccination infantile.

Pour les pays n'appliquant que la stratégie de réduction du nombre de cas de SRC, les adolescentes et les femmes adultes doivent être vaccinées soit par les services de vaccination systématique, soit à l'occasion d'activités de vaccination supplémentaire. Cette option fournira une protection directe aux femmes en âge de procréer; cependant, ses effets sont limités par la couverture obtenue et les classes d'âge ciblées. En l'absence d'un programme qui vaccine les nourrissons et les jeunes enfants, la rubéole continuera de circuler, d'où une persistance de l'exposition des femmes enceintes et du risque de SRC qui lui est associé.

Pour les pays qui entreprennent d'éliminer la rubéole et le SRC, la stratégie privilégiée consiste à commencer par administrer le RR

<sup>56</sup> Hinman AR et al. Economic analyses of rubella and rubella vaccines: a global review. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80:264-270.

<sup>56</sup> Hinman AR et al. Economic analyses of rubella and rubella vaccines: a global review. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 2002, 80: 264-270.

or MMR vaccine in a campaign targeting a wide range of ages that is followed immediately by the introduction of MR or MMR vaccine into the routine programme. The first dose of an RCV can be delivered at 9 months or 12 months, depending on the level of measles virus transmission.<sup>23</sup> All subsequent follow-up campaigns should use MR vaccine or MMR vaccine. In addition, countries should make efforts to reach women of childbearing age by immunizing adolescent girls or women of childbearing age, or both, either through routine services or mass campaigns.

Sustained low coverage of rubella immunization in infants and young children (for example, when rubella vaccine is used only in the private sector) can result in an increase in susceptibility among women of childbearing age that may increase the risk of CRS above levels prior to the vaccine being introduced (known as a paradoxical effect). However, if vaccination coverage is sufficiently high, rubella transmission will be markedly reduced or interrupted, thereby removing the risk of rubella exposure for pregnant women.

To avoid the potential of an increased risk of CRS, countries should achieve and maintain immunization coverage of 80% or greater with at least 1 dose of an RCV delivered through routine services or regular SIAs, or both.

Depending on the burden of disease and the available resources, countries may choose to accelerate their progress towards elimination by conducting campaigns targeting a wide range of ages of both adult males and females. The precise target population addressed will depend on the country's susceptibility profile, cultural acceptability and operational feasibility.

The importance of vaccinating health workers has been demonstrated by outbreaks that occurred in health institutions and affected both health workers and patients. The vaccine may also be offered to susceptible individuals travelling to countries where they are likely to be exposed to rubella virus.

Because rubella is not as highly infectious as measles and because the effectiveness of 1 dose of an RCV is  $\geq 95\%$  even at age 9 months, only 1 dose of rubella vaccine is required to achieve rubella elimination if high coverage is achieved. However, when combined with measles vaccination, it may be easier to implement a second dose of RCVs using the same combined MR vaccine or MMR vaccine for both doses.

RCVs can be administered concurrently with inactivated vaccines. As a general rule, live vaccines should be given either simultaneously or at least 4 weeks apart. An exception to this rule is oral poliovirus vaccine, which can be given at any time before or after RCVs without interfering in the response to either vaccine. Interference may occur between MMR and yellow fever vaccines if they are simultaneously administered to young children. In a study published in 2011,<sup>57</sup> seroconversion rates were lower when yellow fever and MMR vaccines were co-administered to infants aged 12 months than when yellow fever vaccine was administered 30 days after MMR (rubella, 90% versus 97%; yellow fever, 70% versus 87%; mumps, 61% versus 71%). Seroconversion rates for mea-

ou le ROR lors d'une campagne visant une large tranche d'âges, puis, immédiatement après, à introduire le RR ou le ROR dans le programme de vaccination systématique. La première dose d'un vaccin renfermant le vaccin antirubéoleux peut être administrée à l'âge de 9 ou 12 mois, en fonction de l'intensité de la transmission du virus rougeoleux.<sup>23</sup> Toutes les campagnes de suivi ultérieures doivent faire appel au RR ou au ROR. En outre, les pays doivent s'efforcer d'atteindre les adolescentes ou les femmes en âge de procréer, ou les deux, en les vaccinant par le biais des services de vaccination systématique ou à l'occasion de campagnes de masse.

Une couverture faible prolongée par la vaccination antirubéoleuse chez les nourrissons et les jeunes enfants (par exemple lorsque le vaccin antirubéoleux est uniquement utilisé dans secteur privé) peut entraîner une augmentation de la sensibilité chez les femmes en âge de procréer, qui à son tour peut accroître le risque de SRC et lui faire dépasser le niveau qu'il avait avant l'introduction du vaccin (phénomène connu sous le nom d'effet paradoxal). Mais si toutefois la couverture vaccinale est suffisamment élevée, la transmission de la rubéole va être nettement réduite ou interrompue, écartant ainsi tout risque d'exposition des femmes enceintes à la rubéole.

Pour éviter la possibilité d'une augmentation du risque de SRC, les pays doivent obtenir et maintenir une couverture vaccinale d'au moins 80% en administrant au moins une dose d'un vaccin renfermant le vaccin antirubéoleux, délivrée par le biais de services de vaccination systématique ou d'activités de vaccination supplémentaire régulières, ou les deux.

En fonction de la charge de morbidité et des ressources disponibles, les pays peuvent choisir d'accélérer leur progression vers l'élimination en menant des campagnes visant les hommes et les femmes adultes appartenant à une large tranche d'âges. La définition précise de la population à cibler dépendra du profil de sensibilité du pays, de l'acceptabilité culturelle du vaccin et de la faisabilité opérationnelle de la vaccination.

L'importance qu'il y a à vacciner le personnel soignant a été mise en évidence par les flambées qui se sont déclarées dans des établissements de santé et qui ont touché aussi bien les membres du personnel que les malades. Le vaccin peut également être proposé aux sujets sensibles se rendant dans des pays où ils sont susceptibles d'être exposés au virus rubéoleux.

La rubéole n'étant pas aussi infectieuse que la rougeole et l'efficacité d'une dose de vaccin renfermant le vaccin antirubéoleux restant  $\geq 95\%$  même à l'âge de 9 mois, il suffit d'une dose de vaccin antirubéoleux pour obtenir l'élimination de cette maladie si l'on réalise une forte couverture. Toutefois, lorsque ce vaccin est associé au vaccin antirougeoleux, il peut être plus facile d'administrer une deuxième dose de vaccin antirubéoleux en utilisant à chaque fois la même association RR ou ROR.

Les vaccins renfermant un vaccin antirubéoleux peuvent être administrés en même temps que des vaccins inactivés. En règle générale, les vaccins vivants doivent être administrés simultanément ou à au moins 4 semaines d'intervalle. Le vaccin antipoliomyélitique oral fait exception à cette règle car il peut être administré à un moment quelconque avant ou après des vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux sans interférer avec la réponse à ces vaccins. Il peut y avoir interférence entre le ROR et les vaccins anti-amarils s'ils sont administrés simultanément à des jeunes enfants. Dans une étude publiée en 2011,<sup>57</sup> les taux de séroconversion ont été plus faibles lors de la coadministration du vaccin anti-amaril et du ROR à des nourrissons âgés de 12 mois et lors de l'administration du vaccin anti-amaril 30 jours après le ROR (rubéole: 90% contre 97%; fièvre jaune: 70% contre 87%; oreillons: 61% contre 71%). Les taux de sérocon-

<sup>57</sup> Nascimento Silva JR et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*, 2 June 2011 [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.vaccine.2011.05.019

<sup>57</sup> Nascimento Silva JR et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*, 2 June 2011 doi: 10.1016/j.vaccine.2011.05.019.

sles were >98% in both groups. Difference in the timing of the blood draw for MMR recipients (30 days versus 60 days), but not for yellow fever vaccine recipients, may have effected MMR seroconversion rates. Therefore, it may be prudent for routine immunization programmes to avoid simultaneously administering yellow fever vaccine and MMR to children aged <2 years.

Except for a history of an anaphylactic reaction to components of the vaccine, pregnancy and severe immunodeficiency, there are no contraindications to vaccination against rubella. Because of a theoretical, but never demonstrated, teratogenic risk rubella vaccination in pregnant women should be avoided in principle, and those planning a pregnancy are advised to avoid pregnancy for 1 month following vaccination.

Administration of blood or blood products before or shortly after vaccination may interfere with vaccine efficacy. If using only RCVs, persons who received blood products should wait at least 3 months before vaccination and, if possible, blood products should be avoided for up to 2 weeks postvaccination. If MCV is used, the administration of immunoglobulins or other antibody-containing blood products may neutralize the effect of the MCV for 3–11 months, depending on the dose of measles antibody present in the blood product.

Rubella vaccination campaigns that target a wide range of ages of adolescents and adults may result in a decrease in the blood supply because vaccinated persons are not eligible to donate for 1 month after vaccination.<sup>58</sup> To maintain the blood supply, special efforts are needed to raise awareness among persons outside the target age for vaccination (for example, adults aged >40 years) of the need to donate blood before and immediately after the vaccination campaign.

Field and laboratory surveillance for rubella should be fully integrated with measles surveillance in a single system. Also, surveillance for CRS should be initiated. The need to document the impact of rubella vaccination will require laboratory-supported surveillance for rubella, CRS surveillance, and molecular epidemiology, as outlined in WHO surveillance guidelines.<sup>52</sup>

Following the introduction of large-scale rubella vaccination, coverage should be measured by age and locality. Measuring coverage in infants and young children can be done through routine systems, but extra efforts are needed to routinely assess levels of coverage in adult groups. This will enable the monitoring of a programme's impact over time, and guide future programme activities.

Susceptibility or immunity to rubella can be ascertained only by serological tests. Seroprevalence studies, using a representative sampling approach and reliable laboratory testing procedures, may be useful in monitoring susceptibility and determining the age groups for vaccination during SIAs. Antenatal serological screening is a practical tool for surveillance in this context. However, serological testing may be expensive and should be used as a supplementary tool in addition to monitoring immunization coverage and conducting surveillance for rubella and CRS. Serological screening for susceptibility is not recommended before rubella vaccination. ■

<sup>58</sup> Morice A et al. Accelerated rubella control and congenital rubella syndrome prevention strengthen measles eradication: the Costa Rican experience. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187 (Suppl. 1):S158–163.

version pour la rougeole étaient >98% dans les deux groupes. La réalisation de la prise de sang à des moments différents pour les sujets ayant reçu le vaccin ROR (30 jours au lieu de 60 jours), au contraire de ceux ayant reçu le vaccin anti-amaril, peut avoir influé sur les taux de conversion en réponse au ROR. Par conséquent, il est peut-être plus prudent pour les programmes de vaccination systématique d'éviter d'administrer simultanément le vaccin anti-amaril et le ROR aux enfants de <2 ans.

Sauf en cas d'antécédents de réaction anaphylactique à l'un des constituants du vaccin, de grossesse ou d'immunodéficience grave, il n'y a pas de contre-indication à la vaccination contre la rubéole. En raison d'un risque théorique, mais jamais démontré, de tératogénicité, la vaccination antirubéoleuse doit être en principe évitée chez la femme enceinte, et il est conseillé aux femmes qui envisagent une grossesse d'attendre pour cela 1 mois après la vaccination.

L'administration de sang et de produits sanguins avant ou peu après la vaccination peut influencer sur l'efficacité du vaccin. Si l'on n'utilise que des vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux, les personnes qui reçoivent des produits sanguins doivent attendre au moins 3 mois avant de se faire vacciner et, dans la mesure du possible, doivent éviter d'en recevoir d'autres dans les 2 semaines suivant la vaccination. Si l'on utilise un vaccin renfermant le vaccin antirougeoleux, l'administration d'immunoglobulines ou d'autres produits sanguins contenant des anticorps risque de neutraliser l'effet de ce vaccin pendant 3 à 11 mois, selon la dose d'anticorps antirougeoleux présents dans le produit sanguin.

Les campagnes de vaccination contre la rubéole qui ciblent de nombreuses classes d'âge d'adolescents et d'adultes peuvent entraîner une diminution de l'approvisionnement en sang du fait que les personnes vaccinées ne peuvent donner leur sang pendant le mois qui suit la vaccination.<sup>58</sup> Pour maintenir cet approvisionnement, des efforts particuliers sont nécessaires pour sensibiliser les personnes n'appartenant pas à ces classes d'âge (par exemple les adultes de >40 ans) à la nécessité de donner leur sang avant et juste après la campagne de vaccination.

La surveillance de la rubéole sur le terrain et en laboratoire doit être complètement intégrée à celle de la rougeole en un système unique. De plus, il convient de lancer une surveillance du SRC. La nécessité de documenter l'impact de la vaccination antirubéoleuse imposera de mettre en place une surveillance de la rubéole appuyée par les laboratoires, une surveillance du SRC et des études d'épidémiologie moléculaire, comme indiqué dans les directives de l'OMS concernant la surveillance.<sup>52</sup>

Suite à l'introduction de la vaccination antirubéoleuse à grande échelle, il conviendra de mesurer la couverture par âge et par localité. On peut mesurer cette couverture chez les nourrissons et les jeunes enfants par le biais des systèmes habituels, mais des efforts supplémentaires sont nécessaires pour évaluer systématiquement le degré de couverture parmi les groupes d'adultes. Cela permettra de suivre les effets d'un programme dans le temps et d'orienter ses activités futures.

La sensibilité ou l'immunité vis-à-vis de la rubéole ne peuvent être vérifiées que par des épreuves sérologiques. Des études de séroprévalence, faisant appel à un échantillonnage représentatif et à des méthodes de laboratoire fiables, peuvent être utiles pour suivre la sensibilité et déterminer les classes d'âge à vacciner au cours des activités de vaccination supplémentaire. Le dépistage sérologique prénatal est un outil de surveillance pratique dans ce contexte. Toutefois, les épreuves sérologiques peuvent être coûteuses et seront utilisées comme un outil supplémentaire venant s'ajouter à la surveillance de la couverture vaccinale et à celle de la rubéole et du SRC. Le dépistage sérologique de la sensibilité n'est pas recommandé avant la vaccination antirubéoleuse. ■

<sup>58</sup> Morice A et al. Accelerated rubella control and congenital rubella syndrome prevention strengthen measles eradication: the Costa Rican experience. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187 (Suppl. 1): S158–163.