

## Rubella vaccines: WHO position paper – July 2020

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 are reviewed by external experts and WHO staff and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE method is used to assess the quality of the available

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

Conformément à son mandat qui est de donner aux États Membres des conseils sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle. Elles résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins associés et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins dans le monde.

Ces notes sont examinées par des experts extérieurs et par le personnel de l'OMS, puis évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) de l'OMS sur la vaccination (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systéma-

evidence systematically. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation table.<sup>1</sup> A description of the processes followed for preparation of vaccine position papers is available at: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf). The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media and the general public.

This document replaces the WHO position paper on rubella vaccine published in the *Weekly Epidemiological Record* in July 2011.<sup>2</sup> It incorporates the most recent developments in the field of rubella vaccines to provide updated guidance on the introduction and use of rubella-containing vaccines (RCVs) in national immunization schedules.<sup>3</sup> It specifically updates guidance on co-administration of rubella vaccine with yellow fever (YF) vaccine and updates data and the WHO position on the control and elimination of rubella.

The SAGE sessions at which rubella vaccines were discussed were those held in April 2011, April 2012, November 2012, April 2013, November 2013, October 2015, October 2016, October 2017, April 2018, October 2018 and October 2019. The evidence presented at these meetings can be accessed at: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>. In this paper, footnotes provide some references; a longer list of references can be found at: <https://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/>. Tables of grading of the quality of the scientific evidence for conclusions are available at the same link and are referenced in this paper.

## Background

### Epidemiology

Rubella is of public health importance because of the teratogenic potential of infections acquired during pregnancy. Rubella virus is generally recognized as the most common infectious cause of birth defects, accounting for an estimated 100 000 infants born with congenital rubella syndrome (CRS) each year worldwide. Infection with rubella virus within 12 days of conception and early pregnancy (usually within the first 8–10 weeks)

tique la qualité des données disponibles. Un tableau des données à l'appui des recommandations reflète le processus de décision du SAGE.<sup>1</sup> Une description de la procédure suivie pour l'élaboration des notes de synthèse sur les vaccins est consultable à l'adresse: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf). Les notes de synthèse de l'OMS s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les milieux scientifiques et le grand public.

Ce document remplace la note de synthèse de l'OMS sur le vaccin antirubéoleux publiée dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* de juillet 2011.<sup>2</sup> Il intègre les développements les plus récents dans le domaine des vaccins antirubéoleux (RCV) afin de fournir des orientations actualisées sur l'introduction et l'utilisation de ces vaccins dans les calendriers nationaux de vaccination.<sup>3</sup> En particulier, il met à jour les orientations sur la coadministration du vaccin antirubéoleux du vaccin contre la fièvre jaune (FJ) et actualise les données et la position de l'OMS sur la lutte contre la rubéole et son élimination.

Les sessions du SAGE portant sur les vaccins antirubéoleux se sont tenues en avril 2011, avril 2012, novembre 2012, avril 2013, novembre 2013, octobre 2015, octobre 2016, octobre 2017, avril 2018, octobre 2018 et octobre 2019. Les données scientifiques présentées lors de ces réunions sont publiées à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>. Dans cet article, les notes de bas de page fournissent quelques références; une liste plus fournie de références est accessible à l'adresse suivante: <https://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/>. Les tableaux de cotation de la qualité des preuves scientifiques à l'appui des conclusions sont disponibles sur le même lien et sont référencés dans le présent article.

## Contexte

### Épidémiologie

La rubéole est un important problème de santé publique en raison du potentiel tératogène des infections contractées pendant la grossesse. Le virus de la rubéole est généralement reconnu comme la cause infectieuse la plus fréquente de malformations congénitales. On estime à 100 000 le nombre de nourrissons nés avec le syndrome de rubéole congénitale (SRC) chaque année dans le monde. L'infection par le virus rubéoleux dans les 12 jours suivant la conception et au début de la grossesse (généralement

<sup>1</sup> Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Geneva: World Health Organization; 2017 ([https://www.who.int/immunization/sage/Guidelines\\_development\\_recommendations.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf), accessed 15 March 2020).

<sup>2</sup> Rubella vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 2011; 86(29):301–316 (<https://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf>, accessed 15 March 2020).

<sup>3</sup> The recommendations contained in this document are based on independent expert advice, having considered the best available evidence, a risk/benefit analysis and other factors as appropriate. This document may include recommendations on the use of medicinal products for an indication, in a dosage form, dose regimen, population or other use parameters which are not included in the approved labelling. Relevant stakeholders should familiarize themselves with applicable national legal and ethical requirements. WHO does not accept any liability for the procurement, distribution and/or use of any product for any use.

<sup>1</sup> Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2017 ([https://www.who.int/immunization/sage/Guidelines\\_development\\_recommendations.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf), consulté le 15 mars 2020).

<sup>2</sup> Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins antirubéoleux, *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2011; 86(29):301–316 (<https://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf>, consulté le 15 mars 2020).

<sup>3</sup> Les recommandations contenues dans cet article sont fondées sur l'avis d'experts indépendants qui ont examiné les données scientifiques les plus solides disponibles, l'analyse risques-avantages et d'autres facteurs, le cas échéant. Cet article peut contenir des recommandations sur l'utilisation de produits médicaux selon une indication, sous une forme galénique, suivant un schéma posologique, pour une population cible ou d'autres paramètres d'utilisation ne figurant pas parmi les usages approuvés. Les parties prenantes concernées doivent connaître les exigences juridiques et éthiques nationales en vigueur. L'OMS décline toute responsabilité quant à l'achat, la distribution et/ou l'administration de tout produit, quel qu'en soit l'usage.

may result in miscarriage, fetal death or CRS.<sup>4-6</sup> For the rest of the population, rubella is an acute, usually mild viral infection transmitted by respiratory droplets, which affects susceptible children and adults worldwide.

In the pre vaccination era, rubella usually occurred in a seasonal pattern, with epidemics every 5–9 years; however, the extent and periodicity of rubella epidemics are highly variable in both industrialized and developing countries. The highest risk for CRS is found in countries with high rates of susceptibility to rubella among women of reproductive age. The rates vary considerably among and within countries, mainly reflecting epidemiological, socioeconomic and urban versus rural differences, as well as rubella vaccination coverage. Before the introduction of rubella vaccine, the reported incidence of CRS was 0.1–0.2/1000 live births during endemic periods and 0.8–4/1000 live births during rubella epidemics.<sup>7-10</sup>

Large epidemics can lead to high rates of rubella and CRS morbidity. A rubella epidemic in the USA during 1964–1965 resulted in an estimated 12.5 million cases of rubella, including >2000 cases of encephalitis, >11 250 cases of miscarriage, >20 000 cases of CRS, >8000 cases of deafness, 3580 cases of blindness and 1800 cases of developmental delay.<sup>6</sup>

At the end of 2019, of the 21 countries that had not yet introduced RCV, 16 are in the African Region (AFR) and 5 are in the Eastern Mediterranean Region (EMR), where an estimated 39 000 (95% confidence interval (CI), 18 000; 80 000) and 49 000 (95% CI, 11 000; 97 000) cases of CRS occurred in 2010, respectively.<sup>11</sup>

## WHO goals and strategies for rubella prevention<sup>12</sup>

The aim of the rubella vaccination strategy is to interrupt transmission of rubella virus, thereby eliminating

dans les 8 à 10 premières semaines) peut entraîner une fausse couche, la mort fœtale ou un SRC.<sup>4-6</sup> Pour le reste de la population, la rubéole est une infection virale aiguë, généralement bénigne, transmise par des gouttelettes respiratoires, qui touche les enfants et les adultes sensibles partout dans le monde.

Avant l'ère de la vaccination, la rubéole était généralement saisonnière, des épidémies survenant tous les 5 à 9 ans; toutefois, l'étendue et la périodicité des épidémies de rubéole sont très variables dans les pays industrialisés comme dans les pays en développement. Le risque le plus élevé de SRC concerne les pays où les taux de sensibilité à la rubéole parmi les femmes en âge de procréer sont élevés. Ces taux varient considérablement d'un pays à l'autre et au sein d'un même pays, reflétant principalement des différences épidémiologiques, socioéconomiques et entre zones urbaines et zones rurales, ainsi que la couverture vaccinale contre la rubéole. Avant l'introduction du vaccin antirubéoleux, l'incidence rapportée du SRC était comprise entre 0,1 et 0,2/1000 naissances vivantes pendant les périodes d'endémie et entre 0,8 et 4/1000 naissances vivantes pendant les épidémies de rubéole.<sup>7-10</sup>

Les grandes épidémies peuvent entraîner des taux élevés de morbidité liée à la rubéole et au SRC. Une épidémie de rubéole aux États-Unis en 1964–1965 a provoqué, selon les estimations, 12,5 millions de cas de rubéole, dont >2000 cas d'encéphalite, >11 250 fausses couches, >20 000 cas de SRC, >8000 cas de surdité, 3580 cas de cécité et 1800 cas de retard du développement.<sup>6</sup>

À la fin de 2019, sur les 21 pays qui n'avaient pas encore introduit le RCV, 16 se trouvaient dans la Région africaine et 5 dans la Région de la Méditerranée orientale, où l'on estime à 39 000 (intervalle de confiance [IC] à 95% = [18 000; 80 000]) et 49 000 (IC à 95% = [11 000; 97 000]) le nombre de cas de SRC en 2010, respectivement.<sup>11</sup>

## Objectifs et stratégies de l'OMS pour la prévention de la rubéole<sup>12</sup>

L'objectif de la stratégie de vaccination contre la rubéole est de mettre fin à la transmission du virus rubéoleux pour éliminer

<sup>4</sup> Miller E et al. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*. 1982; 2:781–784.

<sup>5</sup> Enders G et al. Outcome of confirmed periconceptual maternal rubella. *Lancet*. 1988; 1:1445–1447.

<sup>6</sup> Reef SE, Plotkin SA. Rubella vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*, 7th edition. Philadelphia: Saunders; 2018:970–1001.

<sup>7</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 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/54482/bulletin\\_1997\\_75%281%29\\_55-68.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/54482/bulletin_1997_75%281%29_55-68.pdf), accessed 14 May 2020).

<sup>8</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 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1446363/>, accessed 17 December 2019).

<sup>9</sup> Enders G et al. Outcome of confirmed periconceptual maternal rubella. *Lancet*. 1988; 1:1445–1447.

<sup>10</sup> Thant KZ et al. Active surveillance for congenital rubella syndrome in Yangon, Myanmar. *Bulletin of the World Health Organization*. 2006; 84:12–20 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/269550/PMC2626505.pdf>, accessed 14 May 2020).

<sup>11</sup> Vynnycky E et al. Using seroprevalence and immunisation coverage data to estimate the global burden of congenital rubella syndrome, 1996–2010: a systematic review. *PLoS One* 2016; 11(3):e0149160 (<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0149160>, accessed 14 May 2020).

<sup>12</sup> Grant GB et al. Progress toward rubella and congenital rubella syndrome control and elimination – worldwide, 2000–2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2019; 68(39):855–859 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6776377/>, accessed 14 May 2020).

<sup>4</sup> Miller E et al. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*. 1982; 2:781–784.

<sup>5</sup> Enders G et al. Outcome of confirmed periconceptual maternal rubella. *Lancet*. 1988; 1:1445–1447.

<sup>6</sup> Reef SE, Plotkin SA. Rubella vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*, 7th edition. Philadelphia: Saunders; 2018:970–1001.

<sup>7</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 l'Organisation mondiale de la Santé*, 1997; 75:55–68 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/54482/bulletin\\_1997\\_75%281%29\\_55-68.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/54482/bulletin_1997_75%281%29_55-68.pdf), consulté le 14 mai 2020).

<sup>8</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 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1446363/>, consulté le 17 décembre 2019).

<sup>9</sup> Enders G et al. Outcome of confirmed periconceptual maternal rubella. *Lancet*. 1988; 1:1445–1447.

<sup>10</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 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/269550/PMC2626505.pdf>, consulté le 14 mai 2020).

<sup>11</sup> Vynnycky E et al. Using seroprevalence and immunisation coverage data to estimate the global burden of congenital rubella syndrome, 1996–2010: a systematic review. *PLoS One* 2016 ; 11(3):e0149160 (<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0149160>, consulté le 14 mai 2020).

<sup>12</sup> Grant GB et al. Progress toward rubella and congenital rubella syndrome control and elimination – worldwide, 2000–2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2019; 68(39):855–859 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6776377/>, consulté le 14 mai 2020).

both rubella and CRS. The approach requires introduction of RCVs into the routine childhood immunization schedule in combination with vaccination of older age groups during “catch-up” campaigns. Countries may also aim to identify susceptible women through antenatal screening of vaccination records or serology (immunoglobulin G, IgG) and vaccinate them post partum.<sup>2</sup>

Over the past 20 years, the number of countries that have introduced a RCV into their routine immunization programmes has increased significantly, from 99 (51%) countries in 2000 to 173 (89%) in December 2019,<sup>13</sup> which drastically reduced the number of rubella cases. Modelling indicates that the average incidence of CRS per 100 000 live births decreased substantially between 1996 and 2010 in regions with high RCV coverage, for example, from 56 (95% CI, 24; 104) to <0.01 (95% CI: 0; 1) per 100 000 in the Region of the Americas (AMR).<sup>11</sup> The estimates suggest, however, that the burden of CRS remains high in countries that have yet to introduce RCV.

Progress has been made towards elimination. By the end of 2019, rubella had been eliminated in 81 countries. AMR eliminated rubella in 2009, and, in 2015, the International Expert Committee for Measles and Rubella Elimination verified the Region as free of endemic rubella and CRS. The European Region (EUR) set a rubella elimination target of 2015; however, in 2019, 21% (11/53) of countries in the Region were considered endemic for rubella.<sup>14</sup> The South-East Asian Region (SEAR) has set a target for rubella elimination of 2023, and the Western Pacific Region (WPR) has pledged to eliminate rubella but has not set a target date. In AFR and EMR, no targets have been set for control or elimination of rubella.<sup>15</sup>

### The pathogen

The rubella virus, a unique species of the genus *Rubivirus* belonging to the *Matonaviridae* family, is an enveloped, positive, single-stranded RNA virus with a single serotype.<sup>16</sup> Humans are the only known host. Rubella virus is transmitted by the respiratory route and initially replicates in the nasopharyngeal mucosa and local lymph nodes. The incubation period is

à la fois la rubéole et le SRC. Cette approche nécessite l'introduction du RCV dans le calendrier de vaccination systématique de l'enfant, en combinaison avec la vaccination des tranches plus âgées lors des campagnes de «rattrapage». Les pays peuvent également chercher à identifier les femmes sensibles par une vérification prénatale du statut vaccinal ou par une sérologie (immunoglobuline G, IgG) et les vacciner après l'accouchement.<sup>2</sup>

Au cours des 20 dernières années, le nombre de pays ayant introduit le RCV dans leurs calendriers de vaccination systématique a augmenté de manière significative, passant de 99 (51%) pays en 2000 à 173 (89%) en décembre 2019,<sup>13</sup> ce qui a permis de réduire considérablement le nombre de cas de rubéole. La modélisation indique que l'incidence moyenne du SRC pour 100 000 naissances vivantes a notablement diminué entre 1996 et 2010 dans les Régions où la couverture par le RCV est élevée; par exemple, elle est passée de 56 (IC à 95% = [24;104]) à <0,01 (IC à 95% = [0;1]) pour 100 000 dans la Région des Amériques.<sup>11</sup> Les estimations suggèrent toutefois que la charge du SRC demeure élevée dans les pays qui n'ont pas encore introduit le RCV.

Des progrès ont été réalisés en vue de l'élimination de la rubéole. À la fin de 2019, 81 pays avaient éliminé la rubéole. La Région des Amériques a éliminé la rubéole en 2009 et, en 2015, le Comité international d'experts pour l'élimination de la rougeole et de la rubéole a confirmé que la Région était exempte de rubéole endémique et de SRC. La Région européenne a fixé l'objectif de l'élimination de la rubéole pour 2015; toutefois, en 2019, 21% (11/53) des pays de la Région étaient considérés comme des pays d'endémie rubéoleuse.<sup>14</sup> La Région de l'Asie du Sud-Est a fixé l'objectif de l'élimination de la rubéole pour 2023, et la Région du Pacifique occidental s'est engagée à éliminer la rubéole mais n'a pas fixé de date cible. Dans la Région africaine et la Région de la méditerranée orientale, aucun objectif n'a été fixé pour la lutte ou l'élimination de la rubéole.<sup>15</sup>

### L'agent pathogène

Le virus de la rubéole, une espèce unique du genre *Rubivirus* appartenant à la famille des *Matonaviridae*, est un virus à ARN simple brin enveloppé, positif, ayant un seul sérotype.<sup>16</sup> L'homme est le seul hôte connu. Le virus rubéoleux est transmis par voie respiratoire et se réplique initialement dans la muqueuse rhinopharyngée et les ganglions lymphatiques avoisinants. La période d'incubation est de 14 à 23 jours. La virémie s'installe 5 à 7 jours

<sup>13</sup> WHO. Report of the thirtieth meeting of the International Task Force for Disease Eradication, 22 October 2019. Weekly Epidemiological Record. 2020; 95(7):61–68 (<https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/330970/WER9507-eng-fre.pdf>, accessed 28 May 2020).

<sup>14</sup> Conclusions of the 8th meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC). In: Measles and rubella [website]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/activities/regional-verification-commission-for-measles-and-rubella-elimination-rvc/conclusions-of-the-8th-meeting-of-the-european-regional-verification-commission-for-measles-and-rubella-elimination-rvc>, accessed 14 May 2020).

<sup>15</sup> Global Vaccine Action Plan. Monitoring, evaluation and accountability. Secretariat Annual Report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018 ([https://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/web\\_gvap\\_secretariat\\_report\\_2018.pdf](https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/web_gvap_secretariat_report_2018.pdf), accessed 17 December 2019).

<sup>16</sup> Walker PJ et al. Changes to virus taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2019). Archives of Virology, 2019, 164:2417–2429 (<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00705-019-04306-w.pdf>, accessed 14 May 2020).

<sup>13</sup> OMS. Rapport de la trentième réunion du Groupe spécial international pour l'éradication des maladies, 22 octobre 2019. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2020; 95(7):61-68 (<https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/330970/WER9507-eng-fre.pdf>, consulté le 28 mai 2020).

<sup>14</sup> Conclusions of the 8th meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC). In: Measles and rubella [website]. Copenhagen: Bureau régional OMS de l'Europe, 2019 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/activities/regional-verification-commission-for-measles-and-rubella-elimination-rvc/conclusions-of-the-8th-meeting-of-the-european-regional-verification-commission-for-measles-and-rubella-elimination-rvc>, consulté le 14 mai 2020).

<sup>15</sup> Global Vaccine Action Plan. Monitoring, evaluation and accountability. Rapport annuel du Secrétariat 2018. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2018 ([https://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/web\\_gvap\\_secretariat\\_report\\_2018.pdf](https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/web_gvap_secretariat_report_2018.pdf), consulté le 17 décembre 2019).

<sup>16</sup> Walker PJ et al. Changes to virus taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2019). Archives of Virology, 2019, 164:2417–2429 (<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00705-019-04306-w.pdf>, consulté le 14 mai 2020).



14–23 days. Viraemia occurs 5–7 days after exposure and results in viral spread to various organs. Rubella virus may be found in nasopharyngeal samples from 1 week before the onset of rash to 2 weeks after, with maximal shedding up to 5 days after rash onset. In pregnant women, the virus infects the placenta and developing fetus. Infants with CRS may excrete the virus in pharyngeal secretions and urine for greater than 1 year.<sup>17</sup>

Data on rubella genotypes are collected to monitor the progress of elimination of endemic rubella transmission and for verification;<sup>18</sup> however, very limited genotyping data are available, with approximately 6600 sequences submitted to the WHO genotyping database as of 28 May 2020 (<http://www.who-rubella.org>). During 2016–2018, 5 of the 13 recognized rubella virus genotypes were detected, and the number decreased from 5 in 2016 (genotypes 1E, 1G, 1J, 1H, 2B) to 2 in 2018 (1E and 2B). Global virological surveillance for rubella is incomplete. Except in AMR, which has eliminated rubella, the virus remains endemic in all the other regions. Among 1219 sequences reported to the rubella nucleotide surveillance (RubeNS) database in 2018, the majority were from WPR (primarily from China and Japan, where there were outbreaks). One sample was from AFR, and none were from EMR, although both regions reported large numbers of confirmed rubella cases in 2018.<sup>19</sup>

### The disease

Apart from congenital infections, rubella is a usually a mild, self-limited illness occurring during childhood. During the second week after exposure, there may be a prodromal illness, consisting of low fever (<39.0 °C), malaise and mild conjunctivitis, which is more common in adults. Postauricular, occipital and posterior cervical lymphadenopathy are characteristic and typically precede rash by 5–10 days. A maculopapular, erythematous and often pruritic rash occurs in 50–80% of rubella-infected people, starting on the face and neck before progressing down the body, usually lasting 1–3 days. Serological studies have shown that 20–50% of all rubella infections occur without a rash or are subclinical. Joint symptoms (arthritis, arthralgia), usually of short duration, may occur in up to 70% of adult women with rubella but are less common in men and children. Post-infectious encephalitis occurs in approximately 1/6000 rubella cases, but incidences as high as 1/500 and 1/1600 have been reported.<sup>6</sup>

### Congenital rubella syndrome

Rubella infection in a woman who becomes infected (i.e. with asymptomatic or symptomatic disease) just before conception and up to the first 8–10 weeks of gestation causes multiple congenital abnormalities in up to 90%

après l'exposition et entraîne la propagation du virus à différents organes. On peut trouver le virus dans des échantillons rhinopharyngés à partir d'une semaine avant l'apparition de l'éruption jusqu'à 2 semaines après, son excrétion maximale se produisant jusqu'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 SRC peuvent excréter le virus dans les sécrétions pharyngées et l'urine pendant plus d'un an.<sup>17</sup>

Les données sur les génotypes des virus rubéoleux sont collectées pour suivre les progrès vers l'élimination de la transmission de la rubéole endémique et sa vérification;<sup>18</sup> toutefois, les données de génotypage sont très limitées, avec environ 6600 séquences transmises à la base de données de génotypage de l'OMS au 28 mai 2020 (<http://www.who-rubella.org>). Au cours de la période 2016–2018, 5 des 13 génotypes reconnus de virus rubéoleux ont été détectés, et leur nombre a baissé, passant de 5 en 2016 (génotypes 1E, 1G, 1J, 1H, 2B) à 2 en 2018 (1E et 2B). La surveillance virologique mondiale de la rubéole est incomplète. À l'exception de la Région des Amériques, qui a éliminé la rubéole, le virus demeure endémique dans toutes les autres Régions. Parmi les 1219 séquences transmises à la base de données de surveillance des nucléotides de la rubéole (RubeNS) en 2018, la majorité provenait de la Région du Pacifique occidental (principalement de la Chine et du Japon, où il y a eu des épidémies). Un échantillon provenait de la Région africaine, et aucun de la Région de la Méditerranée orientale, bien que ces deux Régions aient notifié un grand nombre de cas confirmés de rubéole en 2018.<sup>19</sup>

### La maladie

En dehors des infections congénitales, la rubéole est une maladie généralement bénigne et spontanément résolutive qui survient pendant l'enfance. Au cours de la deuxième semaine suivant l'exposition, il peut y avoir une phase prémonitoire caractérisée par une légère fièvre (<39,0 °C), une sensation de malaise et une conjonctivite bénigne, plus fréquente chez les adultes. 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 se produit chez 50% à 80% des personnes infectées. Elle apparaît d'abord sur le visage et le cou, puis s'étend à tout le corps, et dure généralement de 1 à 3 jours. Les études sérologiques ont montré que 20% à 50% de toutes les infections rubéoleuses se produisent sans qu'il y ait d'éruption cutanée, ou sont infracliniques. Les symptômes articulaires (arthrite, arthralgie), en général de courte durée, peuvent toucher jusqu'à 70% des femmes adultes, mais sont moins fréquents chez les hommes et les enfants. L'encéphalite postinfectieuse se produit dans environ 1/6000 cas, mais des incidences aussi élevées que 1/500 et 1/1600 ont été rapportées.<sup>6</sup>

### Le syndrome de rubéole congénitale

Chez la femme, jusqu'à 90% des infections rubéoleuses (asymptomatiques ou symptomatiques) qui se produisent juste avant la conception et jusqu'aux 8–10 premières semaines de grossesse provoquent de multiples anomalies congénitales et

<sup>17</sup> Best JM. Rubella. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2007; 12:182–192.

<sup>18</sup> Rubella virus nomenclature update: 2013. *Weekly Epidemiological Record*. 2013; 88(32):337–348 (<https://www.who.int/wer/2013/wer8832.pdf>, accessed 14 May 2020).

<sup>19</sup> See [www.who-rubella.org](http://www.who-rubella.org), accessed on 28 May 2020.

<sup>17</sup> Best JM. Rubella. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2007; 12:182–192.

<sup>18</sup> Nomenclature des virus rubéoleux – mise à jour 2013. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2013; 88(32):337–348 (<https://www.who.int/wer/2013/wer8832.pdf>, consulté le 14 mai 2020).

<sup>19</sup> Voir [www.who-rubella.org](http://www.who-rubella.org), consulté le 28 mai 2020.

of infections and may result in miscarriage or still-birth.<sup>4</sup> Congenital anomalies associated with maternal rubella infection are rare after the 16th week of pregnancy, although sensorineural hearing deficits may occur after exposure up to week 20 of gestation.<sup>20</sup> The defects associated with CRS include 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) anomalies. CRS can also present with other manifestations, such as meningoencephalitis, hepatosplenomegaly, hepatitis, thrombocytopenia, interstitial pneumonitis and radiolucency in the long bones (a characteristic radiological pattern of CRS).<sup>21</sup> Infants who survive the neonatal period may have serious developmental disabilities (such as autism, visual and hearing impairment) and developmental delay. Viral shedding can continue in CRS cases beyond 1 year of age, which may result in virus transmission.

### Immunity acquired through infection

Antibodies are first detectable about 14–18 days after infection with rubella virus, coinciding approximately with the appearance of the maculopapular rash. Immunoglobulin M (IgM) and G (IgG) titres rise initially; IgG persists, while IgM antibody titres wane and are usually undetectable by 8 weeks after infection. A rubella-specific T-cell response begins 1 week after the humoral response, and cell-mediated immunity appears to persist throughout life. However, occasional re-infections have been reported.

The presence of rubella IgG antibodies at  $\geq 10$  IU/mL has generally been considered to be protective, but no formal correlate has been established, and the sensitivity and cut-off values of assays vary.<sup>6, 22–24</sup>

### Laboratory diagnosis

Serological testing with enzyme immunoassays (EIA) is the preferred method for routine laboratory diagnosis of rubella. The presence of rubella IgM or demonstration of a significant rise in rubella IgG between paired acute and convalescent serum samples provides evidence of ongoing or recent rubella infection.<sup>25</sup> In areas with a low or 0 incidence, the positive predictive

peuvent entraîner une fausse couche ou une mortinaissance.<sup>4</sup> Les anomalies congénitales associées à l'infection rubéoleuse maternelle sont rares après la 16<sup>e</sup> semaine de grossesse, bien que des déficits auditifs de perception puissent se produire après une exposition jusqu'à la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse.<sup>20</sup> Les malformations associées au SRC sont des anomalies ophtalmologiques (par exemple cataracte, microphtalmie, glaucome, rétinopathie pigmentaire, chorioretinite); auditives (par exemple surdité de perception); cardiaques (par exemple sténose périphérique de l'artère pulmonaire, persistance du canal artériel ou communication intraventriculaire); et craniofaciales (par exemple microcéphalie). Le SRC peut également se manifester par une méningoencéphalite, une hépatosplénomégalie, une hépatite, une thrombopénie, une pneumonie interstitielle et une radioclarité des os longs (une caractéristique radiologique du SRC).<sup>21</sup> Les nourrissons qui survivent à la période néonatale peuvent présenter des incapacités graves sur le plan du développement (autisme, déficits visuels et auditifs) et un retard du développement. Chez les cas de SRC, l'excrétion virale peut persister au-delà de l'âge de 1 an et ainsi entraîner la transmission du virus.

### Immunité acquise après l'infection

Les anticorps sont détectables environ 14 à 18 jours après l'infection par le virus rubéoleux, ce qui coïncide approximativement avec l'apparition de l'éruption maculopapulaire. Les titres d'immunoglobuline M (IgM) et G (IgG) augmentent initialement puis, alors que les IgG persistent, les titres d'anticorps IgM diminuent et deviennent généralement indétectables 8 semaines après l'infection. Une réponse des lymphocytes T spécifiques de la rubéole débute 1 semaine après la réponse humorale, et l'immunité à médiation cellulaire semble persister tout au long de la vie. Toutefois, des réinfections occasionnelles ont été signalées.

Une concentration d'anticorps IgG antirubéoleux  $\geq 10$  IU/ml est généralement considérée comme protectrice, mais aucune corrélation formelle n'a été établie, et la sensibilité et les valeurs seuils des tests varient.<sup>6, 22–24</sup>

### Diagnostic biologique

Les épreuves sérologiques au moyen de tests immunoenzymatiques sont la méthode privilégiée pour le diagnostic courant de la rubéole en 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, sont la preuve d'une infection rubéoleuse en cours ou récente.<sup>25</sup> Dans les zones où l'incidence

<sup>20</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>21</sup> Congenital Rubella Syndrome. In: *Vaccine-preventable diseases surveillance standards*. Geneva: World Health Organization; 2018 ([http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/WHO\\_SurveillanceVaccinePreventable\\_03\\_CRS\\_R2.pdf](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_03_CRS_R2.pdf); accessed 28 May 2020).

<sup>22</sup> Skendzel LP. Rubella immunity: defining the level of protective antibody. *American Journal of Clinical Pathology*. 1996; 106:170–174.

<sup>23</sup> WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-eighth report (WHO Technical Report Series, No. 1011). Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272807/9789241210201-eng.pdf>; accessed 14 May 2020).

<sup>24</sup> Kempster SL and al. WHO international standard for anti-rubella: learning from its application. *Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20:E17–E19.

<sup>25</sup> IgG assays and interpretation for case classification. In: *Manual for the laboratory-based surveillance of measles, rubella, and congenital rubella syndrome*. Geneva: World Health Organization; 2018: Chapter 4.5 ([https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/laboratory/manual\\_section4.5/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/manual_section4.5/en/); accessed 16 December 2019).

<sup>20</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>21</sup> Congenital Rubella Syndrome. In: *Vaccine-preventable diseases surveillance standards*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2018 ([http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/WHO\\_SurveillanceVaccinePreventable\\_03\\_CRS\\_R2.pdf](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_03_CRS_R2.pdf); consulté le 28 mai 2020).

<sup>22</sup> Skendzel LP. Rubella immunity: defining the level of protective antibody. *American Journal of Clinical Pathology*. 1996; 106:170–174.

<sup>23</sup> Comité OMS d'experts de la standardisation biologique: soixante-huitième rapport (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 1011). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272807/9789241210201-eng.pdf>; consulté le 14 mai 2020).

<sup>24</sup> Kempster SL and al. WHO international standard for anti-rubella: learning from its application. *Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20:E17–E19.

<sup>25</sup> IgG assays and interpretation for case classification. In: *Manual for the laboratory-based surveillance of measles, rubella, and congenital rubella syndrome*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2018. Chapter 4.5 ([https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/laboratory/manual\\_section4.5/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/manual_section4.5/en/); consulté le 16 décembre 2019).

value of the IgM EIA (mostly indirect) is low, and these tests may give rise to false-positive results. Therefore, to confirm initial laboratory findings, additional serological testing with an antibody capture assay, the IgG avidity assay, should be conducted. Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) is highly sensitive and specific for diagnosis but has other limitations.<sup>26</sup> As viraemia is short-lived and viral shedding occurs at low titres, virus RNA is detectable in clinical specimens for only up to about 1 week from the onset of symptoms. Therefore, a negative RT-PCR result cannot be used to rule out a diagnosis. Virus isolation is labour-intensive and costly and is not used in routine diagnosis.

CRS is diagnosed by detection of rubella IgM in serum or oral fluid sampled as soon as possible after birth and again at 1 month of age if the initial IgM is negative and clinical suspicion is high. CRS can also be diagnosed by detection of rubella virus RNA with RT-PCR or, less commonly, by virus isolation, which is more time consuming.<sup>21</sup> Viral shedding continues for considerably longer in CRS cases than in non-congenital, acquired infections.<sup>6</sup>

Currently, EIA is the most frequently used method for screening for rubella antibody (i.e. to identify susceptible individuals, often in the context of antenatal testing) and diagnosis (i.e. to investigate clinical symptoms or suspected rubella infection in pregnancy after reported exposure) because it is sensitive and adaptable and can be readily automated.<sup>26</sup>

### Rubella vaccines

Most currently licensed rubella vaccines are based on the live attenuated RA 27/3 strain. Other attenuated rubella vaccine strains include the Takahashi, Matsuura and TO-336 strains, which are used primarily in Japan, and the BRD-II strain, which is used in China.<sup>6</sup> Other vaccine strains have been used in the past but are no longer present in any licensed vaccine.

### Vaccine characteristics, content, dosage, administration and storage

Most rubella vaccines are available in combination with other vaccine antigens such as measles, mumps and varicella (MR, MMR, MMRV, respectively) and also in a monovalent formulation. WHO has issued recommendations for the manufacture, quality control, safety and efficacy of RCVs. Each dose of an RCV contains a minimum number of infectious units ( $\geq 1000$  plaque-forming units or 50% cell culture infectious dose).<sup>27</sup> When stored at 4 °C, most RCVs have a shelf-life of 2–3 years.

est faible ou nulle, la valeur prédictive positive des tests immunoenzymatiques de détection des IgM (essentiellement indirecte) est faible, et ces tests peuvent donner lieu à des résultats faussement positifs. Par conséquent, pour confirmer les résultats initiaux de laboratoire, il convient de procéder à des épreuves sérologiques supplémentaires avec un titrage immunoenzymatique qui mesure l'avidité des IgG. L'amplification en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) est très sensible et spécifique pour le diagnostic, mais elle présente d'autres limites.<sup>26</sup> Étant donné que la virémie est de courte durée et que l'excrétion virale se produit à de faibles titres, l'ARN viral n'est détectable dans les échantillons cliniques que jusqu'à 1 semaine environ à partir de l'apparition des symptômes. Par conséquent, un résultat négatif de la RT-PCR ne peut pas être utilisé pour exclure la rubéole. L'isolement du virus exige beaucoup de travail et est coûteux; il n'est pas habituellement utilisé pour le diagnostic.

Le SRC est diagnostiqué par la détection des IgM antirubéoleuses dans des échantillons de sérum ou de sécrétions buccales prélevés le plus tôt possible après la naissance, puis à nouveau à l'âge de 1 mois, si les IgM initiaux sont négatifs et que la suspicion clinique est forte. Le SRC peut également être diagnostiqué par la détection de l'ARN du virus rubéoleux par RT-PCR ou, plus rarement, par l'isolement du virus, qui est plus long à réaliser.<sup>21</sup> L'excrétion virale perdure pendant beaucoup plus longtemps chez les cas de SRC que chez les cas d'infection acquise non congénitale.<sup>6</sup>

Actuellement, le test immunoenzymatique est la méthode la plus fréquemment utilisée pour détecter les anticorps antirubéoleux (c'est-à-dire pour identifier les personnes sensibles, souvent dans le cadre du dépistage prénatal) et pour établir le diagnostic (recherche des symptômes cliniques ou suspicion d'infection rubéoleuse pendant la grossesse après une exposition), car ce test est sensible et adaptable, et il peut être facilement automatisé.<sup>26</sup>

### Vaccins antirubéoleux

La plupart des vaccins antirubéoleux actuellement homologués sont préparés à partir de la souche RA 27/3 vivante atténuée. Les autres souches atténuées du vaccin rubéoleux sont les souches Takahashi, Matsuura et TO-336, qui sont utilisées principalement au Japon, et la souche BRD-II, utilisée en Chine.<sup>6</sup> D'autres souches vaccinales ont été utilisées par le passé mais ne sont plus présentes dans aucun vaccin homologué.

### Caractéristiques, contenu, dosage, administration et conservation du vaccin

La plupart des vaccins antirubéoleux sont disponibles en combinaison avec d'autres antigènes vaccinaux tels que ceux de la rougeole, des oreillons et de la varicelle (respectivement RR, ROR, RORV) et également en formulation monovalente. L'OMS a émis des recommandations pour la fabrication, le contrôle de la qualité, la sécurité et l'efficacité des RCV. Chaque dose de RCV contient un nombre minimum d'unités infectieuses ( $\geq 1000$  unités formant plaque ou dose infectieuse en culture cellulaire 50%).<sup>27</sup> Lorsqu'ils sont stockés à 4 °C, la

<sup>26</sup> Manual for the laboratory-based surveillance of measles, rubella, and congenital rubella syndrome. Geneva: World Health Organization; 2018 ([http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/laboratory/manual/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/manual/en/), accessed 15 May 2020).

<sup>27</sup> Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccine (live). Geneva: World Health Organization; 1994: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 840) ([http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO\\_TRS\\_840\\_\(part2\).pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO_TRS_840_(part2).pdf), accessed 16 December 2019).

<sup>26</sup> Manual for the laboratory-based surveillance of measles, rubella, and congenital rubella syndrome. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2018 ([http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/laboratory/manual/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/manual/en/), consulté le 15 mai 2020).

<sup>27</sup> Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccine (live). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1994. Annexe 3 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 840) ([http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO\\_TRS\\_840\\_\(part2\).pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO_TRS_840_(part2).pdf), consulté le 16 décembre 2019).



Monovalent rubella, MR and MMR vaccines should be stored at 2–8 °C, protected from light. Diluent vials may be stored at ambient temperatures but must never be frozen.<sup>28</sup> (For instructions on storing MMRV vaccines and their diluents, administration with reconstituted vaccines and vaccine vial monitor, see the manufacturer's product information.)

The standard volume of a single dose of RCV is 0.5 mL, and the vaccine is usually injected subcutaneously. The preferred site of injection is the anterolateral thigh or the outer aspect of the upper arm, depending on the individual's age.

### Manufacturers recommended dosage and schedules

According to the package inserts,<sup>29</sup> the high response rate to a single dose of rubella vaccine (≥95%) and the long-term persistence of protection<sup>30</sup> preclude a requirement for a second dose. A second dose of rubella vaccine is often given for programmatic reasons, as rubella vaccines are usually given in combination with the measles component. An additional dose has been shown to be safe.

The recommended age of administration of RCV (as a combined MR or MMR vaccine) is from 9 months in countries with a high incidence and mortality from measles. Manufacturers recommend shifting the age of vaccination to 12–15 months in countries with a low measles incidence and consequently a lower risk to infants and with use of MMRV. A second dose of MR, MMR or MMRV should be given to ensure protection against measles. RCV can also be administered to older children, adolescents and adults, depending on the product.<sup>31, 32</sup>

### Immunogenicity

The RA27/3 strain achieves antibody titres that closely resemble those induced by natural infection. In clinical trials, 95–100% of susceptible people aged ≥9 months developed rubella antibodies after a single dose of the vaccine. A meta-analysis of 26 clinical trials showed that 99% (95% CI, 98–99%) of children aged 9–18 months seroconverted after a single dose of RA27/3-containing rubella vaccine. A second dose of rubella vaccine with the RA27/3 strain results in 100% seroconversion (99–100%).<sup>33</sup> In 2 studies in China, administration of

plupart des RCV ont une durée de conservation de 2 à 3 ans. Les vaccins antirubéoleux monovalents, RR et ROR doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière. Les flacons de diluant peuvent être conservés à température ambiante mais ne doivent jamais être congelés.<sup>28</sup> (Pour les instructions relatives à la conservation des vaccins RORV et de leurs diluents, à l'administration de vaccins reconstitués et au contrôle des flacons de vaccins, voir la notice du fabricant).

Le volume standard d'une dose unique de RCV est de 0,5 ml, et le vaccin est généralement injecté par voie sous-cutanée. Le site d'injection privilégié est la face antérolatérale de la cuisse ou le haut du bras en fonction de l'âge de la personne.

### Posologie et calendrier vaccinal recommandés par les fabricants

D'après les notices,<sup>29</sup> un taux de réponse élevé à une seule dose de vaccin antirubéoleux (≥95%) et la persistance à long terme de la protection<sup>30</sup> excluent la nécessité d'une seconde dose. Une seconde dose de vaccin antirubéoleux est souvent administrée pour des raisons programmatiques, car ces vaccins sont généralement proposés en combinaison avec le vaccin antirougeoleux. L'administration d'une dose supplémentaire s'est avérée sans danger.

L'âge recommandé pour l'administration du RCV (vaccin combiné RR ou ROR) est de 9 mois dans les pays où l'incidence et la mortalité dues à la rougeole sont élevées. Les fabricants recommandent de repousser l'âge de la vaccination à 12-15 mois dans les pays à faible incidence rougeoleuse, et donc où le risque pour les nourrissons est moindre, et dans le cadre de l'utilisation du RORV. Une deuxième dose de RR, ROR ou RORV doit être administrée pour assurer une protection contre la rougeole. Le RCV peut également être administré aux enfants plus âgés, aux adolescents et aux adultes, selon le produit.<sup>31, 32</sup>

### Immunogénicité

La souche RA27/3 permet d'obtenir des titres d'anticorps très similaires à ceux induits par une infection naturelle. Dans les essais cliniques, 95% à 100% des personnes sensibles âgées de ≥9 mois ont développé des anticorps antirubéoleux après avoir reçu une seule dose du vaccin. Une méta-analyse de 26 essais cliniques a montré que 99% (IC à 95% = [98%;99%]) des enfants âgés de 9 à 18 mois ont opéré une séroconversion après une seule dose de vaccin antirubéoleux contenant la souche RA27/3. Une deuxième dose de vaccin antirubéoleux contenant la souche RA27/3 produit une séroconversion de 100% (99%;100 %).<sup>33</sup>

<sup>28</sup> WHO, UNICEF. Effective vaccine store management initiative: modules 1–4. Geneva: World Health Organization; 2005 (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/68993>, accessed 16 December 2019).

<sup>29</sup> The list of WHO prequalified rubella and rubella-containing vaccines with respective package inserts is available at [https://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/PQ\\_vaccine\\_list\\_en/en/](https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/) (accessed 15 May 2020).

<sup>30</sup> Kremer JR et al. Waning antibodies in measles and rubella vaccinees – a longitudinal study. *Vaccine*. 2006; 24:2594–2601.

<sup>31</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>32</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>33</sup> Van den Boogard J et al. Systematic literature review and meta-analyses of the immunogenicity, duration of protection, effectiveness/efficacy and safety of rubella vaccination. In: SAGE meeting of October 2019 [website]. Geneva: World Health Organization; 2019 ([http://www9.who.int/immunization/sage/meetings/2019/october/4\\_Rubella\\_Vaccine\\_Systematic\\_Review\\_20190915.pdf](http://www9.who.int/immunization/sage/meetings/2019/october/4_Rubella_Vaccine_Systematic_Review_20190915.pdf), accessed 17 December 2019).

<sup>28</sup> OMS, UNICEF. Effective vaccine store management initiative: modules 1–4. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/68993>, consulté le 16 décembre 2019).

<sup>29</sup> La liste des vaccins à valence rougeole et rubéole préqualifiés par l'OMS, avec les notices correspondantes, est disponible sur le site [https://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/PQ\\_vaccine\\_list\\_en/en/](https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/) (consulté le 15 mai 2020).

<sup>30</sup> Kremer JR et al. Waning antibodies in measles and rubella vaccinees – a longitudinal study. *Vaccine*. 2006; 24:2594–2601.

<sup>31</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>32</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>33</sup> Van den Boogard J et al. Systematic literature review and meta-analyses of the immunogenicity, duration of protection, effectiveness/efficacy and safety of rubella vaccination. In: Réunion du SAGE d'octobre 2019 [site Web]. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2019 ([http://www9.who.int/immunization/sage/meetings/2019/october/4\\_Rubella\\_Vaccine\\_Systematic\\_Review\\_20190915.pdf](http://www9.who.int/immunization/sage/meetings/2019/october/4_Rubella_Vaccine_Systematic_Review_20190915.pdf), consulté le 17 décembre 2019).



RCV1 containing the BRD II strain at the age of 8 months resulted in 91–94% seroconversion.<sup>34, 35</sup>

Between 1 and 5% of all vaccine recipients fail to seroconvert after the first dose, which may be due to a concurrent infection or the presence of maternal rubella antibodies.<sup>36</sup>

The immune responses to rubella antigens are not affected by the other components of the vaccine in the combinations MR, MMR or MMRV,<sup>20, 34, 37–39</sup> and seroconversion rates are similar with different formulations of RA 27/3 vaccine when given concurrently with other live or inactivated vaccines.<sup>33, 40</sup> A review of co-administration of YF vaccine and RCV was conducted, as a study had shown decreased seroconversion to rubella, mumps and yellow fever antibodies when the vaccines were co-administered. Three new randomized controlled trials were identified; two showed no interference with rubella or yellow fever seroconversion when RCVs and YF vaccines were co-administered, while the third study showed decreased seroconversion for both antigens. While lower geometric mean concentrations were observed with co-administration in all studies, the values were well above the threshold necessary for seroconversion.<sup>41–44</sup>

### Efficacy and effectiveness

Internationally licensed rubella vaccines, singly or in combination, have proven highly effective in the prevention of rubella and CRS in various parts of the world, including in highly endemic countries. Evidence assess-

Dans 2 études menées en Chine, l'administration du RCV1 contenant la souche BRD II à l'âge de 8 mois a produit une séroconversion de 91% à 94%.<sup>34, 35</sup>

Entre 1% et 5% des personnes vaccinées ne parviennent pas à la séroconversion après la première dose, ce qui peut être dû à une infection concomitante ou à la présence d'anticorps antirubéoleux maternels.<sup>36</sup>

Les réponses immunitaires aux antigènes de la rubéole ne sont pas affectées par les autres composants du vaccin dans les combinaisons RR, ROR ou RORV,<sup>20, 34, 37–39</sup> et les taux de séroconversion sont similaires avec les différentes formulations du vaccin contenant la souche RA 27/3 lorsqu'il est administré en même temps que d'autres vaccins vivants ou inactivés.<sup>33, 40</sup> La coadministration du vaccin anti-rougeole et du RCV a fait l'objet d'un examen après qu'une étude a mis en évidence une diminution de la séroconversion antirubéoleuse, anti-ourlienne et anti-rougeole lorsque ces vaccins étaient coadministrés. Trois nouveaux essais contrôlés randomisés ont été identifiés; 2 d'entre eux n'ont montré aucune interférence avec la séroconversion antirubéoleuse et anti-rougeole lorsque les vaccins étaient coadministrés, tandis que le troisième a montré une diminution de la séroconversion pour les 2 antigènes. Bien que toutes les études aient mis en évidence des moyennes géométriques de taux d'anticorps plus faibles avec la coadministration, les valeurs obtenues étaient bien supérieures au seuil nécessaire pour la séroconversion.<sup>41–44</sup>

### Efficacité

Les vaccins antirubéoleux homologués au niveau international, seuls ou en combinaison, se sont avérés très efficaces pour la prévention de la rubéole et du SRC dans plusieurs parties du monde, y compris dans les pays de forte endémie. Les données

<sup>34</sup> Li Y et al. Immunogenicity and safety of measles–rubella vaccine co-administered with attenuated Japanese encephalitis SA 14-14-2 vaccine in infants aged 8 months in China: a non-inferiority randomized controlled trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2019; 19(4):402–409.

<sup>35</sup> He H, et al. Similar immunogenicity of measles–mumps–rubella (MMR) vaccine administered at 8 months versus 12 months age in children. *Vaccine*. 2014; 32(31):4001–4005.

<sup>36</sup> Kebede S et al. Maternal rubella-specific antibody in Ethiopian infants. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene and International Health*. 2000; 94:333–340.

<sup>37</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>38</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>39</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>40</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>41</sup> Nascimento SJR et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*. 2011; 29:6327–6334.

<sup>42</sup> Clarke E et al. Safety and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine when given with measles-rubella combined vaccine and yellow fever vaccine and when given via different administration routes: a phase 4, randomised, non-inferiority trial in The Gambia. *Lancet Global Health*. 2016; 4:e534–547.

<sup>43</sup> Goujon C et al. Chronovac voyageur: A study of the immune response to yellow fever vaccine among infants previously immunized against measles. *Vaccine*. 2017; 35:6166–6171.

<sup>44</sup> Session: Measles and rubella. In: SAGE meeting of October 2018 [website]. Geneva: World Health Organization; 2018 ([https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/october/presentations\\_background\\_docs/en/](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/october/presentations_background_docs/en/), accessed 14 May 2020).

<sup>34</sup> Li Y et al. Immunogenicity and safety of measles–rubella vaccine co-administered with attenuated Japanese encephalitis SA 14-14-2 vaccine in infants aged 8 months in China: a non-inferiority randomized controlled trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2019; 19(4):402–409.

<sup>35</sup> He H, et al. Similar immunogenicity of measles–mumps–rubella (MMR) vaccine administered at 8 months versus 12 months age in children. *Vaccine*. 2014; 32(31):4001–4005.

<sup>36</sup> Kebede S et al. Maternal rubella-specific antibody in Ethiopian infants. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene and International Health*. 2000; 94:333–340.

<sup>37</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>38</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>39</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>40</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>41</sup> Nascimento SJR et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*. 2011; 29:6327–6334.

<sup>42</sup> Clarke E et al. Safety and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine when given with measles-rubella combined vaccine and yellow fever vaccine and when given via different administration routes: a phase 4, randomised, non-inferiority trial in The Gambia. *Lancet Global Health*. 2016; 4:e534–547.

<sup>43</sup> Goujon C et al. Chronovac voyageur: A study of the immune response to yellow fever vaccine among infants previously immunized against measles. *Vaccine*. 2017; 35:6166–6171.

<sup>44</sup> Rougeole et rubéole. Réunion du SAGE d'octobre 2018 [site Web]. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2018 ([https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/october/presentations\\_background\\_docs/en/](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/october/presentations_background_docs/en/), consulté le 14 mai 2020).

ing the level of protection conferred by vaccines based on different strains have shown that all elicit adequate immune responses;<sup>6</sup> therefore, current RCVs can be considered comparable in terms of protection. The single randomized controlled 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 vaccination, as no cases were subsequently identified among vaccinated individuals.<sup>45</sup> A meta-analysis including this trial and 3 observational studies on the effectiveness of RCV containing the RA27/3 strain showed 97% vaccine effectiveness (95% CI, 92–99%).<sup>33</sup>

The effectiveness of the RA 27/3 vaccine has been demonstrated by elimination of rubella and CRS from AMR,<sup>46</sup> 39 countries in EUR, 4 countries in WPR and 3 countries in EMR.<sup>12</sup>

### Duration of protection

Vaccine-induced immunity conferred by a single dose is generally assumed to be life-long, although on long-term follow-up rubella antibody using current tests may become undetectable. Reviews of several studies of the duration of protection for 1–21 years after 1 dose of RA27/3 vaccine demonstrated persistent seropositivity of 92–100%.<sup>33,47,48</sup> In the study with the longest follow-up after 2 doses, 100% of children who received MMR1 at 14–18 months of age and MMR2 at 4–6 years of age had detectable antibodies 20 years after MMR2.<sup>49</sup> Break-through cases (i.e. a case in which a previously vaccinated individual is infected > 30 days after vaccination) have rarely been reported,<sup>50</sup> and, in the event of rubella re-infection (i.e. infection in an individual who has previously had documented immunity due to rubella infection and is subsequently re-infected) during the first 12 weeks of pregnancy, the risk of congenital infection is low.<sup>22, 51</sup>

### Vaccine safety and adverse reactions

Generally, the adverse events following immunization with the RA27/3 rubella vaccine, whether monovalent or in polyvalent combinations, are mild, particularly in children. Common minor effects include pain, redness and induration at the site of injection. Low-grade fever,

évaluant le niveau de protection conféré par les vaccins contenant différentes souches ont montré que tous induisent des réponses immunitaires adéquates;<sup>6</sup> par conséquent, on peut considérer les RCV actuellement utilisés comparables en termes de protection. Le seul essai contrôlé randomisé visant à comparer les RCV, qui a été mené lors d'une épidémie en Chine, dans la province de Taïwan, a mis en évidence une efficacité de 95% du vaccin contenant la souche RA 27/3. La protection a été effective 2 à 3 semaines après la vaccination, aucun cas n'ayant été identifié par la suite parmi les personnes vaccinées.<sup>45</sup> Une méta-analyse incluant cet essai ainsi que 3 études d'observation sur l'efficacité du RCV contenant la souche RA27/3 a montré une efficacité du vaccin de 97% (IC à 95% = [92%;99%]).<sup>33</sup>

L'efficacité du vaccin RA 27/3 a été démontrée par l'élimination de la rubéole et du SRC de la Région des Amériques,<sup>46</sup> de 39 pays de la Région européenne, de 4 pays de la Région du Pacifique occidental et de 3 pays de la Région de la Méditerranée orientale.<sup>12</sup>

### Durée de la protection

Il est généralement admis que l'immunité induite par une seule dose de vaccin est une immunité à vie, bien les anticorps antirubéoleux mesurés au moyen des tests courants puissent devenir indétectables à long terme. Une revue de plusieurs études visant à évaluer la durée de la protection sur une période de 1 à 21 ans après l'administration d'une dose de vaccin RA27/3 a mis en évidence une séropositivité persistante de 92% à 100%.<sup>33, 47-48</sup> Dans l'étude qui a réalisé le plus long suivi après 2 doses, 100% des enfants ayant reçu le ROR1 à l'âge de 14-18 mois et le ROR2 à l'âge de 4-6 ans présentaient des anticorps détectables 20 ans après l'administration du ROR2.<sup>49</sup> Les cas d'infection malgré la vaccination (infection survenant chez un individu précédemment vacciné >30 jours après la vaccination) sont rares,<sup>50</sup> et les cas de réinfection par le virus rubéoleux (nouvelle infection chez un individu déjà immunisé à la suite d'une infection par le virus rubéoleux) dans les 12 premières semaines de grossesse présentent un risque d'infection congénitale faible.<sup>22, 51</sup>

### Sécurité des vaccins et réactions indésirables

De manière générale, les manifestations postvaccinales indésirables avec le vaccin antirubéoleux RA27/3, qu'il soit monovalent ou en combinaison multivalente, sont bénignes, en particulier chez les enfants. Les effets mineurs les plus courants sont une douleur, une rougeur et une induration au point d'injection.

<sup>45</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>46</sup> Americas Region is declared the world's first to eliminate rubella [website]. Washington DC: WHO Regional Office for the Americas; 2015 ([https://www.paho.org/us/index.php?option=com\\_content&view=article&id=135](https://www.paho.org/us/index.php?option=com_content&view=article&id=135), accessed 17 December 2019).

<sup>47</sup> O'Shea S et al. Rubella vaccination: persistence of antibodies for 10–21 years. Lancet. 1988; 2:909.

<sup>48</sup> WHO position paper on rubella vaccines: Grading tables for assessment of scientific evidence (Table II. Duration of protection). Geneva: World Health Organization; 2011 ([http://www.who.int/immunization/rubella\\_grad\\_duration.pdf](http://www.who.int/immunization/rubella_grad_duration.pdf), accessed 17 December 2019).

<sup>49</sup> Kontio M et al. Waning antibody levels and avidity: implications for MMR vaccine-induced protection. Journal of Infectious Diseases. 2012; 206(10):1542–1548.

<sup>50</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>51</sup> Bullens D et al. Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. Clinical Pediatrics (Phila), 2000; 39:113–116.

<sup>45</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>46</sup> Americas Region is declared the world's first to eliminate rubella [website]. Washington DC: Bureau régional OMS des Amériques, 2015 ([https://www.paho.org/us/index.php?option=com\\_content&view=article&id=135](https://www.paho.org/us/index.php?option=com_content&view=article&id=135), consulté le 17 décembre 2019).

<sup>47</sup> O'Shea S et al. Rubella vaccination: persistence of antibodies for 10–21 years. Lancet. 1988; 2:909.

<sup>48</sup> Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins antirubéoleux. Tableaux de cotation pour l'évaluation des preuves scientifiques (Tableau II. Durée de la protection). Genève, Organisation mondiale de la santé, 2011 ([http://www.who.int/immunization/rubella\\_grad\\_duration.pdf](http://www.who.int/immunization/rubella_grad_duration.pdf), consulté le 17 décembre 2019).

<sup>49</sup> Kontio M et al. Waning antibody levels and avidity: implications for MMR vaccine-induced protection. Journal of Infectious Diseases. 2012; 206(10):1542–1548.

<sup>50</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>51</sup> Bullens D et al. Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. Clinical Pediatrics (Phila), 2000; 39:113–116.

rash and irritability are commonly reported in infant vaccinees, while lymphadenopathy, myalgia and paraesthesia are commonly reported in adult vaccinees.

In a case-control study by Finale *et al.* (2017), the association between RCV and arthralgia as an adverse reaction was not confirmed, as no difference in risk for arthralgia was found between 163 rubella-seronegative women who received RCV and 163 women who did not.<sup>52</sup> Other large epidemiological studies do not support an association between rubella vaccine and chronic joint disease.<sup>6, 53</sup>

Transient thrombocytopenia (TTP) ( $<50 \times 109/L$ )<sup>54</sup> was reported in 1/30 000 people who received MR-containing vaccine as compared with 1/3000 cases of wild rubella disease.<sup>55</sup> The conclusion of a Cochrane review<sup>56</sup> of the effectiveness and safety of MMR in 14 700 000 children was that the vaccine is associated with febrile seizures and could be associated with thrombocytopenic purpura. The risk of TTP after MMR vaccination has been estimated as 2.6 cases per 100 000 doses.<sup>57</sup> Exposure to MMR vaccine is not causally associated with autism, asthma, leukaemia, hay-fever, type 1 diabetes, gait disturbance, Crohn disease, demyelinating diseases or bacterial or viral infections.<sup>56</sup>

Post-licensure comparisons of MMRV with MMR plus varicella vaccine given separately showed that, after the first dose, the risk of febrile seizures within 7–10 days of MMRV was 4.3/10 000 doses (95% CI, 2.6–5.6), which was two times higher than when MMR and varicella vaccine were given separately.<sup>58–60</sup>

#### Safety of RCV in pregnancy

In principle, because of a theoretical (but never demonstrated) risk of teratogenic outcomes, pregnancy is a contraindication to vaccination.<sup>61</sup> For decades, registries

Une faible fièvre, une éruption cutanée et une irritabilité sont couramment signalées chez les nourrissons vaccinés, tandis que chez les adultes vaccinés, on rapporte fréquemment une adéno-pathie, une myalgie et une paresthésie.

Dans une étude cas-témoins réalisée par Finale *et al.* (2017), l'association entre le RCV et l'arthralgie en tant que réaction indésirable n'a pas été confirmée, aucune différence de risque d'arthralgie n'ayant été constatée entre 163 femmes séronégatives pour la rubéole ayant reçu le RCV et 163 femmes ne l'ayant pas reçu.<sup>52</sup> D'autres vastes études épidémiologiques n'ont pas fait état d'une association entre le vaccin antirubéoleux et une maladie articulaire chroniques.<sup>6, 53</sup>

Une thrombopénie transitoire ( $<50 \times 109/l$ )<sup>54</sup> a été signalée chez 1/30 000 personnes ayant reçu le vaccin RR, contre 1/3000 cas de rubéole due au virus sauvage.<sup>55</sup> Une revue Cochrane<sup>56</sup> de l'efficacité et de l'innocuité du ROR chez 14 700 000 enfants a conclu que le vaccin est associé à des convulsions fébriles et pourrait être associé à un purpura thrombopénique. Le risque de thrombopénie transitoire après la vaccination ROR a été estimé à 2,6 cas pour 100 000 doses.<sup>57</sup> Il n'y a pas de relation de cause à effet entre l'exposition au vaccin ROR et l'autisme, l'asthme, la leucémie, le rhume des foins, le diabète de type 1, les troubles de la marche, la maladie de Crohn, les maladies démyélinisantes ou les infections bactériennes ou virales.<sup>56</sup>

Des études postcommercialisation comparant le RORV au ROR plus vaccin antivarielleux administré séparément ont montré qu'après la première dose, le RORV comportait un risque de convulsions fébriles dans les 7 à 10 jours suivant l'administration pour 4,3/10 000 doses (IC à 95% = [2,6;5,6]), soit un risque 2 fois plus élevé que lorsque le ROR et le vaccin antivarielleux étaient administrés séparément.<sup>58–60</sup>

#### Sécurité du RCV pendant la grossesse

En principe, en raison d'un risque théorique (mais jamais démontré) d'effets tératogènes, la grossesse est une contre-indication à la vaccination.<sup>61</sup> Depuis des décennies, en Europe et

<sup>52</sup> Finale E *et al.* MMR vaccine in the postpartum does not expose seronegative women to untoward effects. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2017; 53(2):152–156.

<sup>53</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>54</sup> Wise RP *et al.* Thrombocytopenia: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2007; 25:5717–5724.

<sup>55</sup> WHO information sheet: Observed rate of vaccine reactions for measles, mumps and rubella vaccines. Geneva: World Health Organization; 2014 ([https://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/MMR\\_vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf](https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf), accessed 17 December 2019).

<sup>56</sup> Demicheli V *et al.* Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; (2):CD004407 (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004407.pub3/full>, accessed 17 December 2019).

<sup>57</sup> Mantadakis E *et al.* Thrombocytopenic purpura after measles–mumps–rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management. *Journal of Pediatrics.* 2010; 156:623–628.

<sup>58</sup> Klein NP *et al.* Measles–mumps–rubella–varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics.* 2010; 126:e1–e8.

<sup>59</sup> WHO position paper on rubella vaccines: Grading tables for assessment of scientific evidence (Table III. Safety). Geneva: World Health Organization; 2011 ([http://www.who.int/immunization/rubella\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/immunization/rubella_grad_safety.pdf), accessed 17 December 2019).

<sup>60</sup> Ma SJ *et al.* Risk of febrile seizure after measles–mumps–rubella–varicella vaccine: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2015; 33(31):3636–3649.

<sup>61</sup> Safety of immunization during pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2014 ([https://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/safety\\_pregnancy\\_nov2014.pdf](https://www.who.int/vaccine_safety/publications/safety_pregnancy_nov2014.pdf), accessed 17 December 2019).

<sup>52</sup> Finale E *et al.* MMR vaccine in the postpartum does not expose seronegative women to untoward effects. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2017; 53(2):152–156.

<sup>53</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>54</sup> Wise RP *et al.* Thrombocytopenia: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2007; 25:5717–5724.

<sup>55</sup> Fiche d'information de l'OMS: Fréquence observée des réactions postvaccinales - vaccins anti-rougeoleux, antiourliens et antirubéoleux. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2014 ([https://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/May\\_2014\\_MMR\\_final\\_FR.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_MMR_final_FR.pdf?ua=1), consulté le 17 décembre 2019).

<sup>56</sup> Demicheli V *et al.* Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; (2):CD004407 (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004407.pub3/full>, consulté le 17 décembre 2019).

<sup>57</sup> Mantadakis E *et al.* Thrombocytopenic purpura after measles–mumps–rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management. *Journal of Pediatrics.* 2010; 156:623–628.

<sup>58</sup> Klein NP *et al.* Measles–mumps–rubella–varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics.* 2010; 126:e1–e8.

<sup>59</sup> Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins antirubéoleux. Tableaux de cotation pour l'évaluation des preuves scientifiques (Tableau III. Sécurité). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011 ([http://www.who.int/immunization/rubella\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/immunization/rubella_grad_safety.pdf), consulté le 17 décembre 2019).

<sup>60</sup> Ma SJ *et al.* Risk of febrile seizure after measles–mumps–rubella–varicella vaccine: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2015; 33(31):3636–3649.

<sup>61</sup> Innocuité de la vaccination pendant la grossesse. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2014 ([https://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/Pregnancy\\_web\\_FR.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/publications/Pregnancy_web_FR.pdf?ua=1), consulté le 17 décembre 2019).



in Europe and the USA have collected information on adverse events following immunization in situations where women who were inadvertently vaccinated while pregnant. Data from these registries have not identified cases of CRS.<sup>62</sup> Additionally, as part of the strategy to eliminate rubella and CRS in the AMR, >250 million adolescents and adults were vaccinated with MR in mass campaigns between 2001 and 2008. Surveillance of vaccine safety in these countries did not indicate any serious RCV-associated adverse events following immunization. There is no evidence that rubella vaccine can cause CRS. No CRS cases were observed among the children of almost 3000 rubella-susceptible women who were inadvertently vaccinated while pregnant in the first trimester of pregnancy; 1 case appeared to be related to wild-type (non-vaccine strain) rubella virus.<sup>63–65</sup>

### Contraindications, precautions and special risk groups

Contraindications to RCVs include severe allergic reactions to a previous dose or to a component of the vaccine such as neomycin and other stabilizers. In a systematic review of the literature on vaccine-induced immunity in children 6 months after cessation of chemotherapy for acute lymphocytic leukaemia, 72–92% of the children had antibodies to rubella, and those without antibodies responded to revaccination.<sup>66</sup> There is no evidence that measles or rubella vaccine suppresses the immune system, activates latent tuberculosis (TB) or augments active tuberculous disease; however, the vaccine is contraindicated in people with known active TB until treatment has been established.<sup>67</sup>

There is no contraindication to giving MR, MMR or MMRV to people who are immune to one or more of their components, although rubella antibodies present in whole blood or immunoglobulin may interfere with the response to rubella vaccine.<sup>68</sup> People who received blood products should wait at least 3 months before vaccination with single-component rubella vaccines, and, if possible, blood products should be avoided for up to 2 weeks after vaccination. The precautions pertaining to MCV should be followed when RCVs are used in combination with MCV.

aux États-Unis, on recueille des informations sur les manifestations postvaccinales indésirables survenant chez des femmes vaccinées par inadvertance pendant leur grossesse. Les données collectées n'ont pas permis d'identifier de cas de SRC.<sup>62</sup> En outre, dans le cadre de la stratégie d'élimination de la rubéole et du SRC dans la Région des Amériques, >250 millions d'adolescents et d'adultes ont été vaccinés avec le vaccin RR lors de campagnes de masse menées entre 2001 et 2008. La surveillance de la sécurité des vaccins dans ces pays n'a pas révélé de manifestations postvaccinales indésirables graves associées au RCV. Il n'existe aucune preuve que le vaccin antirubéoleux puisse causer un SRC. Aucun cas de SRC n'a été observé chez les enfants de près de 3000 femmes sensibles à la rubéole qui ont été vaccinées par inadvertance pendant le premier trimestre de grossesse; 1 cas semble être lié au virus rubéoleux sauvage (souche non vaccinale).<sup>63–65</sup>

### Contre-indications, précautions et groupes à risques particuliers

Les contre-indications aux RCV sont les réactions allergiques graves à une dose précédente ou à un composant du vaccin tel que la néomycine et d'autres stabilisants. Dans une revue systématique de la littérature sur l'immunité induite par le vaccin chez les enfants 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie pour une leucémie lymphocytaire aiguë, 72% à 92% des enfants possédaient des anticorps antirubéoleux, et ceux qui n'en avaient pas avaient répondu à la revaccination.<sup>66</sup> Il n'existe aucune preuve que le vaccin contre la rougeole ou la rubéole déprime le système immunitaire, active une tuberculose latente ou aggrave une maladie tuberculeuse évolutive; cependant, le vaccin est contre-indiqué chez les personnes atteintes d'une tuberculose évolutive jusqu'à ce que le traitement ait été établi.<sup>67</sup>

Il n'y a pas de contre-indication à l'administration du vaccin RR, ROR ou RORV aux personnes immunisées contre un ou plusieurs de leurs composants, bien que les anticorps antirubéoleux présents dans le sang total ou l'immunoglobuline puissent interférer avec la réponse au vaccin antirubéoleux.<sup>68</sup> Les personnes ayant reçu des produits sanguins doivent attendre au moins 3 mois avant de recevoir le vaccin antirubéoleux monovalent et, si possible, éviter les produits sanguins pendant 2 semaines après la vaccination. Il convient de respecter les précautions relatives au vaccin antirougeoleux lors de l'administration concomitante du RCV.

<sup>62</sup> Centres for Disease Control and Prevention. Current trends rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971–1988. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1989; 38:289–293 (<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001385.htm>, accessed 15 May 2020).

<sup>63</sup> Castillo-Solórzano C et al. Rubella vaccination of unknowingly pregnant women during mass campaigns for rubella and congenital rubella syndrome elimination, the Americas 2001–2008. *Journal of Infectious Diseases*. 2011; 204:5713–5717.

<sup>64</sup> Hamkar R et al. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. *Vaccine*. 2006; 24(17):3558–3563.

<sup>65</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>66</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>67</sup> Starr S, Berkovich S. The effect of measles, gamma globulin modified measles, and attenuated measles vaccine on the course of treated tuberculosis in children. *Pediatrics*. 1965; 35: 97–102.

<sup>68</sup> Siber GR et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *Journal of Pediatrics*. 1993; 122:204–211.

<sup>62</sup> Centres for Disease Control and Prevention. Current trends rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971–1988. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1989; 38:289–293 (<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001385.htm>, consulté le 15 mai 2020).

<sup>63</sup> Castillo-Solórzano C et al. Rubella vaccination of unknowingly pregnant women during mass campaigns for rubella and congenital rubella syndrome elimination, the Americas 2001–2008. *Journal of Infectious Diseases*. 2011; 204:5713–5717.

<sup>64</sup> Hamkar R et al. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. *Vaccine*. 2006; 24(17):3558–3563.

<sup>65</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>66</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>67</sup> Starr S, Berkovich S. The effect of measles, gamma globulin modified measles, and attenuated measles vaccine on the course of treated tuberculosis in children. *Pediatrics*. 1965; 35: 97–102.

<sup>68</sup> Siber GR et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *Journal of Pediatrics*. 1993; 122:204–211.

Administration of human anti-Rh (D) immunoglobulin does not generally interfere with an immune response to RCV and is not a contraindication to post-partum vaccination for protection in future pregnancies.<sup>6</sup>

Minor illness and/or fever below 38.5 °C, including respiratory tract infections, diarrhoea and similar mild infections are not considered contraindications. Vaccination may need to be postponed if the patient has a high fever or signs of serious acute disease.

### Epidemiological impact of rubella vaccination

Introduction of rubella vaccine into the routine immunization schedule and achievement of sustainable high vaccination coverage through routine immunization or universal (not gender-selective) campaigns or both have resulted in direct protection of vaccinated individuals and indirect protection of susceptible individuals through herd immunity. This has led to a decrease in the rubella incidence and interruption of endemic transmission in many countries.

When routine vaccination of children is introduced, the average age of those who acquire rubella infection increases; however, the age-specific incidence decreases in all age groups when vaccination coverage is high enough (generally estimated to be  $\geq 80\%$ ). When vaccine coverage is not high enough for a long time (i.e.  $>10$  years<sup>69</sup>), such as in a suboptimal childhood-only vaccination programme, when rubella vaccination is offered to only part of population (e.g. in the private sector or only one sex) or when there is spatial heterogeneity in coverage (i.e. low subnational coverage),<sup>69</sup> circulation of the virus may be low enough that those who would usually be infected as children may remain susceptible until they reach adolescence and adulthood. This leads to an immunity gap at a time when people are most in need of protection (i.e. before pregnancy) and observational studies and mathematical models have shown increased numbers of in these cases.<sup>70</sup> This is referred to as the paradoxical effect. In Costa Rica and Greece, clusters of CRS cases occurred after a period of low coverage of rubella vaccination in children.<sup>71, 72</sup> In both countries, increasing rubella vaccination coverage to decrease the immunity gaps prevented further clusters of CRS.<sup>6, 11</sup>

### Cost-effectiveness

In high-income and middle-income countries, caring for CRS cases is costly, and rubella vaccination has been

En général, l'administration d'immunoglobulines anti-Rh (D) humaines n'interfère pas avec une réponse immunitaire au RCV et ne constitue pas une contre-indication à la vaccination post-partum pour une protection lors de futures grossesses.<sup>6</sup>

Une maladie mineure et/ou une fièvre  $<38,5$  °C, y compris une infection respiratoire, une diarrhée et d'autres infections bénignes similaires, ne sont pas considérées comme des contre-indications. Il peut s'avérer nécessaire de reporter la vaccination si le patient présente une forte fièvre ou des signes de maladie aiguë grave.

### Impact épidémiologique de la vaccination antirubéoleuse

L'introduction du vaccin antirubéoleux dans le calendrier de vaccination systématique et l'obtention d'une couverture vaccinale élevée et durable grâce à la vaccination systématique ou à des campagnes universelles (vaccination des personnes de tous genres), ou les deux, ont permis de protéger directement les personnes vaccinées et indirectement les personnes sensibles grâce à l'immunité collective. Cela a entraîné une diminution de l'incidence de la rubéole et l'interruption de la transmission endémique dans de nombreux pays.

Lorsque la vaccination systématique des enfants est introduite, l'âge moyen de ceux qui contractent l'infection rubéoleuse augmente; toutefois, l'incidence par âge diminue dans toutes les tranches d'âge lorsque la couverture vaccinale est suffisamment élevée (généralement estimée à  $\geq 80\%$ ). Lorsque la couverture vaccinale n'est pas suffisamment élevée pendant une longue période ( $>10$  ans<sup>69</sup>), comme dans le cas d'un calendrier de vaccination de l'enfant sous-optimal, lorsque la vaccination antirubéoleuse n'est proposée qu'à une partie de la population (par exemple dans le secteur privé ou à un seul sexe) ou lorsqu'il existe une hétérogénéité géographique dans la couverture (faible couverture infranationale),<sup>69</sup> la circulation du virus peut être suffisamment faible pour que ceux qui seraient habituellement infectés pendant l'enfance restent sensibles jusqu'à l'adolescence et l'âge adulte. Il en résulte un déficit d'immunité à un moment où les personnes ont le plus besoin de protection (c'est-à-dire avant la grossesse) et des études d'observation et des modèles mathématiques ont montré une augmentation du nombre de ces cas.<sup>70</sup> C'est ce qu'on appelle l'effet paradoxal. Au Costa Rica et en Grèce, des grappes de cas de SRC sont apparues après une période de faible couverture vaccinale antirubéoleuse chez les enfants.<sup>71, 72</sup> Dans ces 2 pays, l'intensification des activités de vaccination antirubéoleuse pour réduire les lacunes immunitaires a permis d'éviter de nouvelles grappes de cas de SRC.<sup>6, 11</sup>

### Rapport coût/efficacité

Dans les pays à revenu élevé et intermédiaire, la prise en charge des cas de SRC est coûteuse, et la vaccination antirubéoleuse

<sup>69</sup> Metcalf CJE et al. Implications of spatially heterogeneous vaccination coverage for the risk of congenital rubella syndrome in South Africa. *Journal of the Royal Society Interface*. 2013; 10:20120756 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3565806/pdf/rsif20120756.pdf>, accessed 15 May 2020).

<sup>70</sup> Anderson RM et al. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *The Journal of Hygiene*. 1983; 90:259–325.

<sup>71</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>72</sup> Panagiotopoulos T et al. Epidemiology of rubella and congenital rubella syndrome in Greece, 1994–2003. *European Surveillance*. 2004; 9:17–19 (<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/esm.09.04.00461-en>, accessed 17 December 2019).

<sup>69</sup> Metcalf CJE et al. Implications of spatially heterogeneous vaccination coverage for the risk of congenital rubella syndrome in South Africa. *Journal of the Royal Society Interface*. 2013; 10:20120756 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3565806/pdf/rsif20120756.pdf>, consulté le 15 mai 2020).

<sup>70</sup> Anderson RM et al. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *The Journal of Hygiene*. 1983; 90:259–325.

<sup>71</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>72</sup> Panagiotopoulos T et al. Epidemiology of rubella and congenital rubella syndrome in Greece, 1994–2003. *European Surveillance*. 2004; 9:17–19 (<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/esm.09.04.00461-en>, consulté le 17 décembre 2019).

found to be cost-effective.<sup>6, 73-75</sup> In both industrialized and less industrialized countries in Latin America and the Caribbean, where RCV coverage is  $\geq 80\%$ , cost-effectiveness studies of rubella vaccination have demonstrated that the benefits outweigh the costs and that rubella vaccination is economically justified, particularly when combined with measles vaccination.<sup>76</sup> No similar studies have been conducted in low-income countries in Africa or Asia.

## WHO position

In light of the global burden of CRS, the proven efficacy, effectiveness and safety of RCVs and regional elimination goals, WHO recommends that countries introduce RCVs into their national immunization programmes. This recommendation includes the opportunity offered by accelerated measles elimination activities to achieve both goals. Strategies for immunization against measles provide a platform for introducing RCVs, interrupting rubella virus transmission and advancing the elimination of rubella and CRS.

Countries that have not yet introduced RCV into their immunization programmes should do so if they can achieve a coverage level of 80% or greater, through either routine immunization or campaigns. While opportunities should not be missed, the decision to introduce rubella vaccine in combination with MCV needs careful consideration related to the sustainability of maintaining high RCV coverage into the future. Cost-effectiveness studies are not needed in every country before rubella vaccination is implemented; the results of such studies in countries with similar socio-demographic circumstances can be informative.

## Stratégies for implementation

Introduction of RCV into childhood immunization programmes implies a long-term commitment to achieving and maintaining sufficient immunization coverage to ensure sustained population immunity and thereby avoid a paradoxical epidemiological effect. Low coverage of rubella vaccination of infants and young children can reduce but not interrupt the circulation of rubella virus, ultimately resulting in increased susceptibility of women of reproductive age (WRA). This may increase the risk of CRS above that which existed before introduction of the vaccine (a paradoxical effect; see section on Epidemiological impact of rubella vaccination). If vaccination coverage is sufficiently high (generally estimated to be  $\geq 80\%$  in each birth cohort), rubella transmission will be markedly reduced or interrupted,

s'est avérée présenter un bon rapport coût-efficacité.<sup>6, 73-75</sup> Dans les pays industrialisés et moins industrialisés d'Amérique latine et des Caraïbes, où la couverture par le RCV est  $\geq 80\%$ , des études évaluant le rapport coût-efficacité de la vaccination antirubéoleuse ont montré que les avantages l'emportent sur les coûts et que la vaccination antirubéoleuse est économiquement justifiée, en particulier lorsqu'elle est associée à la vaccination antirougeoleuse.<sup>76</sup> Aucune étude similaire n'a été menée dans les pays à faible revenu d'Afrique ou d'Asie.

## Position de l'OMS

Compte tenu de la charge mondiale du SRC, de l'efficacité et de l'innocuité avérées des RCV et des objectifs régionaux d'élimination de la rubéole, l'OMS recommande aux pays d'introduire les RCV dans leurs calendriers nationaux de vaccination. Cette recommandation inclut l'occasion offerte par les activités d'élimination accélérée de la rougeole à saisir pour atteindre les 2 objectifs. Les stratégies de vaccination contre la rougeole fournissent une plateforme pour l'introduction des RCV, l'interruption de la transmission du virus rubéoleux et l'avancement de l'élimination de la rubéole et du SRC.

Les pays qui n'ont pas encore introduit le RCV dans leurs calendriers de vaccination doivent le faire s'ils peuvent atteindre un niveau de couverture de 80% ou plus, soit par la vaccination systématique, soit par des campagnes de vaccination. Bien qu'il ne faille pas manquer ces occasions, la décision d'introduire le vaccin antirubéoleux en combinaison avec le vaccin antirougeoleux doit être soigneusement examinée en termes de capacité à maintenir une couverture élevée par le RCV à l'avenir. Il n'est pas nécessaire de mener des études évaluant le rapport coût-efficacité dans tous les pays avant la mise en œuvre de la vaccination contre la rubéole; les résultats de ce type d'études dans des pays ayant une situation sociodémographique similaire peuvent être instructifs.

## Stratégies de mise en œuvre

L'introduction du RCV dans les calendriers de vaccination de l'enfant implique un engagement à long terme afin d'atteindre et de maintenir une couverture vaccinale suffisante pour garantir une immunité durable de la population et éviter un effet épidémiologique paradoxal. Une faible couverture de la vaccination contre la rubéole chez les nourrissons et les jeunes enfants peut réduire, mais non interrompre, la circulation du virus rubéoleux, ce qui se traduit en fin de compte par une sensibilité accrue des femmes en âge de procréer. Cela peut augmenter le risque de SRC au-delà de celui qui existait avant l'introduction du vaccin (effet paradoxal; voir la section sur l'impact épidémiologique de la vaccination antirubéoleuse). Si la couverture vaccinale est suffisamment élevée (généralement estimée à  $\geq 80\%$  dans chaque cohorte de naissance), la transmission de la rubéole sera nettement réduite voire interrompue,

<sup>73</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>74</sup> Irons B et al. Strategies to eradicate rubella in the English-speaking Caribbean. *American Journal of Public Health*. 2000; 90:1545–1549 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1446383/>, accessed 17 December 2019).

<sup>75</sup> Babigumira JB et al. Health economics of rubella: a systematic review to assess the value of rubella vaccination. *BMC Public Health*. 2013; 13:406 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3643883/>, accessed 17 December 2019).

<sup>76</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 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2567775/>, accessed 17 December 2019).

<sup>73</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>74</sup> Irons B et al. Strategies to eradicate rubella in the English-speaking Caribbean. *American Journal of Public Health*. 2000; 90:1545–1549 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1446383/>, consulté le 17 décembre 2019).

<sup>75</sup> Babigumira JB et al. Health economics of rubella: a systematic review to assess the value of rubella vaccination. *BMC Public Health*. 2013; 13:406 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3643883/>, consulté le 17 décembre 2019).

<sup>76</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 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2567775/>, consulté le 17 décembre 2019).



thereby reducing the risk of exposure of pregnant women. However, as it is recommended that RCV be provided in combination with measles vaccine, and measles elimination requires  $\geq 95\%$  coverage, the goal for rubella vaccination coverage should also be  $\geq 95\%$ .

Countries that are planning to introduce RCVs should have  $\geq 80\%$  coverage with the first dose of measles vaccine during routine immunization and/or campaigns to demonstrate their ability to achieve these levels of RCV coverage and thereby avoid the previously mentioned paradoxical effect. RCV coverage that remains  $< 80\%$  over the long term is expected to shift infection to older ages, when the risk of CRS is highest. The recommended vaccination strategy is to begin with an MR vaccination campaign targeting both sexes and a wide age range (e.g. 9 months–15 years), based on the susceptibility profile by birth cohort when possible, followed immediately by introduction of MR or MMR vaccine into the routine immunization programme. The campaign should target males as well as females in order to reduce the likelihood of creating immunity gaps. The first dose of RCV can be delivered at 9 or 12 months, depending on the level of measles virus transmission. RCV should be used in all subsequent follow-up campaigns. The precise target age for follow-up campaigns will depend on the country's susceptibility profile, operational feasibility and measles epidemiology.<sup>77</sup>

WHO recommends that, in order to provide direct protection against rubella, all non-pregnant women of reproductive age who are not already vaccinated or who are seronegative for rubella receive 1 dose of RCV. This can be done by vaccinating women at premarital screening, post partum or at the time of other contacts with the health system.

Rubella is less infectious than measles, and the effectiveness of 1 dose of RCV is  $\geq 95\%$ , even at the age of 9 months of age. Therefore, if high coverage is achieved, only 1 dose of RCV is required to achieve rubella elimination. For programmatic reasons, however, it is recommended that all countries implement a 2-dose RCV schedule with the same combined MCV vaccine for both doses. Administration of more than 1 dose of RCV is safe.

Serological screening for susceptibility before RCV is not recommended. If a vaccination history is not available, susceptibility should be assumed and the person vaccinated according to the national policy.

The aim of rubella vaccination is to interrupt rubella virus transmission and thereby eliminate both rubella and CRS. Depending on the burden of CRS and available resources, countries should define the time frame for achieving rubella and CRS elimination to guide specific strategies.

ce qui réduira le risque d'exposition des femmes enceintes. Toutefois, comme il est recommandé d'administrer le RCV en combinaison avec le vaccin antirougeoleux et sachant que l'élimination de la rougeole exige une couverture de  $\geq 95\%$ , l'objectif de la couverture vaccinale contre la rubéole doit également être de  $\geq 95\%$ .

Les pays qui prévoient d'introduire le RCV doivent parvenir à une couverture  $\geq 80\%$  avec la première dose de vaccin antirougeoleux lors de la vaccination systématique et/ou des campagnes de vaccination pour démontrer leur capacité à atteindre ces niveaux de couverture par le RCV et éviter ainsi l'effet paradoxal mentionné précédemment. Une couverture par le RCV  $< 80\%$  sur le long terme déplacerait l'infection vers des âges plus avancés, lorsque le risque de SRC est le plus élevé. La stratégie de vaccination recommandée consiste à commencer par une campagne de vaccination par le RR ciblant les 2 sexes et une large tranche d'âge (par exemple 9 mois-15 ans), en se basant si possible sur le profil de sensibilité par cohorte de naissance, suivie immédiatement par l'introduction du vaccin RR ou ROR dans le calendrier de vaccination systématique. La campagne doit cibler les hommes aussi bien que les femmes afin de réduire la probabilité de créer des lacunes en matière d'immunité. La première dose de RCV peut être administrée à l'âge de 9 ou 12 mois, en fonction de l'intensité de la transmission du virus rougeoleux. Le RCV doit être utilisé dans toutes les campagnes de suivi ultérieures. L'âge cible précis des campagnes de suivi dépendra du profil de sensibilité du pays, de la faisabilité opérationnelle et de l'épidémiologie de la rougeole.<sup>77</sup>

Pour assurer une protection directe contre la rubéole, l'OMS recommande l'administration d'une dose de RCV à toutes les femmes en âge de procréer qui ne sont pas enceintes et qui ne sont pas encore vaccinées ou qui sont séronégatives pour la rubéole. Cela peut se faire au moment de l'examen prénuptial, du *post-partum* ou lors d'autres contacts avec le système de santé.

La rubéole est moins infectieuse que la rougeole, et l'efficacité d'une dose de RCV est  $\geq 95\%$ , même à l'âge de 9 mois. Par conséquent, si l'on parvient à une couverture élevée, une seule dose de RCV sera nécessaire pour éliminer la rubéole. Pour des raisons programmatiques, il est toutefois recommandé à tous les pays de prévoir, dans le calendrier vaccinal, 2 doses de RCV combinées avec le même vaccin antirougeoleux. L'administration de plus d'une dose de RCV est sans danger.

Il n'est pas recommandé de procéder à un dépistage sérologique de la sensibilité avant l'administration du RCV. Si l'on ne dispose pas de l'historique des vaccins reçus, il faut supposer que la personne est sensible et la vacciner conformément à la politique nationale.

Le but de la stratégie de vaccination contre la rubéole est d'interrompre la transmission du virus rubéoleux afin d'éliminer à la fois la rubéole et le SRC. En fonction de la charge de la SRC et des ressources disponibles, les pays doivent définir leur calendrier pour parvenir à l'élimination de la rubéole et de la SRC afin d'orienter les stratégies de vaccination.

<sup>77</sup> Introducing rubella vaccine into national immunization programmes: a step by step guide. Geneva: World Health Organization; 2015 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/184174/9789241549370\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/184174/9789241549370_eng.pdf), accessed 15 March 2020).

<sup>77</sup> Introduction du vaccin antirubéoleux dans les programmes de vaccination nationaux : guide pas-à-pas. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/204124> <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204124>, consulté le 15 mars 2020).

## Outbreaks

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

## Co-administration

RCVs can be administered concurrently with inactivated vaccines. 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, at the same time as or after RCV without interfering in the response to either vaccine. WHO recommends co-administration of RCV and YF vaccines. Although there may be immunological interference between the 2 vaccines when they are administered simultaneously, resulting in somewhat lower titres of rubella and YF antibodies, the seroconversion rates were found to be the same. The implications of lower titres for long-term immunity against clinical disease are unknown; however, the programmatic implications of delaying one of these vaccines to a later visit instead of co-administering them are substantial. Thus, co-administration of RCV and YF vaccines is expected to have a far greater impact on population immunity than any potential reduction in the immune response due to lower titres.<sup>78</sup>

## Precautions and contraindications

RCVs should not be given to anyone who has experienced a severe allergic reaction after a previous vaccine dose or vaccine component. It is recommended not to provide the vaccine to those with active TB or severe immunodeficiency (including individuals with symptomatic HIV infection, AIDS, congenital immune disorders, malignancies or aggressive immunosuppressive therapy). Rubella vaccination should be avoided in pregnancy because of a theoretical (but never demonstrated) risk of teratogenic outcomes. Women planning a pregnancy are advised to avoid pregnancy for 1 month after rubella vaccination. Inadvertent vaccination with RCV during pregnancy is not an indication for terminating the pregnancy.

WHO recommends that people who receive blood products wait at least 3 months before vaccination with RCV, and, if possible, avoid administration of blood products for 2 weeks after vaccination.

## Vaccination of health workers

Vaccination of health workers with RCV is recommended, and documentation of immunity or vaccina-

## Flambées épidémiques

Lors de flambées épidémiques de rougeole, le RCV peut être administrés aux nourrissons dès l'âge de 6 mois hors indication. Une dose administrée à l'âge de 6 mois peut engendrer des taux de séroconversion plus faibles; par conséquent, elle ne doit pas être comptabilisée comme une première dose valable, et l'enfant doit être vacciné avec la ou les doses suivantes de RCV selon le calendrier national de vaccination.

## Coadministration

Le RCV peut être administré en même temps que les vaccins inactivés. Les vaccins vivants doivent être administrés soit simultanément, soit à au moins 4 semaines d'intervalle. Le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) fait exception à cette règle et peut être administré à tout moment, avant, en même temps ou après le RCV, sans interférer avec la réponse à l'un ou l'autre de ces vaccins. L'OMS recommande la coadministration des vaccins antirubéoleux et anti-amaril. Bien qu'une interférence immunologique entre ces 2 vaccins puisse se produire lorsqu'ils sont administrés simultanément, entraînant des titres d'anticorps antirubéoleux et anti-amarils un peu plus faibles, les taux de séroconversion se sont avérés identiques. Les conséquences de titres plus faibles sur l'immunité à long terme contre les maladies cliniques ne sont pas connues; cependant, les inconvénients programmatiques du report de l'une de ces vaccinations à une visite ultérieure au lieu d'une coadministration sont substantielles. On estime que la coadministration des vaccins antirubéoleux et anti-amaril a un impact bien plus important sur l'immunité de la population que la réduction potentielle de la réponse immunitaire due à des titres plus faibles.<sup>78</sup>

## Précautions et contre-indications

Les RCV ne doivent pas être administrés à des personnes qui ont eu une réaction allergique sévère à une dose vaccinale antérieure ou à un composant du vaccin. Il est recommandé de ne pas administrer le vaccin aux personnes atteintes de tuberculose évolutive ou d'immunodéficience grave (y compris les personnes atteintes d'une infection symptomatique par le VIH, du sida, de troubles immunitaires congénitaux, de tumeurs malignes ou qui suivent un traitement immunosuppresseur agressif). La vaccination contre la rubéole doit être évitée pendant la grossesse en raison d'un risque théorique (mais jamais démontré) d'effets tératogènes. Il est conseillé aux femmes qui prévoient une grossesse d'éviter de tomber enceinte dans le mois qui suit la vaccination antirubéoleuse. L'administration par inadvertance du RCV pendant la grossesse n'est pas une indication pour une interruption de grossesse.

L'OMS recommande aux personnes qui reçoivent des produits sanguins d'attendre au moins 3 mois avant de se faire vacciner contre la rubéole et, si possible, d'éviter de recevoir des produits sanguins pendant 2 semaines suivant la vaccination.

## Vaccination des agents de santé

Il est recommandé de vacciner les agents de santé contre la rubéole et d'exiger de leur part un document attestant leur

<sup>78</sup> Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2018 – Conclusions and recommendations. Weekly Epidemiological Record. 2018; 93(49):661–680 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/276544/WER9349.pdf>, accessed 17 December 2019).

<sup>78</sup> Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, octobre 2018 – conclusions et recommandations. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2018; 93(49):661-680 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/276544/WER9349.pdf>, consulté le 17 décembre 2019).

tion with RCV should be required for health workers.<sup>79</sup> The importance of vaccinating health workers is demonstrated by outbreaks in health institutions that affected both health workers and patients.<sup>80–82</sup> Verification of vaccination and/or immunity should be integrated into employment standards for health care workers.

### Vaccination of travellers

Rubella vaccine should be offered to all unvaccinated individuals independent of destination of travel (endemic or non-endemic country) to avoid individual risk of exposure to rubella virus as well as to reduce the risk of international spread.

### Surveillance and monitoring

All countries should aim to establish preferably integrated, elimination-standard surveillance for measles and rubella.<sup>83</sup> As rubella control progresses towards elimination, for which some regions have established targets, the sensitivity and specificity of surveillance systems must be increased. Therefore, WHO recommends strengthening integrated measles and rubella case-based surveillance of fever and rash and introduction of CRS surveillance.<sup>26</sup>

Rubella surveillance, like measles surveillance should be case-based, with a system that ensures timely detection, notification, investigation and classification of cases and outbreaks as a basis for action to reduce morbidity and mortality and prevent further virus transmission. Surveillance should be national, in all health facilities (both private and public), and with a system for reporting no cases. Not all cases of rubella will be identified, as the disease is frequently mild or asymptomatic. Countries may initially identify rubella cases by testing sera that were negative for measles.

CRS is the most severe outcome of rubella, and prevention of CRS is the primary reason for rubella vaccination. The goals of CRS surveillance are thus linked to national goals for rubella vaccination, including monitoring progress to achieve and maintain elimination. CRS surveillance should complement rubella surveillance. Surveillance systems for rubella and CRS may be linked when a pregnant woman who has acquired rubella infection is identified and the pregnancy outcome is followed, including an assessment to deter-

immunité ou leur vaccination antirubéoleuse.<sup>79</sup> Les flambées épidémiques survenues dans des établissements de santé, qui ont touché à la fois les agents de santé et les patients, démontrent l'importance de la vaccination des agents de santé.<sup>80–82</sup> La vérification de la vaccination et/ou de l'immunité doit être intégrée dans les procédures standard de recrutement des agents de santé.

### Vaccination des voyageurs

Le vaccin antirubéoleux doit être proposé à toutes les personnes non vaccinées, quelle que soit la destination du voyage (pays d'endémie ou non), afin d'éviter le risque individuel d'exposition au virus de la rubéole et de réduire le risque de propagation internationale.

### Surveillance et suivi

Tous les pays doivent œuvrer à mettre en place une surveillance de la rougeole et de la rubéole, de préférence intégrée et conforme aux critères de l'élimination.<sup>83</sup> À mesure que la lutte contre la rubéole progresse vers l'élimination, pour laquelle certaines Régions ont fixé des objectifs, la sensibilité et la spécificité des systèmes de surveillance doivent être accrues. Par conséquent, l'OMS recommande de renforcer la surveillance intégrée de la fièvre et des éruptions cutanées basée sur l'identification des cas de rougeole et de rubéole et d'introduire la surveillance du SRC.<sup>26</sup>

La surveillance de la rubéole, comme celle de la rougeole, doit être basée sur l'identification des cas, avec un système qui assure la détection, la notification, l'investigation et la classification des cas et des flambées épidémiques en temps utile, qui servira à déterminer les mesures nécessaires pour réduire la morbidité et la mortalité et à prévenir la transmission ultérieure du virus. La surveillance doit être nationale, dans tous les établissements de santé (tant privés que publics), et assortie d'un système permettant de notifier zéro cas. Tous les cas de rubéole ne seront pas identifiés, la maladie étant souvent bénigne ou asymptomatique. Les pays peuvent initialement identifier les cas de rubéole en testant les sérums négatifs pour la rougeole.

Le SRC est la conséquence la plus grave de la rubéole, et la prévention de ce syndrome est la raison principale de la vaccination antirubéoleuse. Les objectifs de la surveillance du SRC sont donc liés aux objectifs nationaux de la vaccination antirubéoleuse, y compris le suivi des progrès réalisés pour parvenir à l'élimination et la maintenir. La surveillance du SRC doit compléter celle de la rubéole. Les systèmes de surveillance de la rubéole et du SRC peuvent être liés lorsqu'une femme enceinte ayant contracté la rubéole est identifiée et que l'issue de la grossesse est suivie, notamment par une évaluation visant à

<sup>79</sup> SAGE Working Group on Measles and Rubella (17 October 2013). Status report on progress towards measles and rubella elimination. Geneva: World Health Organization. 2013 ([https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/Status\\_Report\\_Measles\\_Rubella21Oct2013\\_FINAL.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/Status_Report_Measles_Rubella21Oct2013_FINAL.pdf), accessed 15 March 2020).

<sup>80</sup> Heseltine PN et al. Nosocomial rubella – consequences of an outbreak and efficacy of a mandatory immunization program. *Infection Control*. 1985; 6:371–374.

<sup>81</sup> Centres for Disease Control. Nosocomial rubella infection – North Dakota, Alabama, Ohio. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1981; 29:630–631.

<sup>82</sup> Greaves WL et al. Prevention of rubella transmission in medical facilities. *Journal of the American Medical Association*. 1982; 248:861–864.

<sup>83</sup> Vaccine-preventable diseases surveillance standards [website]. Geneva: World Health Organization ([https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/standards/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/standards/en/), accessed 15 March 2020).

<sup>79</sup> Groupe de travail du SAGE sur la rougeole et la rubéole (17 octobre 2013). Rapport de situation sur les progrès accomplis en vue de l'élimination de la rougeole et de la rubéole. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013 ([https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/Status\\_Report\\_Measles\\_Rubella21Oct2013\\_FINAL.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/Status_Report_Measles_Rubella21Oct2013_FINAL.pdf), consulté le 15 mars 2020).

<sup>80</sup> Heseltine PN et al. Nosocomial rubella – consequences of an outbreak and efficacy of a mandatory immunization program. *Infection Control*. 1985; 6:371–374.

<sup>81</sup> Centres for Disease Control. Nosocomial rubella infection – North Dakota, Alabama, Ohio. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1981; 29:630–631.

<sup>82</sup> Greaves WL et al. Prevention of rubella transmission in medical facilities. *Journal of the American Medical Association*. 1982; 248:861–864.

<sup>83</sup> Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination [site Web]. Genève, Organisation mondiale de la Santé ([https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/standards/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/standards/en/), consulté le 15 mars 2020).



mine whether the newborn has CRS. The systems differ in terms of case definitions, age groups covered and sites for case detection. Although the two surveillance systems have distinct methods and approaches, the results often need to be interpreted together, as both are manifestations of the same viral infection and are linked in terms of public health significance and implications for vaccination. All febrile rashes in pregnant women should be investigated thoroughly.

For countries without routine CRS surveillance, active surveillance, including case detection and investigation, should be implemented during and immediately after a rubella outbreak. Other methods for assessing the burden of CRS may include sentinel site surveillance, review of hospital records, conducting surveys of children who have hearing or visual impairment and determining the cause of their disability, and reporting by clinicians. Countries may have birth defect surveillance systems<sup>84-85</sup> that could also be leveraged (i.e. for Zika virus). High-quality case-based laboratory-supported surveillance is necessary to document the progress towards elimination or control, with surveillance for rubella and CRS supported by molecular epidemiology, as outlined in the WHO standards for CRS and rubella surveillance published in 2018.<sup>21, 86</sup>

Immunity gaps can be monitored with tools such as school entry checks and national and/or subnational surveys, reviews of administrative data or serological surveys. Properly conducted seroprevalence studies in women who are attending antenatal care clinics may indicate immunity in adults. To maximize use of resources, some of these activities should be done for measles and rubella.<sup>87</sup> These additional activities will also allow monitoring of a programme's impact over time and guide future programme activities.

### Research priorities

Further research should be conducted to show the potential benefits, feasibility and cost-effectiveness of new tools, technologies or programmatic innovations that could improve RCV uptake or improve access to RCV. Examples include methods for strengthening routine immunization programmes, the development of

déterminer si le nouveau-né présente un SRC. Les systèmes diffèrent en termes de définitions des cas, de classes d'âge couverts et de sites choisis pour la détection des cas. Bien que ces 2 systèmes de surveillance reposent sur des méthodes et des approches distinctes, les résultats doivent souvent être interprétés ensemble, car ils reflètent tous 2 des manifestations de la même infection virale et sont liés en termes d'importance pour la santé publique et de répercussions sur les programmes de vaccination. Toute éruption fébrile chez la femme enceinte doit faire l'objet d'une enquête approfondie.

Pour les pays qui ne disposent pas d'une surveillance systématique du SRC, une surveillance active, notamment la détection et l'investigation des cas, doit être mise en œuvre pendant et immédiatement après une flambée épidémique de rubéole. D'autres méthodes d'évaluation de la charge du SRC peuvent inclure la surveillance des sites sentinelles, l'examen des dossiers médicaux hospitaliers, la réalisation d'enquêtes auprès des enfants atteints de déficience auditive ou visuelle et la détermination de la cause de leur handicap, ainsi que la communication d'informations de la part des cliniciens. Si les pays disposent de systèmes de surveillance des anomalies congénitales,<sup>84-85</sup> ceux-ci peuvent également être exploités (par exemple pour le virus Zika). Une surveillance de qualité, basée sur l'identification des cas et appuyée par des laboratoires, est nécessaire pour documenter les progrès réalisés vers l'élimination ou la lutte contre cette maladie; en outre, l'épidémiologie moléculaire doit appuyer la surveillance de la rubéole et du SRC, comme indiqué dans les normes de l'OMS pour la surveillance du SRC et de la rubéole publiées en 2018.<sup>21, 86</sup>

Les lacunes en matière d'immunité peuvent être surveillées à l'aide d'outils tels que des contrôles au moment de la scolarisation des enfants et des enquêtes nationales et/ou infranationales, un examen des données administratives ou des enquêtes sérologiques. Des études de séroprévalence correctement menées chez les femmes suivies dans des dispensaires de soins prénatals peuvent donner des indications sur l'immunité de la population adulte. Afin d'exploiter au mieux les ressources, certaines de ces activités devraient être menées à la fois pour la rougeole et la rubéole.<sup>87</sup> Ces activités supplémentaires permettront également de suivre l'impact d'un programme au fil du temps et d'orienter les activités programmatiques futures.

### Priorités de la recherche

Des recherches supplémentaires devraient être menées pour déterminer les avantages potentiels, la faisabilité et le rapport coût-efficacité de nouveaux outils, technologies ou innovations programmatiques qui pourraient améliorer l'adoption du RCV ou l'accès à ce vaccin. À titre d'exemple, on peut citer les méthodes de renforcement des programmes de vaccination

<sup>84</sup> Birth defect surveillance: atlas of selected congenital anomalies. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://www.who.int/publications-detail/9789241564762>, accessed 28 May 2020).

<sup>85</sup> Birth defect surveillance: a manual for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://www.who.int/publications-detail/9789241548724>, accessed 28 May 2020).

<sup>86</sup> Rubella. In: Vaccine-preventable diseases surveillance standards. Geneva: World Health Organization; 2018 ([http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/WHO\\_SurveillanceVaccinePreventable\\_20\\_Rubella\\_R2.pdf](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_20_Rubella_R2.pdf), accessed 15 May 2020).

<sup>87</sup> Measles vaccines. WHO Position Paper. Weekly Epidemiological Record. 2017; 92(17):205-228 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255149/WER9217.pdf>, accessed 15 March 2020).

<sup>84</sup> Surveillance des anomalies congénitales : atlas de certaines anomalies congénitales. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2014 (<https://www.who.int/publications-detail/9789241564762>, consulté le 28 mai 2020).

<sup>85</sup> Surveillance des anomalies congénitales: un manuel pour les administrateurs de programme. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2014 (<https://www.who.int/publications-detail/9789241548724>, consulté le 28 mai 2020).

<sup>86</sup> Rubéole. In: Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2018 ([https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/WHO\\_SurveillanceVaccinePreventable\\_00\\_FrontMatter\\_FRENCH\\_R2.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_00_FrontMatter_FRENCH_R2.pdf?ua=1), consulté le 28 mai 2020).

<sup>87</sup> Note de synthèse de l'OMS sur les vaccins contre la rougeole. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2017; 92(17):205-228 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255149/WER9217.pdf>, consulté le 15 mars 2020).

microarray patches for MR vaccine and strategies to reach children who have never been vaccinated. Continued research is also required to better understand the impact of co-administration of RCV and YF vaccine (including different formulations) and particularly whether the reduction in the magnitude of antibody responses for rubella and YF has any clinical relevance or any impact on long-term immunity. Finally, further development of rapid diagnostic testing (IgM and IgG) would be helpful for diagnostic purposes and for determining immunity. ■

systematique, la mise au point de patchs micro-aiguilles pour le vaccin RR et les stratégies visant à atteindre les enfants qui n'ont jamais été vaccinés. Des recherches continues sont également nécessaires pour mieux comprendre l'impact de la co-administration des différentes formulations des vaccins antirubéoleux et anti-amygdalite, et en particulier pour savoir si la réduction de l'ampleur de la réponse en anticorps contre la rubéole et la FJ a une pertinence clinique ou un impact sur l'immunité à long terme. Enfin, il serait utile de développer davantage les tests de diagnostic rapide (IgM et IgG) à des fins de diagnostic et pour déterminer l'immunité. ■