

Rubella vaccines: WHO position paper

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

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

This document replaces the first rubella vaccine position paper published in the *Weekly Epidemiological Record* in May 2000.² It incorporates the most recent developments in the field of rubella vaccines, in order to provide updated guidance on the introduction and use of rubella-containing vaccines in national immunization schedules.

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

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

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

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

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

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

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

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

07.2011
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

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

² See No. 20, 2000, pp. 161–169.

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

² Voir N° 20, 2000, pp. 161–169.

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

Background

Epidemiology

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

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

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

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

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

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

Considérations générales

Épidémiologie

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

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

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

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

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

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

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

⁵ 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.

⁶ 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.

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

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

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

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

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

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

⁶ 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.

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

⁸ 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.

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

by 2008 may be high. For example, in 1996 approximately 22 000 children with CRS were born in Africa (95% confidence interval, 6127–51 472), and approximately 46 000 (95% confidence interval 1016–168 910) and 12 634 (95% confidence interval 1545–21 396) children were born with CRS in the South-East Asia and the Western Pacific Regions, respectively. Few countries in these Regions had introduced RCVs by 2008, and therefore the current burden of CRS in these settings is likely to be similar to that estimated for 1996.¹⁰ Regions that had achieved high coverage with rubella vaccine during 1996–2008 had reduced incidences of CRS. Large-scale rubella vaccination during the past decade has drastically reduced or practically eliminated rubella and CRS in many developed countries and in some developing countries.¹¹

The pathogen

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

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

The disease

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

vaccin antirubéoleux en 2008 peut être élevé. Par exemple, en 1996, près de 22 000 enfants atteints de SRC sont nés en Afrique (intervalle de confiance de 95%, 6127–51 472) et environ 46 000 (intervalle de confiance de 95%, 1016–168 910) et 13 000 (intervalle de confiance de 95%, 1545–21 396) dans les Régions de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental, respectivement. Dans ces Régions, peu de pays avaient introduit ces vaccins avant 2008 et, de ce fait, le poids actuel du SRC y est probablement comparable à celui estimé pour 1996.¹⁰ Les Régions qui ont obtenu une couverture élevée du vaccin antirubéoleux entre 1996 et 2008 ont eu une incidence réduite du SRC. Au cours de la dernière décennie, la vaccination antirubéoleuse à grande échelle a permis de réduire considérablement, voire de pratiquement éliminer la rubéole et le SRC dans de nombreux pays développés et dans certains pays en développement.¹¹

Le germe pathogène

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

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

La maladie

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

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

¹¹ See No. 44, 2008, pp 393–400.

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

¹³ *Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses*. Geneva, World Health Organization, 2004 (http://www.who.int/entity/immunization_monitoring/Rubella_nomenclature_report.pdf, accessed June 2011).

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

¹¹ Voir N° 44, 2008, pp. 393–400.

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

¹³ *Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (http://www.who.int/entity/immunization_monitoring/Rubella_nomenclature_report.pdf, consulté en juin 2011).

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

Congenital rubella syndrome

From just before conception and during the first 8–10 weeks of gestation, rubella infection may cause multiple fetal defects in up to 90% of cases, and may result in fetal wastage or stillbirth.³ The risk subsequently declines, and fetal defects are rarely associated with maternal rubella after the 16th week of pregnancy, although sensorineural hearing deficit may occur up to week 20.¹⁴ The defects associated with CRS are: *ophthalmic* (e.g. cataracts, microphthalmia, glaucoma, pigmentary retinopathy, chorioretinitis); *auditory* (e.g. sensorineural deafness); *cardiac* (e.g. peripheral pulmonary artery stenosis, patent ductus arteriosus or ventricular septal defects); and *craniofacial* (e.g. microcephaly). CRS can present with neonatal manifestations that include meningoencephalitis, hepatosplenomegaly, hepatitis, thrombocytopenia and radiolucencies in the long bones (a characteristic radiological pattern of CRS). The complications of thrombocytopenia can be fatal. Interstitial pneumonitis may occur in infants with CRS. Those that survive the neonatal period may face serious developmental disabilities (for example, visual and hearing impairments) and have an increased risk for developmental delay, including autism, type I diabetes mellitus and thyroiditis. A progressive encephalopathy resembling subacute sclerosing panencephalitis has been observed in patients with CRS.⁹

Naturally acquired immunity

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

Although there is some variation among countries in terms of the concentration of IgG antibodies considered to be protective, the presence of rubella IgG antibodies ≥ 10 IU/ml is commonly considered to provide evidence of protection.^{15, 16}

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

Syndrôme de rubéole congénitale

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

Immunité naturellement acquise

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

Bien qu'on observe une certaine variation selon les pays en ce qui concerne la concentration d'IgG considérée comme protectrice, la présence de ≥ 10 UI/ml d'IgG antirubéoleuses est communément considérée comme une preuve de protection.^{15, 16}

¹⁴ 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.

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

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

¹⁴ 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.

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

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

Laboratory diagnosis

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

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

Rubella vaccines

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

Rubella vaccines are available either as monovalent formulations or in combinations with other vaccine viruses, as RCVs. Commonly used RCVs are combinations with vaccines against measles (MR), measles and mumps (MMR), or measles, mumps and varicella (MMRV). Each dose of an RCV contains a defined number of infectious units (≥ 1000 PFU or CCID₅₀).¹⁸ When stored at +4°C, most RCVs have a shelf-life of 2–3 years. For monovalent rubella, MR and MMR formulations, the vaccine should be stored at +2°C to +8°C, and be protected from light. Diluents for RCVs are not as sensitive to storage temperatures as the vaccines with which they are used. Diluents are normally stored at ambient temperature, unless they are packed with the vaccine. In this case they should be kept in the cold chain at

Diagnostic de laboratoire

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

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

Vaccins antirubéoleux

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

Les vaccins antirubéoleux sont disponibles en formulations monovalentes ou associés à d'autres vaccins. Les vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux communément employés sont des vaccins associés antirougeoleux-antirubéoleux (RR), antirougeoleux-anti-ourlien-antirubéoleux (ROR), ou antirougeoleux-anti-ourlien-antirubéoleux et antivarielleux (RORV). Chaque dose d'un tel vaccin associé renferme un nombre défini d'unités infectieuses (≥ 1000 UFP ou DICC₅₀).¹⁸ Lorsqu'ils sont conservés à +4°C, la plupart d'entre eux ont une durée de conservation de 2 à 3 ans. Le vaccin antirubéoleux monovalent, le RR et le ROR doivent être conservés entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière. Les diluants des vaccins associés ne sont pas aussi sensibles aux températures de conservation que les vaccins avec lesquels ils sont employés. On les conserve donc normalement à température ambiante, sauf s'ils sont emballés avec le vaccin.

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

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

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

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

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

Schedules

The high response rate to a single dose of rubella vaccine ($\geq 95\%$) and the long-term persistence of protection in vaccinees²⁰ do not support a routine requirement for a second dose of rubella vaccine. However, based on the indications for a second dose of measles-containing and mumps-containing vaccines, a second dose of MR or of MMR is now offered in most countries.

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

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

Immunogenicity

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

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

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

Calendriers

Le taux de réponse élevé à une dose unique de vaccin antirubéoleux ($\geq 95\%$) et la persistance à long terme de la protection chez les vaccinés²⁰ ne plaident pas en faveur de l'administration systématique d'une deuxième dose de vaccin. Toutefois, en se fondant sur les indications d'une deuxième dose des vaccins renfermant le vaccin antirougeoleux ou le vaccin anti-ourlien, on offre désormais dans la plupart des pays une deuxième dose de RR ou de ROR.

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

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

Immunogénicité

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

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

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

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

²¹ 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.

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

²³ See No. 35, 2009, pp 349–360.

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

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

²¹ 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.

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

²³ Voir N° 35, 2009, pp. 349–360.

combinations MR, MMR or MMRV.^{24, 25, 26, 27} Also, sero-conversion rates are similar among the different formulations of RA 27/3 vaccine when it is given concurrently with other live or inactivated vaccines.²⁸

Efficacy and effectiveness

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

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

Duration of vaccine-induced immunity and risk of reinfection

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

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

Efficacité

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

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

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

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

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

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

²⁶ 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.

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

²⁸ 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.

²⁹ 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.

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

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

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

³³ Grading of scientific evidence – Table I (Protection against rubella and CRS). Available at http://www.who.int/entity/immunization/rubella_grad_protection.pdf.

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

³⁵ Grading of scientific evidence – Table II (Duration of protection). Available at http://www.who.int/entity/immunization/rubella_grad_duration.pdf.

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

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

²⁶ 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.

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

²⁸ 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.

²⁹ 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.

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

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

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

³³ Cotation des preuves scientifiques – Tableau I (protection contre la rubéole et le SRC). Disponible à l'adresse: http://www.who.int/entity/immunization/rubella_grad_protection.pdf.

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

³⁵ Cotation des preuves scientifiques – Tableau II (durée de la protection contre la rubéole et le SRC). Disponible à l'adresse: http://www.who.int/entity/immunization/rubella_grad_duration.pdf.

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

Vaccine safety and adverse reactions

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

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

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

For MR-containing vaccine, thrombocytopenia has been reported in 1/30 000 vaccinees (as compared with 1/3000 cases in wild rubella disease). A Cochrane review³⁹ of 31 controlled trials on the effects of MMR vaccination concluded that this vaccine was likely to be causally associated with benign thrombocytopenic purpura, parotitis, joint and limb complaints and febrile convulsions within 2 weeks of vaccination. Exposure to MMR was unlikely to be causally associated with Crohn's disease or ulcerative colitis. On rare occasions aseptic meningitis has been associated with RCVs that include mumps vaccines (except those derived from the Jeryl-Lynn strain).⁴⁰ Anaphylaxis is rare after RA 27/3 vaccine. There is no evidence to support a causal relationship

élévation importante de la concentration en anticorps chez une personne ayant des anticorps préexistants. Cela se produit rarement³⁶ et, dans le cas d'une réinfection rubéoleuse survenant au cours des 12 premières semaines de la grossesse chez une femme précédemment vaccinée, il est probable que le risque d'infection congénitale soit faible.³⁷

Sécurité du vaccin et réactions indésirables

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

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

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

Pour le vaccin RR, une thrombopénie a été rapportée chez 1 vacciné/30 000 (par comparaison avec 1 cas/3000 pour la rubéole due au virus sauvage). Une revue Cochrane³⁹ de 31 essais contrôlés portant sur les effets du ROR a abouti à la conclusion qu'il y avait probablement une relation de cause à effet entre ce vaccin et un purpura thrombopénique bénin, une parotidite, des symptômes articulaires et au niveau des membres, et des convulsions fébriles dans les 2 semaines suivant la vaccination. Il est peu probable qu'il y ait un lien de cause à effet entre l'exposition au ROR et une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. En de rares occasions, une méningite à liquide clair a été associée à des vaccins renfermant le vaccin antirubéoleux, qui comprenaient aussi des vaccins anti-ourliens (à l'exception de ceux préparés à partir de la souche Jeryl-Lynn).⁴⁰ Les réactions anaphy-

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_28691

