Un germe et sa prévention

La rubéole

C. WEIL-OLIVIER
Professeur Honoraire de Pédiatrie,
Université Paris 7.

Agent pathogène [1-3]

Hiro et Tasaka ont démontré la nature virale de la rubéole en 1938. Le virus a été cultivé avec succès sur culture tissulaire en 1962 par différents groupes américains à Boston et à Washington. Le virus de la rubéole appartient au genre des *Rubivirus* et à la famille des Togaviridae. Son génome, constitué d'ARN simple brin de polarité positive, code 2 protéines non structurelles et 3 protéines de structure. Il est enfermé dans une capside lipidique icosaédrique.

En 2005, selon la nomenclature systématique adoptée pour les génotypes des virus rubéoleux sauvages, ceux-ci sont divisés en 2 groupes phylogénétiques majeurs, le clade 1 et le clade 2, ayant une différence de 8 à 10 % au niveau des nucléotides. Actuellement, 3 génotypes (1E, 1G, 2B) parmi les 13 reconnus ont une large distribution géographique. Le séquençage du gène E1 du virus de la rubéole a identifié 2 génotypes : le génotype I prédomine dans les Amériques, l'Europe, la Russie et le Japon ; le génotype II est limité à l'Asie et l'Europe. Néanmoins, un seul sérotype viral est reconnu car les 2 génotypes sont très proches antigéniquement. Les autres génotypes sont sporadiques ou plus localisés géographiquement.

Les humains sont le réservoir naturel et unique du virus de la rubéole.

Transmission [4]

Le virus est disséminé dans des gouttelettes respiratoires transportées par l'air à l'occasion d'éternuements ou de toux. La contagiosité la plus forte coïncide avec l'apparition de l'éruption. Néanmoins, elle est observée jusqu'à une semaine avant son apparition et jusqu'à une semaine voire 14 jours après le début de celle-ci. Les enfants nés avec un syndrome de rubéole congénitale (SRC) peuvent transmettre le virus à d'autres pendant plus d'un an.

Le taux de reproduction (R0) pour la rubéole est estimé à 3 à 8 dans les pays européens [5] et atteint 12 dans les pays de bas revenus surpeuplés [3].

Pathogénie [3]

>>> **Au cours de la rubéole post-natale**, le virus infecte d'abord l'épithélium du nasopharynx où il peut rester jusqu'à 24 jours après l'exposition initiale. Le virus diffuse aux ganglions lymphatiques régionaux pour une réplication virale locale durant 7 à 9 jours. Elle est suivie d'une virémie qui, comme la virurie, a un pic entre le 10e et le 17e jour suivant l'infection.

Des IgM virus-spécifiques sont détectées quelques jours après l'apparition de l'éruption pour disparaître graduellement : elles deviennent indétectables 8 semaines après. Les IgG virus-spécifiques commencent à être détectées environ 2 semaines après l'infection et persistent typiquement à vie. La réponse immune cellulaire se développe rapidement et persiste à vie aussi.

>>> **Pendant la vie intra-utérine** [6], l'infection transplacentaire du fœtus survient pendant la virémie maternelle accompagnant son infection. L'infection est le plus souvent primaire, bien qu'elle ait été décrite aussi au cours de réinfections. Malgré l'incidence inconnue de la réinfection, il semble alors que le risque de syndrome de malformation congénitale soit inférieur à 5 %.

Le risque de transmission fœtale et donc le risque de survenue de malformations congénitales évoluent avec la période de la grossesse. Le risque d'infection fœtale est particulièrement élevé (environ 90 %) durant le premier trimestre de la grossesse (avant 11 semaines d'aménorrhée [SA]), puis décroît jusqu'à 25 % entre la 23e et la 26e SA, et devient ensuite quasi nul. Il réaugmente en fin de grossesse, près du terme. Après infection maternelle, les anomalies congénitales ont été rapportées chez 85 % (70 à 100 %) des nouveau-nés dans les 8 premières SA, 52 % au cours des 9-12e SA, 16 % pendant les 13-20e SA et aucune après la 20e SA.

Après passage transplacentaire, le virus dissémine dans le fœtus en infectant

Un germe et sa prévention

de façon persistante une très grande variété de cellules. La tératogénicité du virus repose sur plusieurs facteurs : apoptose cellulaire induite par le virus, inhibition de la division cellulaire et trouble de diverses voies de signalisation qui contribuent à la prolifération et à la survie cellulaires. Il est aussi décrit une angiopathie à la fois placentaire et embryonnaire par insuffisance vasculaire.

Un transfert transplacentaire d'IgG virus-spécifiques survient au cours de la deuxième moitié de la grossesse, complété par la production fœtale d'immunoglobulines en fin de grossesse. Avec le temps, ces IgG diminueront, voire seront indétectables chez les nourrissons infectés pendant la vie intra-utérine. Les IgM virus-spécifiques sont présentes chez les nouveau-nés infectés, elles peuvent être détectables pendant la première année de vie, voire plus. Les réponses immunes cellulaires sont moins robustes chez les nourrissons infectés pendant la vie intra-utérine que dans l'infection post-natale, pouvant aller jusqu'à la suppression de la fonction cellulaire immune.

Maladie [2, 7, 8]

En population générale, la rubéole (encore appelée *German Measles*) est une infection virale aiguë commune de l'enfance, sans expression clinique dans 20 à 50 % des cas. Elle est en règle générale bénigne. Le virus se propage dans l'organisme en 5 à 7 jours et les symptômes apparaissent en général 2 à 3 semaines après l'exposition. L'infectiosité atteint son maximum 1 à 5 jours après l'apparition de l'éruption cutanée. Les enfants âgés de moins d'un an sont les plus vulnérables à l'infection compte tenu de la décroissance rapide des anticorps maternels [5].

Chez l'enfant, la maladie se manifeste par une éruption cutanée, une légère fièvre (< 39 °C), des nausées et une conjonctivite modérée. L'éruption cutanée, faite de taches rosées et qui survient dans 50 à 80 % des cas, débute généralement sur la face et le cou avant de s'étendre au reste du corps et dure 1 à 3 jours. Le signe clinique le plus caractéristique de la maladie est l'augmentation du volume des ganglions lymphatiques derrière les oreilles et dans le cou.

Les adultes infectés – généralement des femmes – présentent parfois une arthrite et des douleurs articulaires, en général pendant 3 à 10 jours. Les complications sont rares (atteinte articulaire, thrombopénie, atteinte neurologique) et concernent le plus souvent les adultes. La mortalité est quasi nulle.

Chez les femmes enceintes, le risque principal d'une primo-infection rubéoleuse repose sur la transmission du virus au fœtus par passage transplacentaire. L'atteinte fœtale s'exprime par le syndrome de rubéole congénitale. Cet ensemble malformatif a été décrit en 1941 par Gregg, puis mieux compris lors de la grande épidémie de 1964 aux États-Unis (voir Le saviez-vous ?).

Avant l'introduction du vaccin, jusqu'à 4 enfants pour 1 000 naissances vivantes présentaient ce syndrome. Les séquelles à vie et leurs conséquences personnelles et familiales constituent alors une charge émotionnelle et sociale ainsi que des coûts financiers.

Le virus de la rubéole atteint ainsi de nombreux organes en cours de formation pendant l'embryogenèse, source de malformations graves isolées ou diversement associées. Sont le plus souvent concernés le système nerveux central (microcéphalie, retard mental, lésions cérébrales), l'œil (cataracte, choriorétinite, glaucome), l'oreille (surdité), l'appareil cardio-vasculaire (canal artériel, sténose de l'artère pulmonaire, communication intraventriculaire). Quand la primo-infection survient au cours du 2e ou 3e trimestre de la grossesse, un retard de croissance intra-utérin est possible, pouvant être associé à une maladie du nouveau-né comportant hépato-splénomégalie, purpura thrombopénique, anémie hémolytique, bandes claires métaphysaires osseuses et, parfois, encéphalite ou pneumonie.

Épidémiologie

Pendant l'ère prévaccinale, les épidémies survenaient tous les 5-9 ans (avec de grandes variations possibles) et concernaient alors surtout les enfants entre 5 et 9 ans. Elles prédominaient à la fin de l'hiver ou au début du printemps dans les zones tempérées [1, 2].

1. En France

Le suivi épidémiologique est assuré chaque année depuis 1976 (réseau Rénarub, suivi par le Réseau national de santé publique, devenu l'Institut de veille sanitaire). Les données proviennent des laboratoires d'analyses de biologie médicale et sont basées sur la recherche des IgM spécifiques de la rubéole. Il existe un centre de référence à Caen (www.chu-caen.fr/cnrrougeole.html) couplant la surveillance avec celle de la rougeole (et d'autres virus respiratoires). Dans un souci de réponse aux recommandations de la région OMS Europe (Organisation mondiale de la santé) et au plan d'élimination de la rubéole congénitale, une **déclaration obligatoire (DO) a été mise en place le 07 mai 2018**, modifiée par l'arrêté du 22 août 2018, toujours en vigueur à fin décembre 2019 [9].

Les ***figures 1, 2 et 3*** illustrent l'épidémiologie récente en France. Le nombre absolu annuel des infections rubéoliques maternelles est passé de 29,5 cas (moyenne) entre 1976 et 1984 à 15,4 cas entre 1985 et 1988, puis à 4,6 cas de 1989 à 1992. On notait encore la recrudescence périodique des infections rubéoleuses durant la grossesse et des SRC jusqu'en 2000, concomitante d'épidémies (années 1993-1994 et 1997 : système de

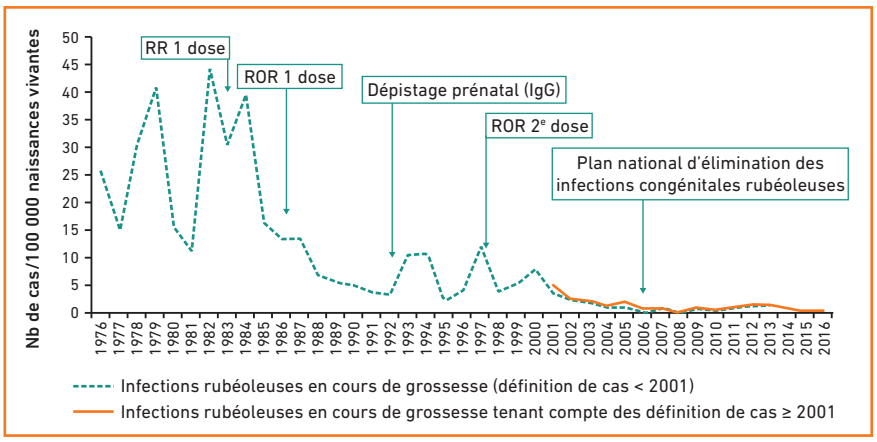

Fig. 1 : Évolution du ratio des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes sur naissances vivantes en France métropolitaine, 1976-2016. ROR : vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons. Source : Santé publique France.

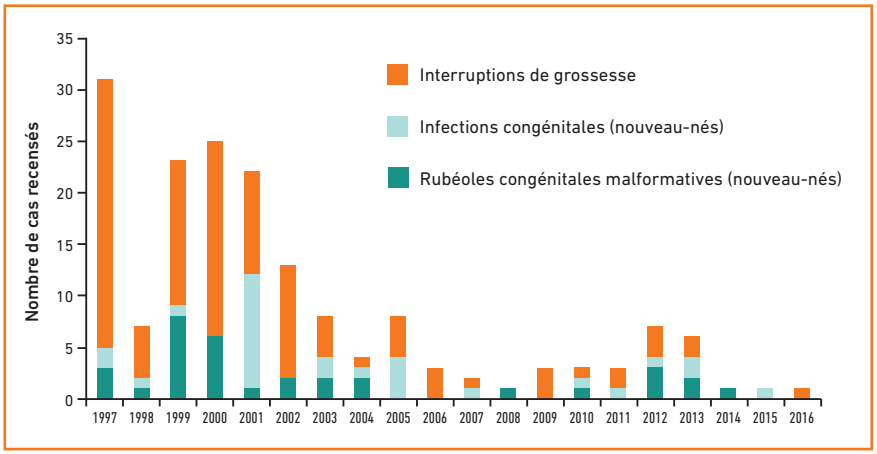

Fig. 2 : Évolution du nombre d'infections maternelles ayant donné lieu à des interruptions de grossesse ou à la naissance d'enfants atteints de rubéoles congénitales malformatives, 1997-2016. Source : Santé publique France.

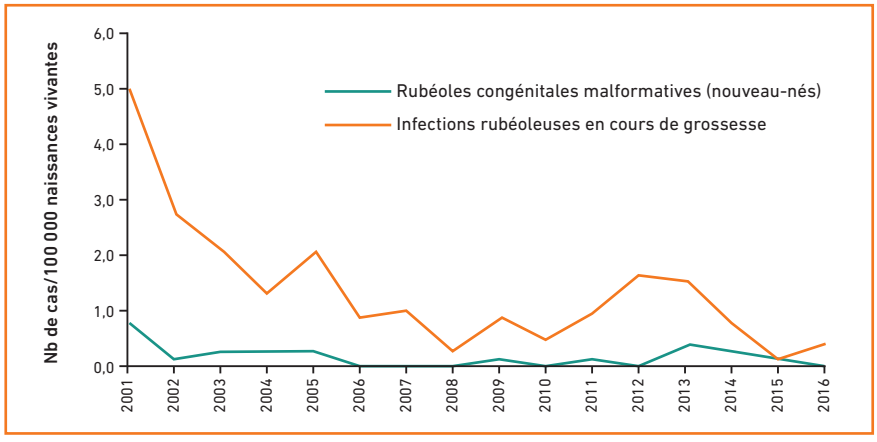

Fig. 3 : Évolution du ratio infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et syndromes de rubéole congénitale malformative sur naissances vivantes en France métropolitaine, 2001-2016. Source : Santé publique France.

surveillance des armées françaises). À partir des années 2000, le nombre d'infections rubéoleuses diagnostiquées et recensées durant la grossesse est en baisse.

Les données les plus récentes sont publiées par Santé publique France [10]. Depuis 2006, leur nombre moyen annuel se compte le plus souvent en chiffres inférieurs à 10 cas par an (taux annuel d'incidence inférieur à 5 cas pour 100 000 naissances vivantes) : 5 cas entre 2007 et 2011, 13 et 12 cas en 2012 et 2013, 6, 1 et 3 cas de 2014 à 2016 respectivement, avec un ratio "nombre d'infections maternelles/nombre de naissantes vivantes" de 0,77, 0,13 et 0,40/100 000 respectivement. Pour Santé publique France, ces résultats témoignent d'une persistance de la circulation du virus à un niveau faible mais non conforme à l'objectif d'élimination de la rubéole fixé à 2015 au niveau européen (bureau régional OMS), source de résurgences de bouffées épidémiques, notamment dans certains groupes de femmes non immunes qui n'ont pas accès à la vaccination de rattrapage.

Le nombre annuel de rubéoles congénitales est inférieur à 3 en France. Enfin, le nombre annuel d'interruptions médicales de grossesse liées à une infection au cours de la grossesse était compris entre 10 et 20 à la fin des années 1990 et au début des années 2000, et il est inférieur à 5 entre 2003 et 2008.

Les études françaises de séroprévalence, indispensables, évaluent le degré de susceptibilité à une maladie de certaines cohortes de population. En 2013, la population des personnes non protégées ("susceptibles", c'est-à-dire avec un résultat sérologique négatif) vis-à-vis de la rougeole et de la rubéole a été estimée dans la population des jeunes adultes (chez les donneurs de sang âgés de 18 à 32 ans) dans une nouvelle enquête de séroprévalence (collaboration entre Santé publique France, l'Établissement français du sang et le Centre

Un germe et sa prévention

national de référence de la rougeole et de la rubéole) [11]. Le choix de cette tranche d'âge repose sur la recommandation de rattrapage vaccinal en France métropolitaine et dans les départements ultra-marins (Guadeloupe, Martinique et Réunion) dans cette population. Pour la rubéole, la proportion de séronégatifs est retrouvée sensiblement identique entre les deux enquêtes (2010 et 2013) de l'ordre de 5,4 %, et en métropole de 3,1 % chez les femmes mais de 7,8 % chez les hommes. Ce dernier taux, associé à l'hétérogénéité des niveaux de couverture vaccinale en France selon les départements, pourrait favoriser l'éclosion de foyers localisés de circulation virale. Enfin, une sous-estimation du nombre réel des infections maternelles est possible au sein du réseau Rénarub, essentiellement liée au caractère clinique fréquemment asymptomatique ou atypique entraînant un défaut de diagnostic chez la femme enceinte. Un suivi ultérieur prévu de l'immunité de la population des jeunes adultes vis-à-vis de la rougeole et de la rubéole, avec la reconduite d'enquêtes transversales similaires, permettra de quantifier les progrès vers l'élimination.

Par comparaison, en Géorgie (États-Unis), une vaste étude nationale a porté fin 2015 sur les adultes âgés de 18 à 50 ans prélevés pour sérologie de dépistage des hépatites B et C. Leur susceptibilité à la rubéole était globalement de 8,6 % et, par tranche d'âge, de 15,3 % chez les 25-29 ans, de 11,6 % chez les 18-24 ans, de 10,2 % chez les 30-34 ans et devenait inférieure à 5 % chez les personnes âgées de plus de 35 ans [12]. En Italie, deux régions (Toscane, Apulie) ont déterminé la susceptibilité à la rubéole de 2 500 femmes en âge de procréer ou enceintes âgées de 15 à 45 ans. Globalement, la prévalence des IgG anti-rubéole était de 88,6 % en Toscane et 84,3 % en Apulie. La prévalence la plus faible (77,8 %) était observée chez les femmes âgées de 26-35 ans en Apulie. Seules 62,7 % des femmes enceintes âgées de 26 à 35 ans avaient des IgG contre la rubéole [13]. De même, une étude norvégienne réalisée chez 495 conscrits ayant reçu deux doses dans l'enfance montrait un taux de séropositivité de 84,6 % (taux > 10 UI/mL) et de 99 % dans la zone équivoque (> 5 et < 9,99 UI/mL) [14].

L'ensemble des résultats de séroprévalence est à analyser dans le contexte de chaque pays considéré, en fonction de la stratégie vaccinale adoptée dans le temps et des taux de couverture vaccinale obtenus pour une et deux doses de vaccin contenant la valence rubéole.

2. Données européennes (ECDC, OMS Europe)

Le dernier rapport bisannuel publié date d'octobre 2017 sur le site de l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies) [15]. Les ***figures 4, 5 et 6*** reflètent les données les plus récentes (octobre 2017) publiées par l'ECDC. Un total de 28 pays membres (EU/EEA) ont rapporté 819 cas de rubéole entre le 1er juillet 2016 et le 30 juin 2017 au système TESSy, dont 26/28 régulièrement sur l'année. Le taux de notification était inférieur à un cas par million de population dans 26 des 28 pays et 17 des 26 pays n'ont rapporté aucun cas. 2 pays avec un taux de notification supérieur à un cas par million de population atteignaient 16,65 (Pologne : 632 cas observés surtout chez les 1-4 ans et 5-9 ans, dont 9 seulement confirmés au laboratoire) et 3,11 (Autriche) cas par million de population.

La surveillance européenne des bouffées épidémiques, sous couvert de l'ECDC, est mensuelle. Aucune n'est survenue dans les derniers 6 mois.

Parmi les 53 pays constituant la région OMS Europe (données OMS), en juin 2017, 33 pays (dont 22 en zone EU/EEA) ont déclaré avoir atteint l'objectif d'élimination de la rubéole (sur les données 2016). De plus, une interruption de la transmission endémique de moins de 36 mois est dite acquise pour 4 pays (dont 2 en zone EU/EEA), signifiant leur probabilité prochaine d'atteindre l'élimination.

En 2018, 850 cas étaient rapportés dans 22 pays parmi les 49/53 rapportant leurs données, dont 9 % de cas importés. Les

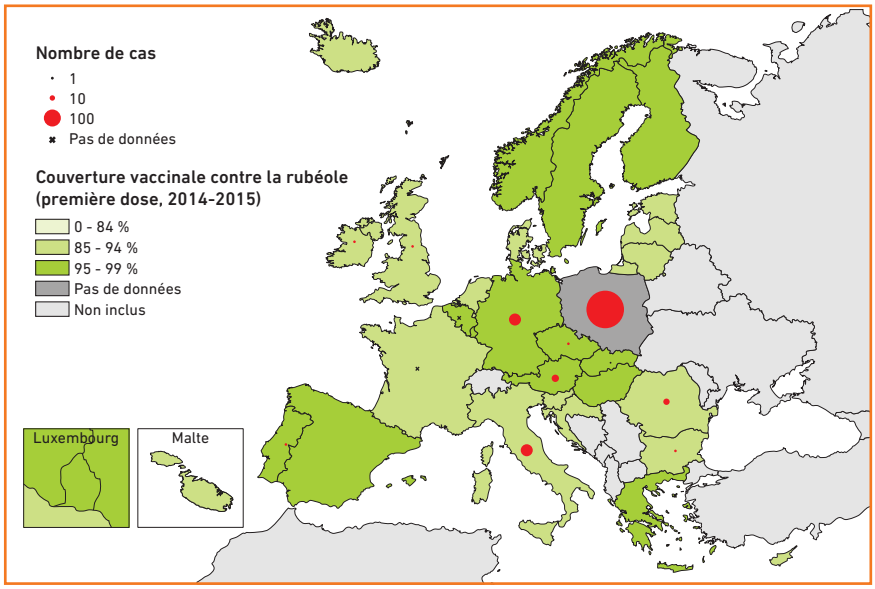

Fig. 4 : Nombre de cas de rubéole par pays et par taux de couverture vaccinale (première dose), 1er septembre 2016-31 août 2017, pays de l'EU/EEA.

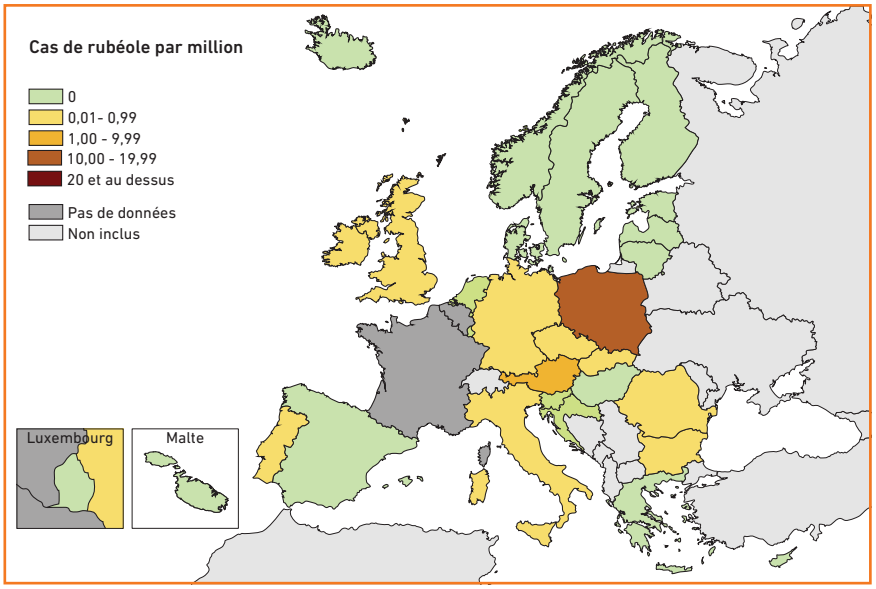

Fig. 5 : Distribution du taux de notification de la rubéole par million de population et par pays, 1er juillet 2016-30 juin 2017, pays de l'EU/EEA, n = 819.

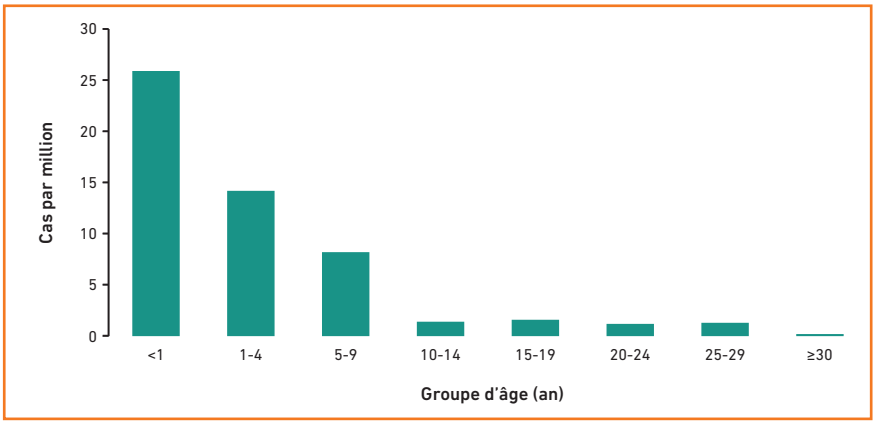

Fig. 6 : Distribution du taux de notification de la rubéole par groupe d'âge, 1er juillet 2016-30 juin 2017, pays EU/EEA, n = 819 cas ayant un âge connu.

pays principaux étaient la Pologne (53 %), l'Ukraine (28 %), l'Allemagne (7 %), l'Italie (2 %), la Turquie (2 %) et l'Espagne (2 %). Seuls 12 % des cas étaient confirmés au laboratoire. Les génotypes identifiés étaient 2B principalement et 1E. Le statut vaccinal était connu dans 62 % des cas : 45 % n'étaient pas vaccinés (dont 26 % étaient âgés de moins d'un an) et 55 % avaient reçu au moins une dose de vaccin. La ***figure 7*** montre la distribution des cas de rubéole par groupe d'âge et par incidence par million d'habitants.

En novembre 2019 [16], les pays ayant rapporté le plus de cas sur les 12 derniers mois sont la Pologne (46 % du total), l'Ukraine (23 %), l'Allemagne (8 %), la Turquie (6 %), la fédération russe (5 %), l'Italie (3 %), l'Espagne (2 %), la Géorgie (1 %), le Kazakhstan (1 %) et la Roumanie (1 %), les autres pays se partageant 3 %. Un total de 410 cas de rubéole étaient rapportés pendant le premier semestre 2019, dont 12 % confirmés au laboratoire de génotype 2B et 1E.

3. Données mondiales [17]

Dans le cadre du plan d'action global de vaccination (*Global Vaccine Action Plan*) de l'OMS, l'objectif d'élimination de la rougeole et de la rubéole dans 5 régions OMS est prévu pour 2020.

En 1996, on estimait le nombre de nouveau-nés atteints de SRC à 22 000 en

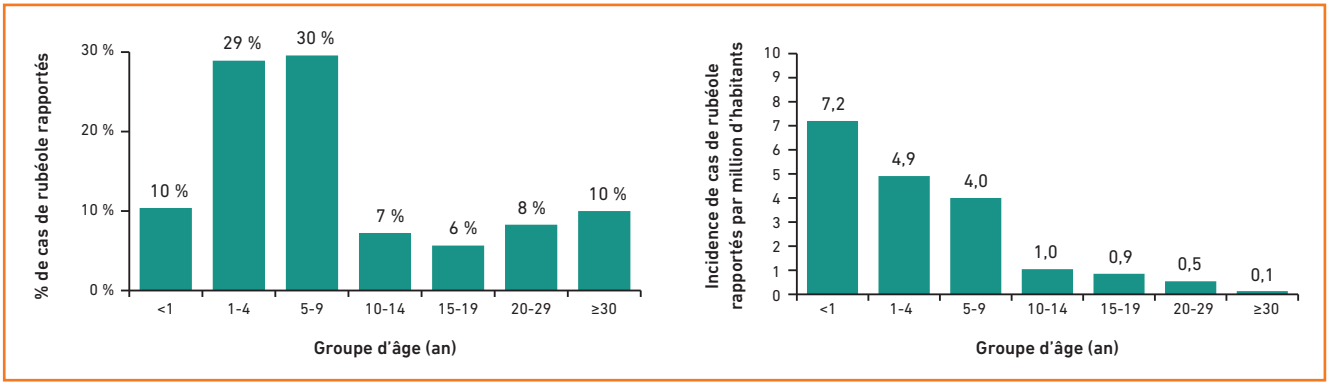

Fig. 7 : Distribution des cas de rubéole par âge (**à gauche**) et par incidence par million d'habitants (**à droite**) (données OMS région Europe).

Un germe et sa prévention

Afrique, 46 000 dans le sud-est asiatique et près de 13 000 dans l'ouest-Pacifique. En 2008, un nombre très faible de pays de ces zones avaient introduit un vaccin contenant la valence rubéole. De vastes campagnes de vaccination durant la dernière décennie ont drastiquement réduit ou presque éliminé la rubéole et le SRC dans beaucoup de pays développés et quelques pays en développement.

Une surveillance internationale centralisée par l'OMS (*The Global Measles and Rubella Laboratory Network* [GMRLN]) [18] a été développée selon le modèle utilisé pour la poliomyélite. En 2018, un total de 723 laboratoires sont établis dans 164 pays. La surveillance de la rubéole est (le plus) souvent intégrée à celle de la rougeole (voire aussi d'autres agents pathogènes), car la définition des cas de rougeole de l'OMS recouvre et capture les cas de rubéole. La confirmation des cas de rubéole est similaire à celle de la rougeole avec un test IgM ELISA (procédure standard) effectué sur un prélèvement unique de sérum. La plupart des pays testent ainsi les sérums qui sont négatifs pour la rougeole. La détection du virus de la rubéole est beaucoup plus aléatoire que pour la rougeole mais permet l'épidémiologie moléculaire.

Les ***figures 8 et 9*** rapportent le nombre de cas de rubéole notifiés et la répartition par âge dans les pays en développement.

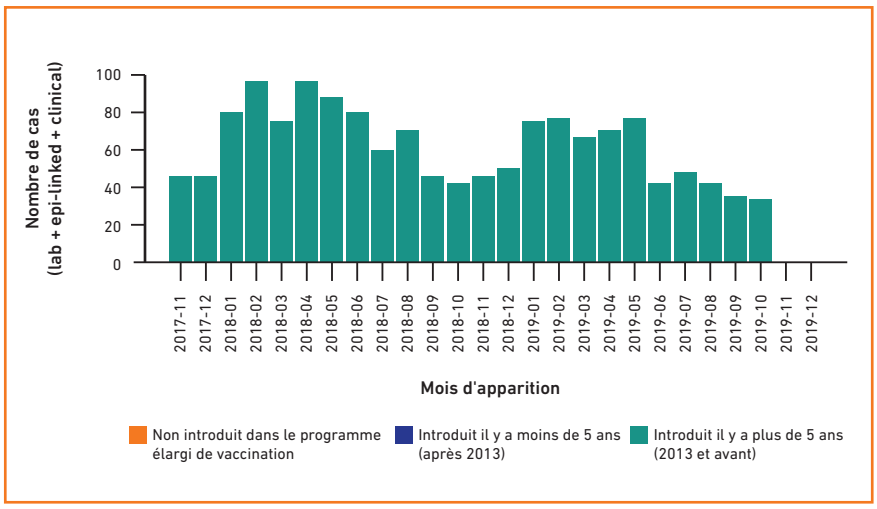

Fig. 8 : Nombre de cas de rubéole notifiés dans le monde à l'OMS entre novembre 2017 et novembre 2019.

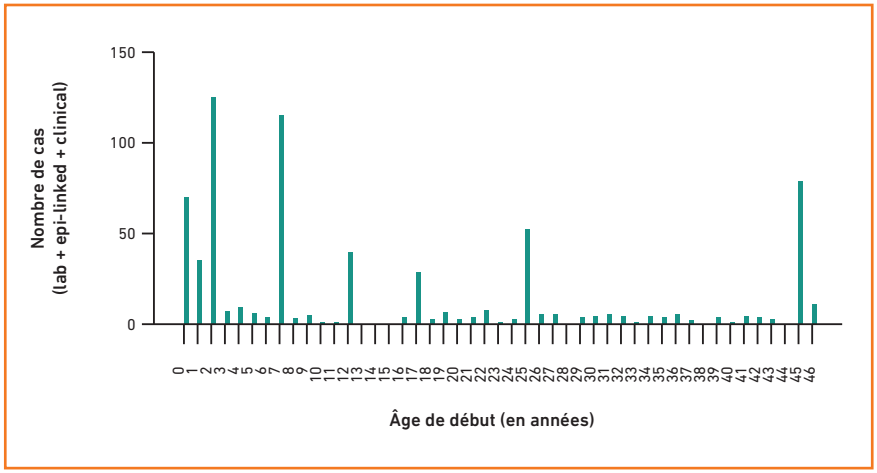

Fig. 9 : Distribution par âge des cas de rubéole notifiés dans les pays en développement, décembre 2018-novembre 2019.

Diagnostic en France

Le diagnostic clinique ne peut être confirmé que grâce à l'aide du laboratoire. Le diagnostic biologique [7] est proposé en présence d'une éruption ou après un contage.

Le diagnostic le plus courant actuel au cabinet du médecin se fait par prélèvement salivaire à l'aide d'un kit fourni sur demande par l'agence régionale de santé (ARS) locale. Le diagnostic sérologique se fait par méthode ELISA indirecte (titrage des anticorps totaux antivirus de la rubéole par inhibition de l'hémagglutination) ou par immunocapture permettant de différencier les anticorps IgG et IgM. La présence d'IgM antivirus de la rubéole, associées ou non à des IgG (soit séroconversion, soit ascension significative du titre des anticorps IgG ou totaux), signe la maladie. La détermination de l'avidité des anticorps IgG permet de dater l'infection selon le taux retrouvé : inférieur à 50 %, c'est en faveur d'une primo-infection récente, supérieur à 70 %, il s'agit plus vraisemblablement d'une infection ancienne datant de plus de 2 mois.

La recherche du virus de la rubéole n'est réalisée que dans les laboratoires de virologie de haute technologie et limitée au diagnostic anténatal. Elle est effectuée soit par isolement sur cultures cellulaires, soit par des techniques RT-PCR simples ou multiplex. La mise en évidence du virus permet son génotypage dans les laboratoires spécialisés (laboratoire de référence en France) ce qui assure la traçabilité précise au cours de cas, notamment importés.

Éléments du diagnostic biologique pour confirmer le diagnostic de rubéole

>>> Infection post-natale (centre de référence ; fiche de déclaration)

- **Le prélèvement salivaire :** réalisé par le médecin à l'aide d'un kit salivaire fourni par les agences régionales de santé, comprenant les systèmes de prélèvement ("salivette"), de transport (boîte et enveloppe) et de renseignements (identité clinique). Le prélèvement permet la recherche du génome ARN viral et des anticorps antivirus en cas d'ARN négatif. Il est transmis par voie postale au Centre national de référence. Le prélèvement salivaire doit être effectué dans les 5 premiers jours suivant le début de l'éruption. Il faut écouvillonner la muqueuse buccale entre la joue et la gencive à l'aide de l'embout en éponge afin qu'il soit bien imbibé de salive (1 min).

- **Culture virale :** le virus peut être retrouvé dans le nasopharynx et le sang durant la phase prodromique et jusqu'à 4-7 jours suivant l'apparition de l'éruption.

- **Sérologie :** la présence d'IgM virus-spécifiques en période aiguë (50 % de positifs au début de l'éruption, quasi 100 % vers les jours 4-5 de l'éruption, persistant environ 2 mois [3]) ou une multiplication par 4 du taux d'IgG virus-spécifiques en phase aiguë ou de convalescence est en faveur d'une infection récente. De plus, la mesure de l'avidité des anticorps IgG suggère une infection récente (dans les 2 derniers mois) s'ils ont une faible avidité et une infection ancienne s'ils ont une forte avidité. Un taux d'IgG supérieur à 10 ou 15 UI/mL signe la positivité.

>>> Au cours du SRC

- **Culture virale :** le virus peut être retrouvé à la naissance dans les urines, le sang, le rhinopharynx (ainsi que dans les principaux organes touchés). Il disparaît dans la première année de vie.

- **Sérologie :** les IgM virus-spécifiques sont détectables à la naissance, pouvant persister au cours de la première année de vie. Des IgG virus-spécifiques de faible avidité peuvent être détectées à la naissance, persistant parfois plus d'un an. Elles signent l'infection congénitale lorsqu'elles sont détectées au-delà de 6 mois de vie.

- La PCR (*polymerase chain reaction*) est avant tout utilisée pour un diagnostic prénatal. Elle permettrait aussi d'identifier le virus dans différents tissus fœtaux.

Un cas concret

Est-il utile de faire une sérologie pré-vaccinale en présence de doute sur une vaccination ancienne incomplète ? **Clairement non : la vaccination est moins chère et plus efficace !**

L'attitude recommandée est de vacciner sans attendre car recommander une sérologie préalable serait une erreur : la faible sensibilité des tests pour les réponses vaccinales génère beaucoup de faux négatifs et engendre une logistique (re-consultation, retards) et un coût non négligeables. D'autant que le test réalisé souvent à distance d'une dose note une baisse importante du taux des anticorps (voire leur absence), alors que la réponse immune cellulaire engendrée par le vaccin vivant atténué persiste, elle.

Rappel : chez les femmes enceintes ayant reçu deux doses de vaccin anti-rubéoleux préalables, dûment inscrites, il n'y a pas lieu de revacciner, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée.

Surveillance biologique chez les femmes enceintes

Compte tenu de la situation épidémiologique actuelle, la Haute Autorité de santé recommande depuis octobre 2009 de déterminer le statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole (sérologie rubéoleuse pour détection des IgG spécifiques sur un seul prélèvement) à l'occasion de la première consultation prénatale, en l'absence de preuve écrite de l'immunité et sauf si deux vaccinations contre la rubéole documentées ont été antérieurement réalisées.

Chez les femmes enceintes séronégatives, une nouvelle sérologie rubéoleuse devra être proposée à 20 semaines d'aménorrhée, à la recherche d'une éventuelle séroconversion. La HAS recommande qu'en cas de difficultés d'interprétation des sérologies et de datation d'une éventuelle séroconversion rubéoleuse, les sérums soient envoyés à un laboratoire spécialisé.

En cas de primo-infection rubéoleuse, la femme enceinte devra être orientée vers un centre clinique de référence présentant une expertise reconnue dans le diagnostic prénatal de la rubéole congénitale, afin que lui soit proposée une prise en charge adaptée.

Traitement

La rubéole, maladie virale habituellement bénigne, ne relève d'aucun traitement, notamment viral spécifique. Dans certains cas avec fièvre et/ou douleurs articulaires, il peut être utile de proposer de façon temporaire et au cas par cas un antipyrétique ou un antalgique tel le paracétamol.

Le syndrome de rubéole congénitale demande une prise en charge, le plus souvent à vie, des malformations constatées.

Un germe et sa prévention

Vaccin

La prévention primaire, indispensable, repose sur la vaccination en routine (avec recommandations de rattrapage pour certains groupes de populations) afin de supprimer la transmission et donc la circulation du virus de la rubéole et éviter ainsi la contamination inopportune des femmes enceintes et les risques de SRC, marqueur de sévérité de cette maladie. Cela d'autant que la rubéole est contagieuse 7 jours avant l'éruption et se prolonge jusqu'à 14 jours après le début de celle-ci. Cet objectif ne peut être atteint que lorsque des taux suffisants de couverture vaccinale de cohortes de naissance, filles et garçons, sont atteints (supérieurs à 95 % pour les deux doses). La stratégie initiale qui ciblait uniquement les filles a fait la preuve de son insuffisance avec persistance de bouffées épidémiques… et de syndromes de rubéole congénitale.

Les vaccins contre la rubéole sont tous fabriqués à partir de souches de virus rubéoleux vivants atténués. Ils ont été commercialisés en 1969. Plusieurs souches ont été utilisées, toutes cultivées sur culture cellulaire d'embryon de poulet. Elles peuvent donc contenir des traces de protéines d'œuf :
– souche HPV77, utilisée jusqu'en 1979 aux États-Unis ;
– souche Wistar RA 27/3, mise au point aux États-Unis entre 1965 et 1967 ;
– souche Cendehill, atténuée par passage sur rein de lapin et produite sur ce même support.

Les vaccins disponibles en France [19] contiennent tous la souche Wistar RA 27/3 depuis 1970 et sont combinés triples. Le vaccin monovalent n'est plus commercialisé depuis fin 2012. Deux vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole-varicelle possèdent une AMM européenne sans être commercialisés en France à ce jour.

Tous les vaccins disponibles mondialement sont reconnus bien tolérés, efficaces et peu chers.

L'histoire des vaccins contre la rubéole

Le premier vaccin (commercialisé en 1969) développé par Maurice Hilleman a été utilisé ensuite dans la première combinaison MMR (*Measles, Mumps, Rubella*) en 1971. D'autres compagnies aux États-Unis et en Europe ont commercialisé leur propre vaccin contre la rubéole. En 1979, Stanley A. Plotkin a amélioré ce vaccin en prenant la souche Wistar RA 27/3, isolée à partir d'un fœtus infecté dans les années 1960 et atténuée par passage sur cellules diploïdes humaines MRC-5, qui garantissait une meilleure protection clinique. Cette dernière est depuis utilisée aux États-Unis et en Europe dans les vaccins triples.

L'étape suivante, encore en cours, est de faire en sorte que, mondialement, tous les pays conduisent un programme d'immunisation national incluant un vaccin contre la rubéole. En 2010, seuls 131 pays le recommandaient, ce qui ne représentait que 42 % de la cohorte globale des naissances. L'extension à d'autres pays est sous-tendue par les initiatives de vaccination encouragées par l'OMS vis-à-vis de la rougeole, en y couplant la vaccination contre la rubéole.

L'utilisation pratique des vaccins triples

Le vaccin se présente sous forme d'une poudre lyophilisée. Il est reconstitué avec 0,5 mL d'eau pour préparation injectable et peut être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Ce vaccin vivant atténué doit être conservé entre +2 et +8 °C (la chaîne du froid, notamment dans les frigidaires, est importante) et ne doit pas être congelé (c'est le cas de tous les vaccins).

Contre-indications vaccinales : anaphylaxie antérieure à l'un des composants du vaccin triple, statut immunodéprimé (déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire primaire ou acquis), femmes enceintes. En revanche, chez les **personnes présentant une immunité contre un ou plusieurs de leurs constituants, il n'y a pas de contre-indication à l'administration du vaccin triple** car les anticorps existants neutraliseront la souche correspondante.

Précautions d'emploi :
– maladies fébriles aiguës sévères (valable pour tous les vaccins) ;
– administration préalable d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) : celles-ci, par les anticorps qu'elles contiennent, risquent de gêner la réponse post-vaccinale. Selon la dose d'IgIV reçue, un intervalle avant administration de vaccin triple est nécessaire et plus ou moins long, allant de 3 à 9 mois ;
– de même, l'administration de produits sanguins devrait être évitée, si possible dans les 15 jours suivant l'injection de vaccin triple.

Transmission du virus atténué vaccinal : l'excrétion pharyngée des virus de la rubéole et de la rougeole est connue pour apparaître en général entre le 7e et le 28e jour après la vaccination, avec un pic d'excrétion autour du 11e jour. Cependant, il n'y a aucune preuve de la transmission des virus vaccinaux excrétés à des sujets contacts non immunisés. La transmission du virus vaccinal de la rubéole aux nourrissons par le lait maternel ou par voie transplacentaire a été documentée sans signe clinique apparent [1, 20].

Les vaccins triples et l'allergie à l'œuf – fiche technique OMS, 2014 [21]

"Pour les individus allergiques aux œufs, le risque de réactions indésirables graves est faible. Les tests cutanés allergologiques (prick-test et test intradermique) effectués au moyen de vaccins contenant le virus antirougeoleux ne permettent pas de prévoir la réaction du sujet à un vaccin que l'on a administré en toute sécurité à des personnes très fortement allergiques aux œufs. Par conséquent, des antécédents d'allergie aux œufs ne sont plus considérés comme une contre-indication à la vaccination antirougeoleuse (ou rubéoleuse)."

Tolérance aux vaccins contre la rubéole en France

Les manifestations post-vaccin triple indésirables sont généralement bénignes : douleurs et rougeurs au point d'injection, légère fièvre, éruption cutanée et douleurs musculaires.

En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié en juin 2019 le rapport sur la sécurité vaccinale couvrant la période 2012-2017 et le premier semestre 2018 [22]. Le nombre moyen par année de nourrissons âgés de moins de 23 mois ayant reçu le vaccin ROR (une ou deux doses) est de 730 000. Parmi les 962 événements rapportés sur la période 2012-2017, 254 (26,4 %) sont en relation avec le ROR, dont 122 (48 %) qualifiés de "graves". Le taux moyen annuel de notification pour 100 000 a été de 5,7 tous événements, 29 événements non graves et 2,8 événements graves (***fig. 10***).

Parmi les 132 cas non graves notifiés avec les vaccins ROR, 40 % (n = 53) d'entre eux étaient des réactions d'ordre général (fièvre essentiellement) et 36 % (n = 48) des affections cutanées (les plus fréquentes étant des rashs).

Parmi les 122 cas graves notifiés avec les vaccins ROR, 20,5 % (n = 25) présentaient des affections du système nerveux (dont 10 cas de convulsions, 5 cas d'encéphalopathie aiguë d'évolution favorable et 1 cas d'ataxie cérébelleuse), 17 % (n = 21) des affections hématologiques (purpuras thrombopéniques principalement survenus avec un délai médian de 14 J et dans un contexte infectieux dans 58 % des cas, 3 cas de maladie de Kawasaki apparus avec un délai de 3,6 ± 2,4 J) et 15 % (n = 18) des réactions d'ordre général (fièvre). À noter l'absence de notification de troubles du développement psychomoteur et de décès.

Rappelons que la notification d'événement ne suffit pas à établir un lien de causalité avec la vaccination reçue.

Au cours des campagnes de masse organisées dans la région des Amériques, qui ont permis de vacciner plus de 250 millions d'adolescents et d'adultes, aucune manifestation post-vaccinale indésirable grave n'a été constatée, notamment de maladie articulaire chronique (alors que la vaccination des adultes peut s'accompagner dans 25 % d'arthralgie et dans 12 % d'arthrite, survenant 7 à 21 jours après vaccination et durant quelques jours à 2 semaines) [1].

Le purpura thrombopénique après vaccination ROR [22]

Le vaccin ROR administré seul ou en association a été identifié dans 72,7 % de l'ensemble des 33 cas notifiés (24/33) durant les deux périodes d'analyse. Le risque consécutif à la vaccination ROR est de l'ordre de 1 pour 30 000 à 1 pour 40 000 enfants vaccinés, soit un risque 10 fois moins élevé qu'après une rougeole ou une rubéole. Il est vraisemblable que soit en cause la composante rougeoleuse.

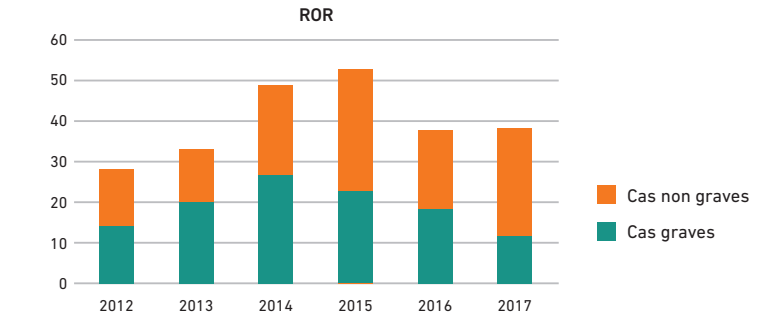

Fig. 10 : Évolution par année entre 2012 et 2017 des événements indésirables non graves et graves rapportés après injection de vaccin triple (données ANSM).

La sécurité vaccinale et l'affaire Wakefield du vaccin MMR (ROR)

Depuis la fin des années 1990, au Royaume-Uni et aux États-Unis, le vaccin combiné triple MMR (*Measles, Mumps, Rubella*) a été suspect de conséquences néfastes sur le développement neuropsychique de l'enfant avec autisme [23]. Des doutes sur un possible lien entre la vaccination par le MMR et l'autisme ont été soulevés à la suite de publication d'études revendiquant une association entre la souche sauvage, la souche vaccinale du virus de la rougeole et des lésions inflammatoires de l'intestin, et par ailleurs entre le vaccin MMR, ces mêmes lésions intestinales et l'autisme.

Sous couvert de l'OMS, sur recommandation du GACVS (Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale), une revue complète et indépendante de la littérature portant sur le risque d'autisme associé à la vaccination MMR a été effectuée. D'une part, les études publiées revendiquant le doute ont de sérieuses limitations. D'autre part, les 11 études épidémiologiques retenues (études écologiques, cas-contrôle, cas-crossover et de cohortes) comme les 3 études complémentaires de laboratoire ont permis de conclure à l'absence d'évidence d'une association causale. Rien dans l'étude princeps de Wakefield ne pouvait être confirmé. Le GACVS a aussi conclu au maintien de l'usage des vaccins combinés devant l'absence d'évidence supportant un usage en routine de vaccins monovalents de rougeole, rubéole ou oreillons, stratégie qui comporterait de plus un risque accru d'immunisation non faite ou partielle [24].

L'article princeps a été rétracté par la revue. La fraude scientifique d'Andrew Wakefield a été reconnue par le *British General Medical Council* en 2010. Il est alors exclu de l'ordre des médecins anglais, avec interdiction d'exercer au Royaume-Uni. Une dernière large étude épidémiologique danoise publiée en avril 2019 [25] confirme l'absence de lien.

Un germe et sa prévention

Immunogénicité [1, 7]

La séroconversion survient 2 à 4 semaines après la dose reçue. Une seule dose confère une immunité durable supérieure à 95 %, similaire à l'immunité naturelle. Le taux de séroconversion après deux doses est proche de 100 %. La montée des anticorps pouvant être relativement lente, il est demandé un intervalle minimum de 4 semaines entre les deux doses. La protection des sujets, vaccinés plusieurs années auparavant, est généralement estimée autour de 95 %.

Selon le guide des vaccinations, "*l'investigation d'une épidémie de rubéole survenue en Ardèche en 1997 a conclu à une efficacité de 95 % chez des enfants ayant été vaccinés jusqu'à 10 ans auparavant*". Cette longue durée d'immunité est attestée par les études sérologiques, qui montrent la persistance des anticorps à un taux protecteur pendant au moins 10 à 20 ans, en particulier pour la souche RA 27/3. Il est admis que l'immunité conférée par le vaccin est une immunité à vie, bien que les titres d'anticorps antirubéoleux puissent tomber au-dessous des seuils détectables.

Une étude néerlandaise [26] a retrouvé en 2014 une persistance des anticorps de 2 à 8 ans après une dose reçue entre 13 et 16 mois et de 9 à 29 ans après deux doses (la deuxième reçue entre 8 et 9 ans). Une étude italienne (Italie du sud) montre une différence significative dans la persistance du taux détectable des anticorps (seuil admis de séroprotection : titre en IgG anti-rubéole > 10 UI/mL) selon l'âge auquel la première dose a été administrée. Parmi 2 000 étudiants ou résidents en médecine ayant une vaccination documentée en deux doses, 9 % étaient susceptibles (IgG contre la rubéole non détectables). Le taux de séronégatifs était significativement plus élevé chez les sujets vaccinés avant l'âge de 2 ans que chez ceux vaccinés après cet âge [27].

Une troisième dose de vaccin triple serait-elle utile chez les séronégatifs ? Elle fait la preuve de son efficacité sur la remontée du taux de séropositivité > 10 UI/mL. Dans l'étude norvégienne [14], comme dans l'étude italienne [27], l'administration d'une seule dose complémentaire chez les séronégatifs, dont la tolérance est parfaite, assure une efficacité dans 98 % des cas (100 % après un deuxième rappel) en Italie et 94,5 % en Norvège. Cette attitude n'est pas préconisée dans les recommandations françaises (la sérologie manque de sensibilité après vaccination, notamment à distance celle-ci ; la corrélation entre le taux d'anticorps résiduel et la protection clinique assurée n'est pas clairement établie, notamment dans le cas d'un vaccin vivant atténué pour lequel la réponse cellulaire immune persiste).

Les recommandations vaccinales françaises ont évolué dans le temps. Depuis 2011, la vaccination avec deux doses de vaccin ROR est recommandée pour toutes les personnes âgées de plus d'un an et nées depuis 1980. Un intervalle minimum de 4 semaines est nécessaire entre les doses 1 et 2.

LE SAVIEZ-VOUS ?

En 1964-1965, avant le développement d'un vaccin contre la rubéole, une vaste épidémie est survenue aux États-Unis avec 12,5 millions de cas décrits, qui entraîna 20 000 cas de rubéole congénitale dans le pays (dont 11 000 sourds, 3 500 aveugles et 1 800 porteurs de handicaps cognitifs) et fut responsable de 2 100 décès en période néonatale et plus de 11 000 avortements.

En 1969, le vaccin contre la rubéole a été introduit. Ce n'est qu'en 2004 que la rubéole fut déclarée éliminée aux États-Unis.

En 2009, la transmission du virus de la rubéole a été reconnue comme interrompue dans la région OMS des Amériques après de larges campagnes de vaccination, notamment en Amérique latine. En 2012, l'OMS rapportait encore dans le monde de l'ordre de 100 000 cas de rubéole (très probable large sous-estimation du nombre réel).

On estime encore à plus de 100 000 les cas de rubéole congénitale chaque année [1].

L'évolution des recommandations vis-à-vis de la rubéole

Dans les années 1970, dans la plupart des pays industrialisés, l'essai de vaccination contre la rubéole ciblant seulement les filles prépubères (objectif individuel de prévention de la survenue de primo-infection lors d'une grossesse) s'est soldé par un échec d'élimination du SRC, démontré par la surveillance épidémiologique et/ou les résultats des travaux de modélisation mathématique. La transmission virale persistait parmi la population masculine, les enfants, les femmes enceintes non immunes (quelques échecs vaccinaux, absence – classique – d'un taux de couverture de 100 % chez les jeunes filles).

À la fin des années 1980, la stratégie de vaccination des nourrissons des deux sexes est devenue habituelle. L'obtention d'un taux de couverture suffisant, couplé à des recommandations de rattrapage, est devenue encore plus essentielle pour éviter une persistance de circulation virale, même *a minima*, ayant pour conséquence l'élévation de l'âge moyen des cas résiduels associée à leur augmentation chez des femmes en âge de procréer.

Les recommandations vaccinales en 2020 en France vis-à-vis de la rougeole, de la rubéole et des oreillons [28]

Nourrissons : 2 doses de vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR). La première dose est administrée à 12 mois quel que soit le mode de garde. La seconde dose administrée entre 16 et 18 mois ne constitue pas un rappel, l'immunité acquise après une première vaccination étant de longue durée. Elle constitue un rattrapage pour les enfants n'ayant pas répondu, pour un ou plusieurs des antigènes, lors de la première injection.

Les personnes nées depuis 1980 devraient avoir reçu au total deux doses de vaccin trivalent en respectant un délai minimal d'un mois entre les deux doses, quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies. Les personnes qui ont développé l'une des trois maladies contre lesquelles protège le vaccin ne sont habituellement pas protégées contre les deux autres et administrer un vaccin vivant atténué à une personne déjà immunisée ne présente aucun inconvénient du fait de l'inactivation du virus vaccinal par les anticorps préexistants.

Recommandations devant le risque d'exposition à la rubéole chez les femmes nées avant 1980 non vaccinées contre la rubéole et ayant un projet de grossesse [28] **:** elles doivent recevoir une dose de vaccin trivalent (rougeole, oreillons, rubéole). Cette vaccination peut être pratiquée lors d'une consultation de contraception par exemple. Les sérologies pré- et post-vaccinales ne sont pas utiles. Si les résultats d'une sérologie confirmant l'immunité de la femme vis-à-vis de la rubéole sont disponibles, il n'est pas utile de la vacciner. Il n'y a pas lieu de revacciner des femmes ayant reçu deux vaccinations préalables, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée.

Pour les femmes dont la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination ne pouvant être pratiquée pendant la grossesse, elle devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité ou, à défaut, au plus tôt après la sortie, même en cas d'allaitement (en l'absence de suspicion ou confirmation d'immunodéficience chez l'enfant).

La vaccination contre la rougeole et la rubéole est contre-indiquée pendant la grossesse, cependant, une vaccination réalisée par inadvertance chez une femme enceinte ne constitue pas un motif d'interruption de grossesse. La grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination, il convient donc de conseiller aux femmes ayant l'intention de débuter une grossesse de différer leur projet.

La vaccination dans l'entourage proche d'une femme enceinte est sans risques car les sujets vaccinés contre la rubéole ne sont pas contagieux. Il n'y a pas de contre-indication.

Allaitement : la vaccination contre la rubéole est possible chez une femme qui allaite alors que le virus vaccinal de la rubéole peut passer dans le lait maternel. Aucune conséquence particulière n'est retenue chez les enfants allaités alors que la réalisation de cette vaccination est très répandue en cours d'allaitement [20].

En termes de santé publique, la qualité des résultats obtenus en population repose à la fois sur :
– le taux de couverture élevé (supérieur à 95 % pour chacune des deux doses) acquis dans l'ensemble de la population ciblée par le programme de vaccination, c'est-à-dire la vaccination en routine et le rattrapage de populations concernées (afin de réduire le nombre de sujets séronégatifs susceptibles) ;
– l'homogénéité de ces résultats dans l'ensemble des départements français.

Les taux de couverture vaccinale en France (données Santé publique France) avec le vaccin triple "2 doses" à 24 mois ont progressé entre 2010 et 2016. Le taux est passé de 60,9 à 80,1 % entre 2010 et 2016. Avec l'obligation vaccinale effective le 1er janvier 2018, l'amélioration du taux de couverture avec la 1re dose de ROR sur l'année 2018 complète a été de 2,2 %, passant à 87,2 % (comparée à 0,1 % entre les années 2017 et 2016).

Des progrès soutenus pour atteindre le taux requis reposent sur un soutien clair des autorités de santé (exprimé à travers l'obligation vaccinale), la motivation positive des professionnels de santé et l'écoute des réticences du public afin de les amener (ou ramener) à une situation de confiance. L'accumulation de résultats positifs individuels amènera la qualité du résultat global, dans la perspective attendue de l'élimination de la transmission du virus de la rubéole et surtout de son marqueur principal, le syndrome de rubéole congénitale.

Plan mondial d'élimination conjointe de la rougeole et de la rubéole

L'OMS assure la centralisation avec un plan défini dans le rapport *Global measles and rubella : strategic plan 2012-2020* [29]. Il est inscrit dans le plan d'action européen 2015-2020 pour les vaccins, adopté par l'OMS Europe et auquel la France a souscrit. Les facteurs tels que la pauvreté, un accès insuffisant aux soins et/ou des systèmes de santé défaillants et un manque d'information contribuent à la mise en défiance des familles vis-à-vis des vaccinations préventives [30].

L'objectif du programme de vaccination est d'interrompre la circulation du virus. Pour ce faire, le taux de couverture vaccinale (deuxième dose) doit impérativement atteindre au moins 95 % et doit être maintenu pour la rougeole et la rubéole, cela dans tous les pays. Néanmoins, le taux de reproduction de la rubéole étant plus faible que celui de la rougeole, il devrait être plus aisé d'obtenir l'élimination de cette maladie que celle de la rougeole.

Un germe et sa prévention

1. L'application du plan mondial à l'Europe

Les derniers résultats disponibles de couverture vaccinale collectés par l'OMS (données 2016) montrent que ce taux reste inférieur à 95 % pour la deuxième dose et la première dose respectivement dans 20 des 27 et 18 des 30 pays rapporteurs de la zone EU/EEA (ECDC). Pour la région Europe, l'objectif à atteindre est la réduction de l'incidence du SRC à moins de 1 cas de SRC/100 000 naissances vivantes [31]. En 2012, dans la région Europe de l'OMS, on notait déjà le contrôle de la rubéole avec une décroissance de 95 % des cas rapportés (de 621 039 à 30 509) et par comparaison de 99,9 % dans la région des Amériques (39 228 en 2000, seulement 21 cas en 2012) [3].

L'interruption de la circulation du virus de la rubéole conditionne l'élimination de la maladie et du syndrome de rubéole congénitale. Outre le taux de 95 % pour deux doses, chaque pays doit connaître le taux de susceptibles (sujets séronégatifs, non ou incomplètement vaccinés) pour favoriser le rattrapage dans la population des adolescents et adultes avec une ou deux doses selon les cas. Il est essentiel de réduire les failles d'immunisation dans ces groupes d'âge en saisissant toutes les opportunités de vaccination et combler ainsi le déficit du passé. Là encore, le niveau sub-national a toute son importance pour circonscrire les "poches" de non-vaccinés susceptibles et cela à travers toute l'Europe.

Réussir l'élimination de la rubéole et du syndrome de rubéole congénitale repose encore dans plusieurs pays membres de l'UE sur une amélioration de la surveillance actuelle et des mesures de contrôle, avec standardisation des techniques de report des cas et des techniques de diagnostic biologique et une commission régionale de vérification (***tableau I***) [32, 33]. En 2015, 33 (62 %) des 53 pays de la région Europe OMS avaient éliminé la rubéole endémique et le syndrome de rubéole congénitale (***fig. 11***).

Statut vis-à-vis de l'élimination	Rubéole
États membres de l'EU/EEA que l'on considère comme ayant **éliminé la maladie** (≥ 36 mois sans transmission endémique)	Croatie, Chypre, République tchèque, Estonie, Finlande, Grèce, Hongrie, Islande, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Norvège, Portugal, Slovaquie, Slovénie, Espagne, Suède, Royaume Uni, Irlande (21)
États membres de l'EU/EEA que l'on considère comme ayant **interrompu la transmission endémique** depuis 24 mois	Autriche (1)
États membres de l'EU/EEA que l'on considère comme ayant **interrompu la transmission endémique** depuis 12 mois	Bulgarie (1)
États membres de l'EU/EEA que l'on considère comme **ayant une transmission endémique**	Belgique, Danemark, France, Allemagne, Italie, Pologne, Roumanie (7)

Tableau I : Pays de l'EU/EEA par statut vis-à-vis de l'élimination de la rubéole (données 2016 de l'ECDC, publiées en 2017).

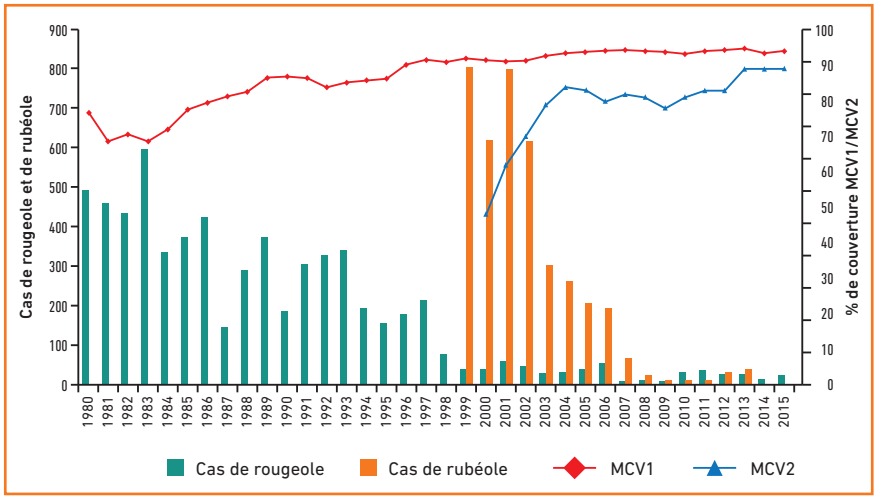

Fig. 11 : Cas de rougeole et rubéole et couverture avec la première (MCV1) et la seconde (MCV2) dose de vaccin contre la rougeole dans la région Europe OMS, 1980-2015 (*données WHO Europe ; Fact sheets on sustainable development goals : health targets Measles and Rubella*).

2. Comment réussir l'élimination de la rubéole (et du SRC) dans le monde ? [8, 34]

Une surveillance rigoureuse mondiale des deux maladies – rougeole et rubéole – est essentielle avec des systèmes très sensibles, géographiquement représentatifs afin d'assurer une investigation et une prise en charge des cas suspects en temps réel ou suffisantes. Les données doivent être aussi complètes que possible et rapportées rapidement, notamment lorsqu'il s'agit de cas importés afin de connaître au plus vite le lieu originel de l'infection (pays de résidence durant la période d'incubation).

La qualité technique des laboratoires est essentielle (***fig. 12***), notamment pour connaître le génotype viral (***fig. 13***) permettant ainsi de traquer la ou les chaînes de transmission [35]. Entre 2016 et 2018, 5 des 13 génotypes connus ont été détectés. En 2016, parmi les 5 génotypes détectés, 58 % appartenaient à 1E et 40 % à 2B. En 2018, on ne retrouvait plus que 1E et 2B [36].

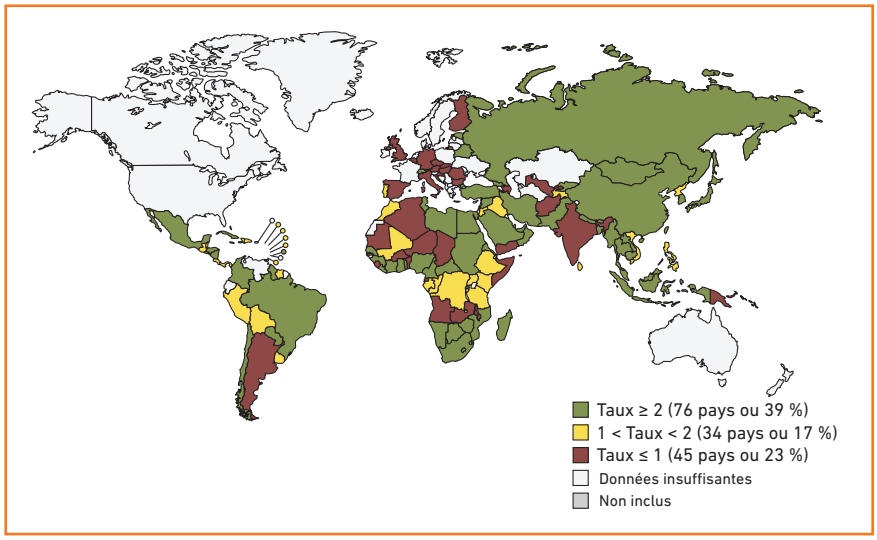

Fig. 12 : Niveau de sensibilité des cas rapportés de rougeole et rubéole sur les 12 derniers mois par 100 000 population (données OMS en décembre 2019).

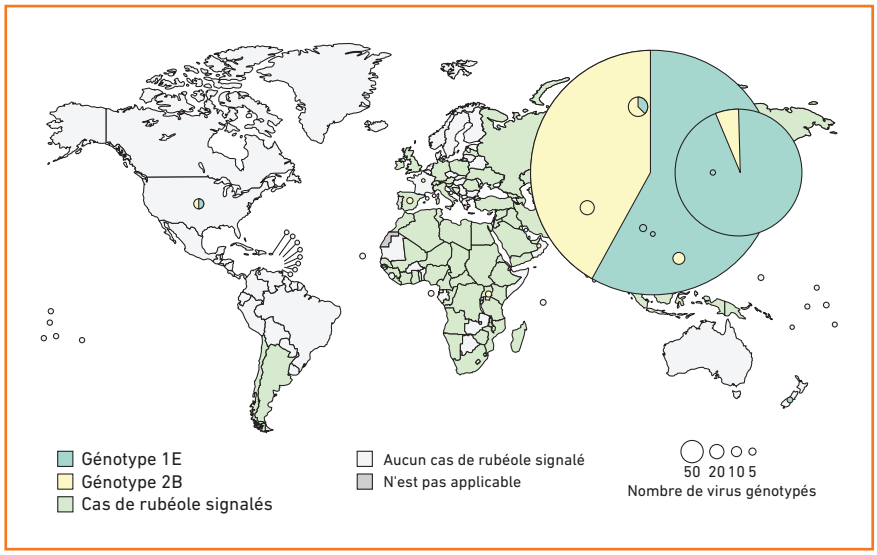

Fig. 13 : Génotype du virus de la rubéole (données OMS en décembre 2019).

Comme en Europe, l'élimination de la rubéole est liée à l'élimination concomitante de la rougeole. Le programme a néanmoins commencé en avril 2012, plus tard que pour la rougeole (en 2000). L'Initiative contre la rougeole – désormais appelée Initiative contre la rougeole et la rubéole – a alors lancé un Plan stratégique mondial contre la rougeole et la rubéole. Ce plan prévoit des objectifs mondiaux à atteindre d'ici 2020. L'OMS recommande à tous les pays qui n'ont pas encore introduit le vaccin anti-rubéoleux d'envisager de le faire en s'appuyant sur les programmes de vaccination contre la rougeole qui sont déjà bien établis.

D'ici fin 2020, l'objectif est d'avoir éliminé la rougeole et la rubéole dans 5 régions de l'OMS au moins. À ce jour, 4 régions de l'OMS se sont fixées pour but d'éliminer cette cause évitable d'anomalies congénitales. L'OMS et ses partenaires se sont engagés à aider les états membres à atteindre leur but.

En 2009, les États-Unis ont vu disparaître la transmission endémique de la rubéole [3]. En 2012, l'Australie considérait avoir considérablement réduit l'incidence des cas déclarés de rubéole et celle des SRC (toutes deux inférieures à 10 par million) grâce à de forts taux de couverture vaccinale [37]. En 2015, la région OMS des Amériques est devenue la première région du monde a être déclarée exempte de transmission endémique du virus de la rubéole. Aux États-Unis, grâce à la vaccination contre la rubéole, ont été évités entre 1994 et 2013 plus de 36 millions de cas, 134 000 hospitalisations et 300 décès [38].

Le nombre de pays utilisant le vaccin anti-rubéoleux dans leur programme national continue d'augmenter régulièrement. En décembre 2018, 168 pays sur 194 (***fig. 14 et 15***) avaient introduit le vaccin anti-rubéoleux et la couverture mondiale était estimée à 69 % (***fig. 16***). Au cours de cette dernière année, l'élimination de la rubéole a été vérifiée dans 81 pays. Il existe des différences importantes dans la capacité et le rythme d'introduction d'un vaccin à valence rubéole selon les pays et leur niveau de revenus.

Les cas de rubéole notifiés ont baissé de 97 %, passant de 670 894 cas dans 102 pays en 2000 à 14 621 cas dans 151 pays en 2018. Les taux de syndrome de rubéole congénitale restent les plus élevés dans les régions OMS de l'Afrique et de l'Asie du sud-est où la couverture vaccinale est la plus faible. Fin 2018, l'élimination de la rubéole endémique a été vérifiée dans 81 pays : 3/23 (13 %) dans la région est-Méditerranée, 39/53 (74 %) dans la région Europe, 4/27 (15 %) dans la région ouest-Pacifique et 100 % dans la région des Amériques. Les régions Afrique et sud-est asiatique restent les maillons faibles actuels [39].

Sur la base du rapport d'évaluation 2018 du Plan d'action mondial pour

Un germe et sa prévention

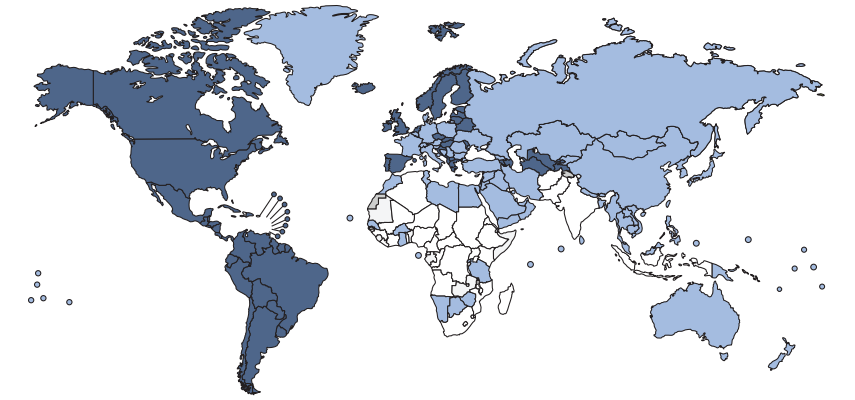

Fig. 14 : Statut des pays vis-à-vis de la vaccination contre la rubéole et de l'élimination de cette maladie en 2016 (données OMS en novembre 2019).

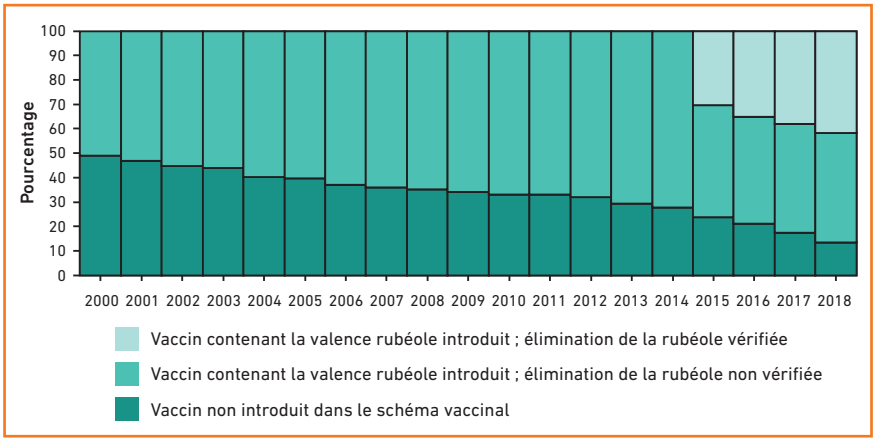

Fig. 15 : Pourcentage de pays ayant introduit un vaccin contenant la valence rubéole et pourcentage de pays ayant éliminé la rubéole de façon vérifiée, par année dans le monde, 2000-2018 [39].

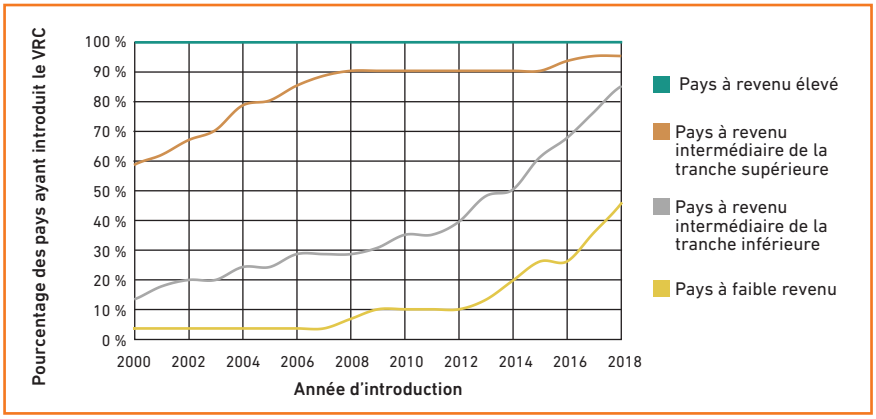

Fig. 16 : Pourcentage de pays ayant introduit un vaccin contenant la valence rubéole selon les revenus (année fiscale 2019), entre 2010 et 2018 (données OMS en novembre 2019) [39].

les vaccins établi par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS, la lutte contre la rubéole prend du retard, alors que 26 pays n'ont toujours pas introduit le vaccin et que 2 régions (l'Afrique et la Méditerranée orientale) n'ont pas encore fixé de cible pour l'élimination de la rubéole ou la lutte contre cette maladie. Des campagnes de vaccination sont prévues dans les prochains 6 mois dans les pays suivants : République centrafricaine, Lesotho, Éthiopie, Soudan du Sud, Bangladesh, Népal, Micronésie.

Conclusion

La rubéole, comme la rougeole, est une maladie qu'il est possible d'éliminer grâce à la vaccination (avec un taux de couverture élevé pour les deux doses recommandées) par son impact essentiel sur la circulation et donc la transmission du virus. La France est en bonne voie avec un nombre extrêmement faible de syndromes de rubéole congénitale rapportés chaque année. À aucun moment il ne faut relâcher ni la stratégie vaccinale retenue de deux doses, à l'heure actuelle obligatoires depuis le 1er janvier 2018 pour tous les enfants nés après cette date, ni les taux de couverture, à consolider encore dans notre pays. Ce serait une erreur de penser que "tous les autres" (enfants, adolescents, adultes) nés avant cette date ne bénéficient pas de la vaccination : outre leur protection individuelle, leur vaccination contribue à la réduction de la transmission virale (objectif essentiel de l'élimination) et à la réduction du volume de la population des sujets susceptibles.

Trois éléments sont essentiels pour réussir l'élimination de la transmission du virus de la rubéole et celle du syndrome de rubéole congénitale : un soutien clair des autorités de santé (et politiques), une stratégie soutenue de vaccination à long terme avec taux élevé de couverture vaccinale et diminution des "poches de susceptibles", une surveillance de haute qualité basée sur les cas rapportés.

POINTS **FORTS**

- La rubéole est une maladie à déclaration obligatoire. Le diagnostic clinique étant aléatoire, il est nécessaire d'en faire un diagnostic biologique.
- La rubéole et sa conséquence grave, le syndrome de rubéole congénitale, sont complètement évitables par la vaccination.
- La vaccination contre la rubéole est à l'heure actuelle en France, comme dans une majorité de pays dits à hauts revenus, toujours couplée avec celles contre la rougeole et les oreillons.
- Seule la vaccination en routine des filles et des garçons avec un taux général de couverture vaccinale égal ou supérieur à 95 % permet d'interrompre la transmission du virus, objectif majeur, et donc d'éviter le SRC.
- Un plan conjoint d'élimination de la rougeole et de la rubéole est en cours en Europe : sa réussite passe aussi par l'absence de "poches de population non vaccinée" (quel qu'en soit le motif, ces "poches" sont la source de transmission résiduelle du virus), par une stratégie de rattrapage des enfants, adolescents et adultes (ceux nés avant 1980, en France) afin de voir se réduire comme peau de chagrin le nombre des sujets susceptibles.
- Chez une femme ayant un projet de grossesse, il est de règle de vérifier qu'elle a reçu les deux doses de vaccin par le passé, inscrites sur un carnet de santé ou de vaccination. Dans ce cas, il n'y a pas lieu de prélever une sérologie.
- La sérologie : autant sa valeur est forte pour le diagnostic de la maladie, autant elle est faible après vaccination, notamment à distance de celle-ci. Elle est donc inutile après une seule dose reçue de vaccin, la deuxième dose de vaccin étant nécessaire pour assurer une protection clinique d'excellent niveau (vis-à-vis des trois maladies : rougeole, oreillons et rubéole). *A fortiori*, elle est encore plus inutile après deux doses reçues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rubella vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*, 2011;86:301-316.
2. www.infectiousdiseaseadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/infectious-diseases/rubella-virus/
3. Lambert N, Strebel P, Orenstein W *et al.* Rubella. *Lancet*, 2015;385:2297-2307.
4. www.historyofvaccines.org/content/articles/rubella
5. Abrams S, Kourkouni E, Sabbe M *et al.* Inferring rubella outbreak risk from seroprevalence data in Belgium. *Vaccine*, 2016;34:6187-6192.
6. Bouthry E, Picone O, Hamdi G *et al.* Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn*, 2014;34:1246-1253.
7. *Guide des vaccinations. Édition 2012*. Saint-Denis : Inpes, coll. Varia, 2012.
8. www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rubella
9. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037341196
10. www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole
11. Antona D, Morel P, Jacquot C *et al.* Measles and rubella seroprevalence in a population of young adult blood donors, France 2013. *Epidemiol Infect*, 2019;147:e109.
12. Khetsuriani N, Chitadze N, Russell S *et al.* Measles and rubella seroprevalence among adults in Georgia in 2015: helping guide the elimination efforts. *Epidemiol Infect*, 2019;147:e319.
13. Marchi S, Viviani S, Montomoli E *et al.* Elimination of congenital rubella: a seroprevalence study of pregnant women and women of childbearing age in Italy. *Hum Vaccin Immunother*, 2019:1-4.
14. Siira L, Nøklebya H, Barlinna R *et al.* Response to third rubella vaccine dose. *Hum Vaccin Immunother*, 2018;14:2472–2477.
15. www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/bi-annual-measles-and-rubella-monitoring-report-october-2017
16. WHO Epibrief, N°2, 2019 : www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/410714/EpiBrief_2_2019_EN.pdf?ua=1
17. www.who.int/immunization/diseases/rubella/en/
18. www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/
19. vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rubeole
20. www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=287
21. Fiche technique de l'OMS, mai 2014, sur la fréquence des réactions post-vaccinales aux vaccins triples : www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_MMR_final_FR.pdf
22. www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-qui-confirme-la-securite-des-vaccins-obligatoires-pour-les-enfants-de-moins-de-2-ans-Point-dInformation
23. measlesrubellainitiative.org/learn/the-problem/
24. Maisonneuve H, Floret D. Affaire Wakefield : 12 ans d'errance car aucun lien entre autisme et vaccination ROR n'a été montré. *La presse médicale*, 2012:57-64.
25. Hviid A, Vinsløv Hansen J, Frisch M *et al.* Measles, mumps, rubella vaccination and autism: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med*, 2019;170:513-520.
26. Smits G, Mollema L, Hasné S *et al.* Seroprevalence of rubella antibodies in The Netherlands after 32 years of high vaccination coverage. *Vaccine*, 2014;32:1890-1895.
27. Bianchi FP, De Nitto S, Stefanizzi P *et al.* Immunity to rubella: an Italian

Un germe et sa prévention

retrospective cohort study. *BMC Public Health*, 2019;19:1490-1498.

28. Calendrier de vaccination français 2019 : solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf
29. Global measles and rubella strategic plan: 2012–2020, midterm review. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2016.
30. apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44855/9789241503396_eng.pdf?sequence=1
31. Amendola A, Bubba L, Piralla A *et al.* Surveillance and vaccination coverage of measles and rubella in Northern Italy. *Hum Vaccin Immunother*, 2015;11:206-213.
32. Biellik R, Davidkin I, Esposito S *et al.* Slow progress in finalizing measles and rubella elimination in the European region. *Health Aff*, 2016;35:322-332.
33. Datta SS, O'Connor PM, Jankovic D *et al.* Progress and challenges in measles and rubella elimination in the WHO European region. *Vaccine*, 2018;36:5408-5415.
34. Grant GB, Desai S, Dumolard L *et al.* Progress towards control and elimination of rubella and congenital rubella syndrome - worldwide, 2000-2018. *Wkly Epidemiol Rec*, 2019;94:449-456.
35. Sniadack DH, Crowcroft NS, Durrheim DN *et al.* Feuille de route pour une surveillance de la rougeole et de la rubéole conforme aux exigences d'élimination. *Wkly Epidemiol Rec*, 2017;92:97-116.
36. Brown KE, Rota PA, Goodson JL *et al.* Genetic characterization of measles and rubella viruses detected through global measles and rubella elimination surveillance, 2016-2018. *MMWR*, 2019;68:587-591.
37. Chan J, Dey A, Wang H *et al.* Australian vaccine preventable disease epidemiological review series: rubella 2008-2012. *Commun Dis Intell*, 2015;39:E19–E26.
38. Whitney C. Benefits from immunization during the vaccines for children program era - United States, 1994–2013. *MMWR*, 2014;63:352-355.
39. Grant GB, Desai S, Dumolard L *et al.* Progress toward rubella and congenital rubella syndrome control and elimination - Worldwide, 2000-2018. *MMWR*, 2019;68:855-859.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Article réalisé avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans sa rédaction.