



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la Santé
et des Solidarités

**PLAN D'ÉLIMINATION
DE LA ROUGEOLE
ET DE LA RUBEOLE CONGÉNITALE
EN FRANCE**

2005-2010

> TABLE DES MATIERES

> INTRODUCTION	3
> GROUPE DE TRAVAIL	4
> FINALITÉ DU PLAN	5
> OBJECTIFS GÉNÉRAUX DU PLAN	5
> OBJECTIFS SPÉCIFIQUES DU PLAN	5
> ETAT DES LIEUX	6
1 LES MALADIES	6
2 SURVEILLANCE ET ÉPIDÉMIOLOGIE	7
3 VACCINS ET PHARMACOVIGILANCE	8
4 COUVERTURE VACCINALE	8
5 FREINS À LA VACCINATION	8
> MESURES PRÉCONISÉES PAR L'OMS	10
6 MESURES MINIMALES DE SURVEILLANCE PRÉVUES PAR L'OMS SELON LES NIVEAUX DE CONTRÔLE DE LA ROUGEOLE ET DE LA RUBÉOLE CONGÉNITALE	10
7 STRATÉGIE VACCINALE RECOMMANDÉE PAR L'OMS POUR LES PAYS EN PHASE II.....	11
> MESURES DU PLAN D'ÉLIMINATION DE LA ROUGEOLE ET DE LA RUBÉOLE CONGÉNITALE EN FRANCE	12
8 STRATÉGIE DE VACCINATION (MESURES 1 À 7).....	12
9 AMÉLIORER LA SURVEILLANCE DE LA ROUGEOLE DANS UNE PERSPECTIVE D'ÉLIMINATION (MESURES 8 À 11) 15	
10 ÉVOLUTION DE LA MESURE DE LA COUVERTURE VACCINALE (MESURE 12)	24
11 ÉVITER LA DIFFUSION DE LA ROUGEOLE - CONDUITE À TENIR AUTOUR D'UN CAS ET RECOMMANDATIONS DEVANT DES CAS GROUPÉS (MESURES 13 ET 14).....	25
• LES CONTACTS EN COLLECTIVITÉ : TOUTE PERSONNE, ENFANT OU ADULTE, AYANT PARTAGÉ LA MÊME COLLECTIVITÉ, NOTAMMENT :	25
12 STRATÉGIE DE PROMOTION DE LA VACCINATION (MESURES 15 ET 16).....	31
> ECHÉANCIER	35
13 MISE EN PLACE DES NOUVELLES MESURES PRÉCONISÉES PAR LE PLAN	35
14 ÉVALUATION ET SUIVI DU PLAN	36
15 OBJECTIFS INTERMÉDIAIRES.....	36
> ADRESSES UTILES	38
> ANNEXES	39
ANNEXE 1 : JUSTIFICATION TECHNIQUE DES OBJECTIFS SPÉCIFIQUES DU PLAN	39
ANNEXE 2 : ÉTAT DES LIEUX DÉTAILLÉ	40
ANNEXE 3 : DÉTAIL DU CALCUL DE L'INTÉRÊT D'UNE DOUBLE DOSE DE VACCIN CHEZ LES 14-25 ANS	73
ANNEXE 4 : ETUDES DE FAISABILITÉ D'UNE SURVEILLANCE EXHAUSTIVE	74
> RÉFÉRENCES	76

> INTRODUCTION

La rougeole est une des maladies infectieuses les plus contagieuses qui, malgré l'existence d'un vaccin sûr, efficace et accessible, touche plus de 30 millions d'enfants dans le monde. Elle reste la principale cause de décès par maladie à prévention vaccinale (875 000 décès par an). Cette maladie continue à peser lourdement dans la région européenne (OMS) puisqu'en 2000, on y a dénombré 959 000 cas entraînant 7 000 décès. Par ailleurs, si la rubéole est globalement une maladie bénigne, sa survenue au cours de la grossesse peut entraîner une atteinte très grave du fœtus.

La prise en compte de ces 2 maladies en France est ancienne : en 1966 la première autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le vaccin contre la rougeole a été délivrée suivie, en 1970 de celle pour le vaccin contre la rubéole. Depuis, le calendrier vaccinal a évolué : recommandation en 1983 des vaccins contre la rougeole et contre la rubéole pour tous les nourrissons, puis en 1986 introduction d'une vaccination triple associée rougeole-rubéole-oreillons. En 1996 une seconde dose du vaccin triple a été recommandée à 11-13 ans, âge abaissé à 3-6 ans en 1997 pour permettre d'éliminer plus rapidement la rougeole. Enfin, depuis 1999, ce vaccin triple est pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie jusqu'à 13 ans. La stratégie de lutte contre la rubéole a privilégié la prévention chez la femme en âge de procréer. Ainsi, depuis 1992, un décret impose un dépistage sérologique de la rubéole lors de l'examen prénuptial et lors du premier examen prénatal.

Ces efforts ont abouti à une réduction de la morbidité et de la mortalité liées à ces deux maladies. Cependant la couverture vaccinale actuelle, qui stagne autour de 85% à 24 mois, reste en deçà de celle qui permettrait l'élimination de la circulation du virus de la rougeole. En outre, les faibles couvertures vaccinales observées dans certaines régions françaises favorisent le risque d'épidémies. Ceci s'est confirmé par l'observation, depuis janvier 2003 dans la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur, d'une flambée épidémique de rougeole affectant des enfants et des adultes, la plupart non vaccinés. Par ailleurs, si la rubéole congénitale malformative est devenue très rare, c'est au prix d'un certain nombre d'interruptions médicales de grossesse (IMG).

La rougeole est par ailleurs une maladie théoriquement éradicable par la vaccination, l'homme représentant le seul réservoir du virus. En attendant cette éventualité qui nécessite une mobilisation à l'échelle planétaire, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'est fixé comme objectif préliminaire l'élimination de la maladie dans certains pays, c'est à dire l'absence de transmission à partir d'un cas index. Ce but a déjà été atteint dans la Région des Amériques ainsi que dans certains pays d'Europe où, la Finlande par exemple, n'enregistre déjà plus de cas autochtone de rougeole depuis 1996. La Région Européenne de OMS s'est engagée en 1998 dans une politique d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale à l'horizon 2010 ce qui impose une harmonisation des politiques dans les pays de la région. La France, membre de la Région Européenne de l'OMS et par ailleurs consciente des limites de sa stratégie actuelle, a décidé d'entrer dans la démarche initiée par l'OMS. De ce fait, un groupe de travail a élaboré un plan national d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale.

> GROUPE DE TRAVAIL

Président

Pr Floret Hôpital Edouard Herriot (Lyon)

Autres membres

Pr Autran Laboratoire d'Immunologie Cellulaire, INSERM U543, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris)

Mme Balinska Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES, St Denis)

Mme Basile Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM, Paris)

Pr Beytout Hôpital de l'Hôtel Dieu (Clermont-Ferrand)

Pr Freymuth CHU Clémenceau (Caen), laboratoire associé au Centre National de Référence de la rougeole de la rougeole

Pr Gaudelus Hôpital Jean Verdier (Bondy)

Mme Guignon Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES, Paris)

Dr Henry Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Paris (Dass de Paris)

Dr Levy-Bruhl Institut de veille sanitaire (InVS, St Maurice)

Dr Morer Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps, St Denis)

Pr Olivier Hôpital Louis Mourier (Colombes)

Dr Parent Institut de veille sanitaire (InVS, St Maurice)

Pr Salmon-Céron Hôpital Cochin (Paris)

Dr Sarradet Direction générale de la santé (DGS, Paris)

M Wild Centre d'études et de recherches en virologie et immunologie, INSERM U 404 et Centre National de Référence de la rougeole (Lyon)

> FINALITE DU PLAN

Eliminer en France la rougeole et les infections congénitales rubéoleuses d'ici 2010

Ce plan concerne la France entière y compris les DOM-TOM.

> OBJECTIFS GENERAUX DU PLAN

Si la finalité du plan est conforme à celle définie par l'OMS pour la rougeole, elle diffère un peu pour la rubéole. La France ayant déjà atteint un taux d'incidence des rubéoles congénitales malformatives < 1 cas pour 100 000 naissances vivantes, l'objectif du plan se doit donc d'être un peu plus ambitieux pour la rubéole congénitale.

- 1. Interrompre la transmission endémique du virus de la rougeole (ce qui correspond à une situation dans laquelle il ne peut plus y avoir de transmission durable du virus et où la propagation secondaire à un cas importé est limitée et cesse d'elle-même, sans intervention)**
- 2. Interrompre la circulation du virus de la rubéole chez les femmes en âge de procréer et éliminer les rubéoles congénitales malformatives (RCM)**
- 3. Atteindre et maintenir un niveau élevé d'immunité vis-à-vis de ces deux maladies dans la population, grâce à la vaccination**

> OBJECTIFS SPECIFIQUES DU PLAN

- 1. Atteindre un taux d'incidence de la rougeole inférieur à un cas confirmé par million d'habitants par an, en excluant les cas confirmés importés**
- 2. Atteindre une incidence nulle pour les syndromes de rubéole congénitale (SRC)**
- 3. Atteindre un taux d'infections rubéoleuses maternelles chez les femmes vivant en France < 1 cas pour 100 000 naissances vivantes**
- 4. Atteindre un pourcentage de personnes réceptives au virus de la rougeole inférieur à 15% chez les 1-4 ans, inférieur à 10% chez les 5-9 ans, inférieur à 5% entre 10 et 14 ans et inférieur à 5% dans chaque cohorte annuelle d'âge au-delà de 15 ans**
- 5. Atteindre un niveau de couverture vaccinale (CV) à 24 mois d'au moins 95% pour la première dose et d'au moins 80% pour la seconde dose, dans l'ensemble des départements et pour les deux maladies**
- 6. Atteindre un niveau de CV d'au moins 90% à 6 ans pour la deuxième dose, dans l'ensemble des départements et pour les deux maladies**

La justification de ces objectifs est détaillée en annexe 1.

> ETAT DES LIEUX

Certaines mesures ont déjà été mises en place dans le but d'éliminer la rougeole en France. Aussi avant d'élaborer une nouvelle stratégie fallait-il établir un état des lieux afin de cerner les lacunes du dispositif actuel. Ce travail indispensable, réalisé par les membres du groupe d'experts, est présenté en annexe pour des raisons de lisibilité du plan. Ne figure ci-après qu'un résumé de cet état des lieux.

1 Les maladies

1.1 La rougeole

1.1.1 Diagnostic clinique

La rougeole est une infection virale hautement contagieuse, d'évolution le plus souvent bénigne. Ses principales complications sont, par ordre de fréquence : la diarrhée, l'otite moyenne aiguë, la pneumonie virale ou bactérienne, l'encéphalite aiguë post-rougeoleuse survenant le plus souvent 1 à 2 semaines après l'éruption et la panencéphalite sub-aiguë sclérosante survenant en moyenne 7 ans après l'éruption. Les formes compliquées sont plus fréquentes chez les moins de 1 ans et les plus de 20 ans ainsi que les décès, observés dans environ 0.2% des cas. La première cause de décès est la pneumonie chez l'enfant et l'encéphalite aiguë chez l'adulte.

1.1.2 Diagnostic biologique

Compte tenu de la raréfaction de la rougeole, son diagnostic doit être confirmé biologiquement. Ce diagnostic repose sur la mise en évidence d'IgM spécifiques ou sur l'augmentation franche du titre des anticorps, en s'assurant qu'il n'y a pas eu de vaccination récente. Ces anticorps peuvent être recherchés notamment sur du sérum (ponction veineuse ou prélèvement d'une goutte de sang sur papier buvard) ou de la salive. La détection du virus de la rougeole peut être réalisée par culture cellulaire ou par amplification génique virale, par technique de reverse transcription (RT-PCR) permettant ainsi l'analyse génomique qui donne une indication sur l'origine géographique du virus.

1.1.3 Immunologie

Une infection unique procure une immunité à vie contre toutes les souches du virus de la rougeole. Par ailleurs, les souches vaccinales du virus de la rougeole ne comportent aucun risque de recombinaison avec d'autres virus qui pourraient être présents chez le patient.

L'immunité protectrice est assurée par des anticorps et des cellules T CD4 et CD8 spécifiques.

L'immunité acquise après vaccination est à la fois cellulaire et véhiculée par les anticorps.

L'immunisation dans une population est obtenue dans au moins 70% des cas après une injection de vaccin contre la rougeole et dans au moins 94% après une deuxième dose systématique.

L'immunité anti-rougeoleuse chez les nourrissons de moins d'un an est fonction du statut immun de la mère : une mère vaccinée transmet moins d'anticorps à son enfant qu'une mère ayant fait la maladie, ce qui influence dans le même sens la persistance des anticorps chez l'enfant.

1.2 La rubéole

1.2.1 Diagnostic clinique

La rubéole acquise est une maladie généralement bénigne. Les formes inapparentes sont fréquentes. La rubéole congénitale, en rapport avec une contamination transplacentaire par ce virus tératogène, fait toute la gravité de cette maladie. Elle peut être à l'origine de malformations graves, souvent multiples et associées. L'œil, l'appareil auditif, l'appareil circulatoire, le SNC sont les organes électivement atteints.

1.2.2 Diagnostic biologique

La recherche du virus de la rubéole (seulement réalisée dans des laboratoires de virologie de haute technologie), limitée au diagnostic ante natal, est réalisée soit par isolement sur cultures cellulaires, soit par des techniques RT-PCR simples ou multiplex.

Le diagnostic de la rubéole en présence d'une éruption ou après un contage repose soit sur la présence d'IgM anti virus de la rubéole associées ou non à des IgG, soit sur une séroconversion ou une ascension significative du titre des anticorps IgG ou totaux.

Une détermination de l'avidité des anticorps IgG et une recherche d'IgA peut être pratiquée dans des laboratoires spécialisés afin de différencier les primo-infections des réinfections.

Le diagnostic biologique de la rubéole ne pose guère de problèmes au plan technique.

Néanmoins, des difficultés peuvent apparaître dans l'interprétation des résultats, pour une infection qui devient rare.

Dans tous les cas, la récupération des résultats d'examen sérologiques antérieurs aide à l'interprétation et peut permettre d'éviter la pratique d'examen inutiles.

1.2.3 Immunologie

Une seule dose de vaccin contre la rougeole entre 9 et 15 mois confère un taux d'anticorps protecteurs dans 99% à 100% des cas à 15 mois, diminuant avec le temps de façon variable selon les études.

1.3 Traitement

Il n'existe aucun médicament antiviral pour ces deux maladies. Le traitement est purement symptomatique, associé au traitement des complications.

2 Surveillance et épidémiologie

2.1 La rougeole

2.1.1 Surveillance

Depuis 1985, la rougeole n'est plus une maladie à déclaration obligatoire. Elle est surveillée par un réseau d'environ 300 médecins sentinelles (généralistes libéraux). En 2003, l'estimation de l'incidence a été extrapolée à partir de 18 cas cliniques rapportés par ces médecins, reflétant un système de surveillance qui n'est pas adapté aux plus faibles incidences. En outre, compte tenu de cette faible incidence, la valeur prédictive positive de la définition clinique, c'est-à-dire la proportion de vrais cas de rougeole parmi les cas répondant aux critères de la définition clinique, est sans doute très faible.

2.1.2 Epidémiologie

L'incidence nationale de la rougeole était autour de 300.000 cas par an en 1985 et a progressivement chuté pour atteindre un nombre estimé de 10 400 cas en 2003 et 4 448 en 2004, correspondant à des taux d'incidence respectifs de 16 cas et 7 cas pour 100.000 habitants. Parallèlement, le réseau de médecins sentinelle a observé une augmentation de l'âge moyen de survenue de la maladie avec une proportion des patients âgés de plus de 10 ans qui est passée de 13% en 1985 à 62% en 2002. Ceci est corroboré par une enquête sérologique nationale réalisée en 1998 montrant que 5% de la population âgée de 15 à 19 ans à cette période n'était pas protégée contre la rougeole.

Le nombre de décès par rougeole qui était de 15 à 30 par an (avant la vaccination généralisée des nourrissons), se situe depuis 1989 entre 1 et 10. Les causes principales de décès rapportées sont les encéphalites. Le nombre de cas de panencéphalites sub-aiguës sclérosantes notifiés est passé de 25 en 1980 à 3 en 1996. Au cours de la même période, le nombre d'encéphalites aiguës recensées a lui aussi beaucoup diminué passant de 20 à 30 cas par an au début des années 80 à moins de 5 cas en 1995-1996.

L'ensemble des données est en faveur d'une faible circulation virale pouvant être expliquée par une augmentation de l'immunité de la population en rapport avec l'amélioration de la couverture vaccinale et par le rattrapage vaccinal des enfants non vaccinés avant l'âge de 6 ans. Cependant cette situation peut correspondre à une période appelée « lune de miel » caractérisée par l'accumulation progressive de sujets non immuns, sources potentielles de foyers épidémiques, alors que la baisse des cas donne l'illusion d'une maladie en voie d'élimination. Plusieurs flambées de rougeole identifiées début 2003 en région PACA (259 cas au total), région dans laquelle les disparités de couverture vaccinale sont marquées, semblent confirmer cette situation.

En Europe, alors que certains pays, aux taux de couverture vaccinale très élevés, ont ou sont en passe d'éliminer la rougeole (Finlande, Suède, Norvège, Pays-Bas), d'autres sont confrontés plus ou moins fréquemment à des épidémies. Les plus récentes sont survenues en Suisse et en Italie.

2.2 La rubéole

2.2.1 Surveillance

Le réseau Rénarub, mis en place en 1976, est la principale source d'information sur l'épidémiologie de la rubéole en France. Les dernières estimations montrent une très bonne participation des laboratoires et des médecins à ce réseau.

2.2.2 Epidémiologie

Le nombre de nouveau-nés atteints de rubéole congénitale malformative a été de 6 en 2001, 1 en 2002 et 2 en 2003 ce qui correspond à des taux d'incidence respectifs de 0.78, 0.13 et de 0.26 pour 100 000 naissances vivantes.

Au cours des 3 dernières années, le nombre total d'infections rubéoleuses survenant chez des femmes enceintes de moins de 20 ans a été de 13. Les taux d'infections observés dans cette tranche d'âge en 2001, 2002 et 2003 ont été respectivement de 50.1, 13.1 et 20.3 pour 100 000 naissances vivantes.

Entre 1998 et 2000, le nombre d'interruptions médicales de grossesses liées à une infection au cours de la grossesse est passé de 4 à 18.

L'enquête séroépidémiologique conduite en 1998 montre une plus faible réceptivité chez les femmes au-delà de l'âge de 15 ans par rapport aux hommes, ce qui reflète l'impact du rattrapage vaccinal sélectif.

3 Vaccins et pharmacovigilance

L'analyse du profil de sécurité d'emploi des vaccins Rouvax[®], ROR Vax[®] et Priorix[®] contenant la valence rougeoleuse et mis à disposition du corps médical français a été réalisée à partir de l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies dans le monde (*Source : rapports périodiques de synthèse de pharmacovigilance [ou PSURs] fournis par les laboratoires concernés*) et des données de la littérature.

Cette analyse permet de conclure à une tolérance globale satisfaisante de ces vaccins que ce soit dans les populations ciblées dans le calendrier vaccinal mais également pour l'adolescent ou l'adulte. Ainsi, le taux de notifications de cas de pharmacovigilance estimé à partir de l'analyse des PSURs est de l'ordre de 1.2 cas/100 000 doses vaccinales.

Fièvre, rash, réactions locales transitoires et purpuras thrombocytopéniques prédominant. Les réactions graves, les plus souvent rapportées, sont des convulsions fébriles.

Une évaluation du profil de sécurité d'emploi de ces vaccins chez le nourrisson d'âge inférieur à 9 mois apparaît plus problématique du fait que les données cliniques dans cette population sont quasi-inexistantes. Cependant, il faut signaler qu'aux Etats-Unis, l'administration du vaccin MMRII[®] est recommandée chez le nourrisson âgé entre 6 et 11 mois dans certaines situations particulières.

Une revue de la littérature ne plaide pas en faveur du maintien de la contre-indication *absolue* actuelle concernant l'administration de ces vaccins rougeoleux chez les sujets allergiques aux protéines de l'œuf.

Enfin, l'hypothèse d'une association entre la survenue de troubles autistiques et la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole paraît pouvoir être écartée sur la base des résultats des études épidémiologiques.

4 Couverture vaccinale

La couverture vaccinale est mesurée par la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) du

ministère en charge de la santé en collaboration avec l'Institut de veille sanitaire (InVS). Elle repose sur l'analyse des certificats de santé réalisés au 24^{ème} mois (CS24), un cycle triennal d'enquêtes en milieu scolaire (grande section de maternelle, CM2 et 3^{ème}), des enquêtes séroépidémiologiques ponctuelles (InVS), ainsi que d'autres enquêtes ponctuellement réalisées par d'autres organismes.

En 2003 (données provisoires), la couverture vaccinale vis-à-vis de la rougeole pour la 1^{ère} dose est de 86,4% à 24 mois et de 92% à 4 ans, avec une disparité par département. En effet, les couvertures sont plus élevées dans la moitié nord de la France. La dernière enquête réalisée en milieu scolaire à 6 ans en 1999, montrait une couverture à 94,3%. L'enquête réalisée auprès des CM2 en 2001-2002 montre un taux de couverture vaccinale contre la rougeole de 95%.

La comparaison des résultats de l'enquête de la Fédération nationale des observatoires régionaux de santé (FNORS) avec l'analyse des CS24 montre que malgré un taux de réception des CS24 compris entre 50 et 60%, les estimations fournies à partir de cette source de données semblent fiables.

La couverture à 2 ans pour la vaccination contre la rougeole reste donc insuffisante et stagne autour de 85% depuis plusieurs années. Dans certains départements du sud du pays, elle est même inférieure à 80% voire 70%. Ces niveaux de couverture sont inférieurs à ceux observés pour d'autres antigènes du calendrier vaccinal du nourrisson, en particulier les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et Hib (97 à 98% pour 3 doses à 24 mois). Aucune information n'est disponible quant à l'administration de la 2[°] dose.

5 Freins à la vaccination

Plusieurs enquêtes, de type quantitatives ou qualitatives, ont été réalisées à l'initiative du comité français d'éducation pour la santé (CFES), puis de l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), depuis une dizaine d'années.

5.1 Arguments contre la vaccination

Les types d'argument utilisés contre la vaccination les plus répandus peuvent être résumés dans les catégories suivantes : vacciner représente une violation des droits de l'individu, la vaccination est le fruit d'un complot, la vaccination est inefficace, voire dangereuse, la vaccination est inutile.

5.1.1 Les professionnels

Les médecins généralistes ont une opinion très majoritairement favorable à la vaccination, mais certains expriment des réserves.

Certaines études montrent que les professionnels peuvent être réticents notamment en rapport avec une non perception du risque épidémique, une maladie jugée bénigne, une méconnaissance des complications dont la fréquence de survenue est jugée faible, la crainte d'effets indésirables de la vaccination. Des doutes sont émis sur la durée et l'efficacité de l'immunité vaccinale ou sur la suspicion de conflits d'intérêt entre les décisions de Santé Publique et l'industrie pharmaceutique. La pratique systématique de l'homéopathie et le fait d'exercer en cabinet individuel apparaissent également liés à une attitude réservée des médecins généralistes vis-à-vis de la vaccination.

5.1.2 Les parents

Les parents déclarent adhérer très majoritairement au principe de la vaccination. Une minorité exprime des réserves pour différents motifs.

Parmi des personnes qui n'ont pas fait vacciner l'un de leurs enfants et qui n'envisagent pas de le faire, les principaux motifs invoqués sont la bénignité de ces maladies et la crainte des complications liées à la vaccination.

D'autres facteurs apparaissent liés à une opinion défavorable des parents vis-à-vis des vaccins comme notamment la méfiance exprimée à l'encontre des médicaments qui peuvent être assimilables à des drogues (notamment chez les jeunes de 15 à 25 ans) ou le recours à l'homéopathie ou l'acupuncture (notamment par les adultes de 26 à 54 ans). D'autres études montrent que la négligence des familles ou le fait que, selon elles, le médecin n'ait pas proposé le vaccin, entrent également en jeu.

5.2 Quelles préconisations pour l'action ?

Il ressort des études qualitatives des propositions sur les stratégies d'actions :

- La demande d'informations claires, neutres, indiquant les risques et les complications des maladies, l'efficacité et la sûreté du vaccin, la bénignité des effets secondaires ;
- La vaccination comme un élément d'une politique de prévention plus globale, en faveur des enfants ;
- L'intérêt d'une information régulière aux familles (rappel lors des dates anniversaires par exemple...) ;
- La nécessité d'actions ciblées (zones de résistance), en prévoyant des moyens spécifiques.

Les différentes études confirment le rôle déterminant des médecins généralistes et celui des mères pour toute décision concernant la vaccination des enfants.

Les professionnels expriment le souhait de disposer de plus d'informations. Ils expriment aussi leurs difficultés à exercer un rôle d'éducateur dans le temps d'une consultation médicale qui est compté, d'autant qu'ils n'y sont pas préparés.

Quant aux parents, ils sont partagés entre la confiance et les doutes. Certains sont en recherche d'informations et de repères, en étant attentifs à disposer de données indépendantes d'intérêts économiques.

Il pourrait donc être intéressant de prévoir des actions d'information et d'éducation qui apportent des réponses à la fois didactiques et différenciées selon la nature des objections exprimées par les mères et les professionnels de santé. Il convient en particulier d'améliorer la communication autour du geste de vaccination. De manière générale, il paraît important de faire prendre conscience au public du processus très long et hautement surveillé qui précède l'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin ainsi que l'existence d'une surveillance des effets secondaires après cette mise sur le marché. Puisque la rougeole peut être perçue par certains comme une maladie « invisible » et/ou bénigne, il ne faut pas manquer l'occasion de communiquer sur les épidémies récentes en France et dans les pays voisins, en citant les cas d'enfants ayant subi les méfaits de la rougeole du fait de leur statut non vacciné.

> MESURES PRECONISEES PAR L'OMS

Dans le cadre d'un plan stratégique de lutte contre la rougeole et la rubéole congénitale, l'OMS a formulé des recommandations (EUR/ICP/CMD5 010105), non seulement en matière de vaccination mais également de stratégies de surveillance, adaptées aux niveaux de contrôle atteints par les pays.

6 Mesures minimales de surveillance prévues par l'OMS selon les niveaux de contrôle de la rougeole et de la rubéole congénitale

6.1 Rougeole

Niveaux de contrôle	Couverture vaccinale	Situation épidémiologique	Activités minimales de surveillance
Niveau faible Phase I : contrôle limité de la rougeole	≤ 90%	Morbidité importante avec fréquentes poussées épidémiques Intervalles entre épidémies < 5 ans	Déclaration mensuelle de données agrégées par groupes d'âge, statut vaccinal, zones géographiques + Investigation des poussées épidémiques de cas suspects de rougeole selon les ressources disponibles
Niveau élevé Phase II : contrôle de la rougeole	> 90% et durable par 1 dose au minimum	Faible morbidité avec poussées épidémiques périodiques Intervalles entre épidémies > 5 ans	Activités niveau I + Notification des cas au niveau national + Mise en place des moyens requis pour la confirmation en laboratoire + Investigation de toute poussée épidémique détectée
Quasi-élimination Phase III	> 95% et durable par 2 doses	Interruption de la transmission endémique Faible niveau de réceptivité à la rougeole dans la population	Notification systématique des cas au niveau national + Investigation de chaque cas suspect avec test diagnostic en laboratoire + Investigation de tout agrégat de cas d'éruption fébrile détectée

6.2 Rubéole

Niveau faible Phase I	SRC	Étude de l'impact du syndrome de rubéole congénitale (SRC)
	Rubéole	Déclaration du nombre mensuel de cas suspects de rubéole par classe d'âge et par statut vaccinal (facultatif pour les pays sans programme de vaccination antirubéoleuse)
Niveau élevé Phase II et Phase III	SRC	- Déclaration du nombre annuel total de cas de SRC - Surveillance du SRC au niveau des cas chez les nourrissons de 0 à 11 mois avec confirmation en laboratoire - Surveillance de la sensibilité à la rubéole chez les femmes en âge de procréer
	Rubéole	- Déclaration du nombre mensuel de cas suspects de rubéole par classe d'âge et par statut vaccinal - Surveillance nationale au niveau des cas, si une stratégie globale de vaccination antirubéoleuse a été mise en place

En ce qui concerne la rougeole, les données épidémiologiques en France métropolitaine sont en faveur d'une faible circulation virale avec des risques de flambées localisées dans des groupes de populations insuffisamment vaccinées. Ainsi, la France peut être considérée, suivant les critères de l'OMS, comme un pays à niveau de contrôle relativement élevé mais à risque épidémique, en phase II.

7 Stratégie vaccinale recommandée par l'OMS pour les pays en phase II

Pour les pays à niveau de contrôle relativement élevé comme la France, l'OMS recommande la stratégie vaccinale suivante :

7.1 Pour la rougeole

- Parvenir à une couverture > 95% à l'échelle nationale par la vaccination systématique en une dose au minimum.
- Offrir une seconde opportunité de vaccination grâce à des mesures de vaccination systématique ou supplémentaire (campagnes de rattrapage).

- Lorsqu'un pays enregistre une couverture peu élevée, il convient de procéder à des analyses dans ce pays afin d'identifier les raisons de ce déficit et d'élaborer des stratégies spécifiques permettant d'augmenter la couverture vaccinale et de réduire les occasions manquées de vaccination. La mobilisation sociale, de même qu'une réelle communication sur les risques, sont des activités très importantes.

7.2 Pour la rubéole

- Parvenir à une couverture vaccinale contre la rubéole en une dose >90% chez les femmes en âge de procréer puis la maintenir.
- Les pays dans lesquels le vaccin combiné contre la rougeole et la rubéole ou le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est utilisé depuis de nombreuses années dans les programmes de vaccination infantile, mais sans maintien d'une forte couverture vaccinale, devraient évaluer la sensibilité à la rubéole des femmes en âge de procréer et appliquer les mesures nécessaires à la réduction de ce risque.

> MESURES DU PLAN D'ELIMINATION DE LA ROUGEOLE ET DE LA RUBEOLE CONGENITALE EN FRANCE

Ce plan comporte seize mesures réparties en cinq domaines d'action.

8 Stratégie de vaccination (mesures 1 à 7)

8.1 Objectifs de la nouvelle stratégie vaccinale

Les objectifs ultimes sont définis au chapitre « objectifs du plan » : il s'agit d'atteindre dans l'ensemble des départements, et pour les deux maladies, un niveau de couverture vaccinale (CV) à 24 mois d'au moins 95% pour la première dose et d'au moins 80% pour la seconde dose, et à 6 ans d'au moins 90% pour la deuxième dose.

Afin d'atteindre ces niveaux de couverture en population générale, la stratégie vaccinale vise deux objectifs intermédiaires qui sont :

A/ Simplifier le calendrier vaccinal

B/ Protéger l'ensemble de la population réceptive

Une population réceptive s'est progressivement constituée depuis que le vaccin contre la rougeole a été introduit dans le calendrier vaccinal français pour tous les nourrissons, en 1983, du fait de l'augmentation progressive du taux de couverture vaccinale et des taux actuels, voisins de 85%. En l'absence de vaccination, l'incidence de la maladie était très importante, entraînant une immunisation quasi systématique de la population par le virus sauvage. L'augmentation de la couverture vaccinale a été progressive et s'est accompagnée d'une forte diminution de l'incidence de la rougeole, d'une diminution de la circulation du virus sauvage et donc d'une diminution de la probabilité de le rencontrer. De ce fait, un certain nombre de sujets adultes ne sont pas immunisés contre la rougeole, n'ayant ni rencontré le virus sauvage ni été vaccinés. Il s'agit d'une situation transitoire car les générations à venir (enfants actuellement bien vaccinés devenant de futurs adultes immunisés) ne présenteront plus ce profil immunologique de réceptivité. Les résultats de l'enquête séroépidémiologique (voir tableau 8) confirment ce processus.

8.2 Modifications du calendrier vaccinal

8.2.1 Recommandations générales

La première dose du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est recommandée à 12 mois (et non plus à partir de 12 mois)

- L'âge moyen à la première grossesse étant de 29 ans en France, la majorité des mères ont déjà eu la rougeole. On ne propose donc pas d'avancer la vaccination à 9 mois.
- L'avancement de l'âge pour la première dose devra cependant être rediscuté quand la plupart des mères auront acquis leur immunité par la vaccination (voir annexe 2 chapitre 1.1.2).
- Les données de la déclaration obligatoire devraient permettre de connaître le nombre d'enfants contractant la rougeole entre 9 et 12 mois et de réévaluer la pertinence de ne conseiller la vaccination à 9 mois qu'aux enfants en collectivité.

La deuxième dose est recommandée au cours de la deuxième année, soit entre 13 et 24 mois

Le suivi systématique des enfants jusqu'à 2 ans permet une mise à jour plus aisée du calendrier vaccinal. Il est difficile aujourd'hui de ne pas proposer la deuxième dose tôt puisqu'une seule dose ne protège pas toujours.

La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole devrait être terminée avant l'entrée en école maternelle même si elle peut être rattrapée plus tard.

Remarque : Il convient de respecter un intervalle d'au moins un mois entre deux injections de vaccin vivant.

Deux doses de vaccin trivalent sont recommandées pour les enfants de plus de 24 mois, nés en 1992 et après

Les enfants de plus de 24 mois, nés en 1992 et après (âgés de 13 ans et moins en 2005), devraient déjà avoir reçu deux doses avant 6 ans s'ils se sont conformés à la stratégie vaccinale recommandée jusqu'en 2004.

Afin d'accompagner ces mesures, la visite du 24^{ème} mois et la visite médicale à l'âge de 6 ans réalisée soit par les médecins de

l'éducation nationale soit par les médecins de PMI, permettra une vérification du calendrier vaccinal et un conseil de vaccination, si nécessaire.

Une dose de vaccin trivalent est recommandée pour les personnes nées entre 1980 et 1991 et n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole auparavant

Il s'agit des personnes âgées de 14 à 25 ans en 2005.

- L'enquête séroépidémiologique effectuée en 1998 a montré la persistance, chez les sujets jusqu'à 25 ans, d'au moins 5% de sujets non immunisés. Ces derniers étaient soit des enfants âgés de moins de 13 ans au moment de l'étude et appartenant donc à la cible de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, soit des adolescents de 15 à 19 ans, c'est à dire ayant de 21 à 25 ans en 2004-2005.

- Pourquoi ne pas recommander deux doses chez les 14-25 ans ? La deuxième dose aurait alors pour objectif de protéger contre la rougeole les personnes de 14 à 25 ans non immunisées par le virus sauvage, n'ayant pas répondu à une première dose et susceptibles de rencontrer le virus. D'après les prévisions de l'InVS (voir détail du calcul en annexe 3), le fait de recommander une deuxième dose chez les 14-25

ans (sachant qu'une fraction de cette population avait entre 11 et 13 ans en 1996-1997 et a pu recevoir deux doses de vaccin), revient à administrer près de 9 millions de doses supplémentaires de vaccin et se traduirait par moins de 9 cas annuels évités de plus par rapport à une stratégie à une dose (9 au maximum la première année). Le rapport coût-efficacité est donc très élevé.

- Vacciner les adultes de plus de 25 ans contre la rougeole ne paraît pas efficient en terme de santé publique puisque, d'après cette même étude, moins de 2% des adultes de plus de 25 ans n'ont pas été immunisés contre la rougeole, la plupart ayant contracté la rougeole.

- Entre 25 et 30-35 ans, les hommes restent plus réceptifs à la rubéole que les femmes et constituent un réservoir potentiel pour la maladie (voir tableau 8). Néanmoins il paraît difficile de leur recommander le vaccin, compte tenu du bénéfice individuel faible.

La stratégie d'élimination de la rubéole congénitale reste donc fondée d'une part sur la vaccination des femmes en âge de procréer et d'autre part sur l'interruption de la circulation virale par l'atteinte de niveaux de couverture vaccinale élevés chez les nourrissons des deux sexes.

Tableau 8 - Proportion de réceptifs à la rubéole et à la rougeole – données ESEN 1998 (n = 3.476)

<i>Années de naissance</i>	<i>1986-1991</i>		<i>1980-1985</i>		<i>1975-1979</i>		<i>1970-1974</i>	
<i>Age en 2005</i>	<i>14-19</i>		<i>20-25</i>		<i>26-30</i>		<i>31-35</i>	
<i>Sexe</i>	<i>H</i>	<i>F</i>	<i>H</i>	<i>F</i>	<i>H</i>	<i>F</i>	<i>H</i>	<i>F</i>
<i>Réceptifs à la rubéole</i>	11.5%	12%	20%	13%	11%	5%	10.5%	2%
<i>Réceptifs à la rougeole</i>	11%	9%	6%	6%	3%	1%	1%	1%

Afin d'accompagner cette mesure, un courrier envoyé systématiquement par les caisses d'assurance maladie aux personnes âgées de 18 ans rappellera les vaccinations à effectuer à cet âge selon le calendrier vaccinal.

La vaccination contre la rubéole pourra être effectuée en période de *post partum* ou lors de l'examen post natal, par les sages-femmes

La loi de santé publique prévoit dans l'article 101 que « l'examen postnatal peut être pratiqué par une sage-femme si la grossesse a été normale et si l'accouchement a été eutocique » et dans l'article 103, que « les sages-femmes sont autorisées à pratiquer les vaccinations dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé ». L'arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer comporte la vaccination contre la rubéole chez les femmes.

8.2.2 Recommandations vaccinales pour les groupes à risque

Nourrissons entrant en collectivité avant 12 mois

Le vaccin contre la rougeole continue d'être recommandé à l'âge de 9 mois. En cas de vaccination avant 12 mois avec un vaccin trivalent, la deuxième dose est recommandée entre 12 et 15 mois et suffit [Gans H. 2001].

Si le vaccin monovalent est utilisé, le sujet devra alors recevoir deux autres injections de vaccin trivalent nécessaires pour une immunité efficace contre les oreillons [Gans H. 2001].

Professionnels après 25 ans

Ce sont les personnes non vaccinées, sans antécédents de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les

services accueillant des sujets à risque de rougeole grave.

Voyageurs de plus de 25 ans

Pour ces voyageurs, non vaccinés ou sans antécédents de rougeole, le risque doit être évalué au cas par cas par le médecin vaccinateur en fonction de la durée et des conditions du voyage et du niveau d'endémicité de la rougeole dans le pays. Une dose de vaccin trivalent suffit.

Vaccination autour d'un cas ou autour de cas groupés

Afin d'interrompre la chaîne de transmission de la maladie, cette vaccination vise deux objectifs :

1/ Mettre à jour, si nécessaire, le calendrier vaccinal de l'entourage du ou des cas.

2/ Eviter l'apparition de la maladie chez une personne non immune ayant eu un contact avec un cas.

Ces mesures sont détaillées au chapitre 11.

8.3 Campagnes de vaccination

Les campagnes de vaccination ciblant la communauté ne paraissent pas opportunes dans le contexte épidémiologique actuel. En outre, il faut tenir compte du fait qu'en France le statut vaccinal peut être vérifié de façon fiable grâce au carnet de santé.

8.4 La vaccination contre les oreillons

La problématique des oreillons en France est identique à celle de la rougeole : une vaccination efficace nécessite l'administration de deux doses et l'effet conjugué d'une couverture vaccinale insuffisante et d'une exposition plus faible dans l'enfance (du fait d'une moindre circulation du virus) expose à la survenue de cas chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Or dans cette population, le risque de survenue de complications de type orchite ou ovarite et leurs éventuelles conséquences sur la fertilité est plus fréquent. Des cas groupés au sein d'adultes jeunes ont été récemment rapportés dans une université en Grande-Bretagne.

Si l'objectif de ce plan n'est pas d'éliminer les oreillons, il est cependant probable que le calendrier vaccinal proposé ici (comportant l'administration de deux doses de vaccin trivalent), et les niveaux de couverture vaccinale requis pour l'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale, permettent également une élimination de la circulation du virus des oreillons en France.

Domaine d'action n°1 : Stratégie de vaccination

Mesure n°1 : Première dose de vaccin trivalent recommandée à l'âge de 12 mois

Mesure n°2 : Le vaccin recommandé à 9 mois en cas d'entrée en collectivité est le trivalent

Mesure n°3 : Deuxième dose de vaccin trivalent au cours de la deuxième année

Mesure n°4 : Deux doses de vaccin trivalent pour les enfants de plus de 24 mois, nés en 1992 et après

Mesure n°5 : Une dose de vaccin trivalent pour les personnes nées entre 1980 et 1991

Mesure n°6 : Amélioration de la vaccination des femmes réceptives à la rubéole après un accouchement

Mesure n°7 : Des recommandations vaccinales particulières pour des groupes à risque

Budget nécessaire estimé pour ce domaine d'action, sur la durée entière du plan

Pour la mise en place de la vaccination des adultes entre 13 et 25 ans, non vaccinés et dans le cas d'une prise en charge à 100% du vaccin : 35 millions d'euros.

9 Améliorer la surveillance de la rougeole dans une perspective d'élimination (mesures 8 à 11)

9.1 Objectifs de la nouvelle stratégie de surveillance

Le but ultime de la surveillance de la rougeole en France est la certification de l'élimination du virus sur le territoire national d'ici 2010. D'ici là, l'objectif est de documenter l'avancement vers l'interruption de la circulation du virus autochtone et d'adapter les actions de prévention à cet avancement.

Compte tenu des limites du système actuel, l'institut de veille sanitaire (InVS) a proposé un renforcement de la surveillance de la rougeole en France. Cette proposition est fondée sur les expériences et pratiques des autres pays européens, les caractéristiques épidémiologiques actuelles de la rougeole en France et les travaux de réflexion et études conduits sur la rougeole ces dernières années [CIEF 1997] [RNSP 1998] [InVS 2001 journée de réflexion], notamment, une évaluation de la faisabilité d'une surveillance exhaustive avec confirmation biologique des cas [CIEF 1997] [InVS 2003-2004] (voir annexe 4).

La mise en place d'un nouveau système de surveillance de la rougeole vise trois objectifs principaux :

- Détecter des cas groupés ou des épidémies afin de les investiguer et mettre en œuvre des mesures de contrôle adaptées ;
- Rechercher la confirmation biologique de chaque cas clinique par un test diagnostic en laboratoire ;
- Suivre l'incidence de la rougeole et mesurer les progrès vers l'objectif d'élimination de la circulation du virus en France.

Les objectifs spécifiques sont :

- Collecter et analyser de façon exhaustive des données cliniques, biologiques et épidémiologiques relatives à la rougeole en France afin de mieux cibler les actions de prévention ;
- Atteindre une proportion $\geq 80\%$ de cas investigués biologiquement (c'est à dire ayant eu un prélèvement et dont les résultats de laboratoire sont connus) parmi les cas suspectés et déclarés ;
- Estimer les taux de notification de cas cliniques dans la population par département ;

- Suivre la proportion de cas cliniques confirmés parmi les cas testés (valeur prédictive positive de la définition clinique) ;
- Suivre le nombre de cas importés et liés à une importation¹ ;
- Déterminer le génotype circulant en cas de circulation active et pour chaque chaîne de transmission identifiée ;
- Disposer d'outils d'évaluation qui permettront de certifier l'interruption de la transmission du virus autochtone en France.

9.2 Déclaration obligatoire (DO) de la rougeole

Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) section maladies transmissibles, a émis un avis favorable le 26 septembre 2003 pour l'inscription de la rougeole sur la liste des maladies à déclaration obligatoire et la mise en place d'un dispositif pour faciliter la réalisation d'un test diagnostique en laboratoire.

9.2.1 Critères de signalement et de notification

Compte tenu de la situation épidémiologique actuelle entraînant une très faible valeur prédictive positive de la définition d'un cas suspect qui associerait une fièvre aiguë à un exanthème, seuls les cas qui répondent aux critères d'un cas clinique (qu'ils soient confirmés, en cours de confirmation ou non) devront être signalés. Les critères de signalement d'un cas de rougeole à la Ddass sont présentés ci-dessous.

Cas clinique

- fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ et
- éruption maculo-papuleuse et
- présence d'au moins un des signes suivants : toux, coryza, conjonctivite, signe de Koplik.

¹ Par « importation de la rougeole », on entend l'introduction de la rougeole dans un pays, démontrée par des données épidémiologiques (un cas confirmé s'étant trouvé en dehors du pays pendant l'intervalle de 7-18 jours précédant l'apparition de l'éruption).

Par « cas de rougeole liés à l'importation », on entend des infections contractées localement, constituant une chaîne de transmission dont l'origine est un cas importé pour lequel le virus possède un génotype qui ne circulait dans le pays.

Cas confirmés

Cas confirmé biologiquement

Présence d'au moins un des critères biologiques suivants :

- détection sérologique ou salivaire d'IgM spécifiques de la rougeole (en l'absence de vaccination récente) ;
- séroconversion ou élévation de quatre fois au moins du titre des IgG sériques entre la phase aiguë et la phase de convalescence ; (en l'absence de vaccination récente) ;
- détection du virus par PCR sur prélèvements sanguin, rhino-pharyngé salivaire ou urinaire ;
- culture positive sur prélèvements sanguin, rhino-pharyngé, salivaire ou urinaire.

Un cas confirmé biologiquement ne remplit pas obligatoirement les critères de la définition clinique.

Cas confirmé épidémiologiquement

Cas qui répond à la définition d'un cas clinique et qui a été en contact dans les 7 à 18 jours avant le début des signes avec un cas de rougeole confirmé biologiquement ou épidémiologiquement.

9.2.2 Procédures de déclaration

La rougeole étant une maladie à fort potentiel épidémique qui nécessite une intervention urgente locale (notamment des mesures vaccinales) en situation de cas groupés ou lors de la localisation d'une chaîne de transmission, une procédure de déclaration avec signalement immédiat aux Ddass sera mise en place.

Sachant que la plupart des cas de rougeole sont vus en médecine libérale (médecins généralistes, pédiatres), la déclaration d'un cas de rougeole pourra se faire dès la première consultation ou visite à l'aide d'une double démarche signalement / notification.

Au niveau des déclarants

La procédure de signalement est une procédure d'urgence et d'alerte qui s'effectue sans délai et par tout moyen approprié (téléphone, télécopie).

Tout cas clinique correspondant aux critères retenus (voir plus haut), confirmé ou non, devra être signalé au médecin inspecteur de santé publique (Misp) de la Ddass dès la première consultation par le clinicien (sans attendre le résultat biologique) ou dès que le résultat est rendu positif par le biologiste. Le déclarant devra fournir au Misp toutes les informations nécessaires à la mise en œuvre des mesures d'investigation et d'intervention, y compris l'identité et l'adresse du patient.

La procédure de notification du cas consiste à remplir une fiche de notification obligatoire et à l'envoyer aux autorités sanitaires (Ddass). Elle est identique à celle des maladies à DO hors VIH, SIDA, VHB et tétanos (Figure 10).

En pratique

- Le médecin (libéral ou hospitalier) qui verra un cas présentant les critères cliniques de rougeole devra, dès le premier examen, le signaler au médecin inspecteur de santé publique (Misp) de la Ddass d'exercice par téléphone ou par télécopie. Dans ce cadre, il pourra faxer une fiche de notification obligatoire à la Ddass au titre du signalement.
- Pour la notification, le déclarant enverra la fiche spécifique dûment complétée. Si cette fiche avait déjà été adressée, dans le cadre du signalement, elle sera complétée par le médecin déclarant (et adressée à la Ddass) ou par le Misp (information recueillie auprès du déclarant), notamment avec les résultats de laboratoires.

Au niveau des Ddass

La fiche de notification complétée sera adressée, par le clinicien ou par le biologiste, à la Ddass de son département d'exercice qui sera chargée de :

- s'assurer du respect des critères de notification ;
- rapprocher les fiches provenant des cliniciens et des biologistes et compléter les différentes rubriques de la fiche reçue en premier ;
- contacter les déclarants en présence d'informations ou de données manquantes et notamment compléter la partie réservée aux résultats biologiques si des examens biologiques étaient en cours au moment du signalement ;
- vérifier la cohérence des données et éliminer les doublons ;
- rendre anonyme la fiche avant transmission à l'InVS.

A partir de ces données, la Ddass peut être amenée à rechercher une situation de cas groupés (voir chapitre 11.2).

- Les fiches de notification obligatoire ne seront pas transmises à l'InVS au stade du signalement ;
- Les fiches de notification seront adressées à l'InVS au fur et à mesure de leur traitement (il est recommandé de regrouper et d'envoyer les fiches à une fréquence de une à deux fois par semaine) ;
- Toutes les fiches y compris celles concernant les cas « négatifs » (cas clinique avec test biologique négatif) seront transmises à l'InVS qui pourra ainsi estimer la valeur prédictive positive de la définition clinique.

Au niveau de l'InVS

Les fiches de notification obligatoire seront réceptionnées et suivront les procédures habituelles : enregistrement, validation, saisie, élimination des doublons, ré-anonymisation. Puis les données seront analysées.

Des rapports annuels seront publiés.

9.2.3 Informations collectées

Les informations recueillies par l'intermédiaire de la fiche de notification (Figure 12) permettront à la Ddass de savoir si le signalement correspond à un cas isolé ou si une situation de cas groupés est suspectée. Elles permettront également à l'InVS de classer les cas en fonction des critères cliniques, biologiques et épidémiologiques.

Les données seront recueillies par le médecin traitant au moment de la première visite et complétées ultérieurement, si nécessaire, au niveau de la Ddass.

Données concernant le malade

- Destinées exclusivement au médecin inspecteur de santé publique (Misp) : la première lettre du nom, le prénom, le sexe, la date de naissance pour le calcul du code anonymat.
- Destinées au Misp et à l'InVS : numéro de code, sexe, date de naissance et département de résidence.

La date de naissance et donc l'âge du patient permettra de savoir si le cas aurait pu être évité par la vaccination compte tenu des recommandations du calendrier vaccinal. Ce type d'information peut permettre d'orienter les actions de prévention.

Données concernant la maladie

- Présence de la triade fièvre, éruption et (toux ou coryza ou conjonctivite ou signe de Koplik) correspondant aux critères de notification d'un cas clinique ;
- Caractéristique de l'éruption : existence à l'examen du caractère généralisé et durée de plus de 3 jours ;
- Existence et types de complications (encéphalite, pneumopathie, autre) ;
- En cas d'hospitalisation, date et lieu ;
- Evolution (en cours, guérison, décès).

Ces éléments permettront de valider les critères de définition des cas et de préciser l'épidémiologie de la maladie notamment la répartition saisonnière, les formes cliniques et l'évolution des cas. Le recueil des caractéristiques de l'éruption permettra à l'InVS d'estimer la proportion de cas cliniques qui répondent aux critères de notification du réseau Sentinelles de l'Inserm (U444) et de comparer les données d'incidence en France à

celles d'autres pays européens qui ont inclus ces caractéristiques dans leurs définitions de cas.

Données concernant les examens biologiques demandés en vue de la confirmation du diagnostic (IgM, IgG, PCR, culture)

Date des prélèvements, nature des échantillons et résultats des examens

Données sur l'origine possible de la contamination

- Notion de séjour à l'étranger dans les 7-18 jours avant le début de l'éruption (l'investigation permettra de définir s'il s'agit d'un cas importé) ;
- Notion de contagion dans les 7-18 jours avant le début de l'éruption (l'investigation permettra de rechercher le cas index en situation de cas groupés) ;
- Existence d'autres cas dans l'entourage (l'investigation déterminera s'il s'agit de cas groupés).

Données sur les antécédents de vaccination

- Statut vaccinal : vacciné, non vacciné, statut inconnu ;
- Source de l'information : carnet de santé (ou autre document), anamnèse ;
- Nombre de doses reçues chez les vaccinés et date de la dernière dose.

Ces données permettront de suivre la proportion de cas chez les vaccinés qui, si la couverture vaccinale est connue, permet d'estimer l'efficacité vaccinale.

La date d'administration de la dernière dose est importante pour comprendre la survenue de rougeole chez des sujets récemment vaccinés : la vaccination a pu être faite en phase d'incubation de la maladie ; il pourrait s'agir aussi d'une réaction post-vaccinale.

9.2.4 Classification des cas

Les définitions de cas

Elles correspondent aux critères de déclaration.

Les cas déclarés sur des critères initiaux cliniques sont classés de la façon suivante (figure 11) :

- **cas clinique** : cas répondant à la définition d'un cas clinique pour lequel il n'y a pas d'analyse biologique (ou bien résultat négatif d'un prélèvement fait en dehors des délais) et pas de lien épidémiologique avec un cas confirmé ;
- **cas confirmé** : cas confirmé au laboratoire ou lié épidémiologiquement à un cas confirmé ;

- **cas exclu** : cas clinique pour lequel les résultats biologiques sont négatifs pour la rougeole alors que les prélèvements ont été effectués dans les délais recommandés².

Si les informations recueillies sur la fiche de notification obligatoire montrent qu'un cas clinique présente un lien épidémiologique avec un autre cas de rougeole, l'InVS recherchera auprès du Misp de la Ddass (qui pourra le cas échéant contacter le médecin traitant) le caractère confirmé ou non de ce dernier avant de classer le cas clinique en cas confirmé.

Classification épidémiologique des cas

En fonction de l'origine de la contamination :

- **cas importé** : cas confirmé avec notion de séjour à l'étranger dans les 7 à 18 jours précédant l'éruption et sans que la maladie puisse être rattachée à une transmission locale dans le territoire ;
- **cas lié à une importation** : cas qui ne répond pas à la définition d'un cas importé mais qui a été en contact avec un cas importé ou qui appartient à une chaîne de transmission contenant un cas importé pour lequel le virus possède un génotype qui ne circulait pas en France ;
- **cas autochtone** : cas ne répondant ni à la définition d'un cas importé, ni à celle d'un cas lié à une importation.

En fonction du statut vaccinal et de l'éligibilité pour la vaccination :

- **cas correctement vacciné** (selon les recommandations du calendrier vaccinal) : échec vaccinal ;
- **cas évitable par la vaccination** : cas non ou incomplètement vacciné qui était éligible (selon les recommandations du calendrier vaccinal) pour la vaccination au moment de la contamination ;
- **cas non évitable par la vaccination** : cas non ou incomplètement vacciné qui n'était pas éligible (selon les recommandations du calendrier vaccinal) pour la vaccination au moment de la contamination.

² 3 à 28 jours après le début de l'éruption pour la détection des IgM dans le sérum ou la salive ; les premiers 5-7 jours suivant l'apparition de l'éruption pour l'isolement du virus sur prélèvement naso-pharyngé, urinaire ou de salive ; les 5 premiers jours suivant l'apparition de l'éruption pour la détection de l'ARN viral dans le sang, la salive ou sur un prélèvement de gorge.

9.3 Renforcement de la surveillance par la confirmation biologique systématique des cas cliniques

Dans le nouveau dispositif de surveillance, la recherche d'une confirmation biologique doit être réalisée devant chaque cas clinique de rougeole, par un test diagnostique en laboratoire. Une proportion > 80% de cas testés biologiquement (cas pour lesquels un prélèvement a été fait et pour lesquels les résultats de laboratoires sont connus) parmi les cas cliniques devra être progressivement atteinte.

La sérologie est la méthode de confirmation biologique de référence (voir annexe 2 chapitre 1.1.1). Une prise en charge par l'Assurance Maladie à 100% de la sérologie pour recherche d'IgM contre la rougeole devrait être assurée devant toute suspicion clinique de rougeole.

L'accès à des techniques de prélèvement et de diagnostic alternatives à la sérologie (IgM et PCR sur prélèvements de salive ou de sang séché) sera proposé notamment au secteur libéral où le prélèvement sanguin peut paraître trop invasif, dans certaines situations (enfants, cas groupés).

9.3.1 Laboratoires impliqués dans le diagnostic biologique de la rougeole

- les laboratoires d'analyses biologiques et médicales (LABM) qui font les prélèvements en ville et les adressent pour une sérologie rougeole à des laboratoires spécialisés ;
- les laboratoires spécialisés qui pratiquent en routine le dosage des IgG et IgM spécifiques de la rougeole et/ou la recherche virale ;
- le Centre national de référence (CNR) de la rougeole réalisant le diagnostic sérologique et virologique (culture et détection du virus par RT-PCR) et le typage génétique du virus.

Le test de détection d'IgM spécifiques dans la salive, par immunocapture Elisa, sera mis en place au niveau du CNR et son utilisation sera rendue opérationnelle dès le lancement du nouveau système de surveillance de la rougeole.

9.3.2 Modalités de confirmation biologique

Deux cas de figure sont envisagés : celui où le cas de rougeole est vu à l'hôpital (cas vus en consultation, vus par les services d'urgences ou hospitalisés ...) et celui où il est vu en dehors du secteur hospitalier, par des médecins libéraux (généralistes, pédiatres...) ou des médecins de PMI.

Cas vus en milieu hospitalier

La proximité d'un laboratoire rend la recherche d'IgG et d'IgM spécifiques dans le sérum très appropriée pour les cas hospitalisés ou vus aux urgences ou en consultation.

La culture n'est pas recommandée en tant que méthode de diagnostic de routine mais est utile et souhaitable pour l'épidémiologie moléculaire.

Des prélèvements (urines, gorge, salive) seront adressés au CNR pour isolement du virus et analyse génétique, notamment dans un contexte de cas groupés ou d'épidémie.

Cas vus en dehors de l'hôpital

Devant un cas suspect de rougeole, une confirmation sérologique sera recommandée. Les médecins libéraux pourront également demander la recherche des IgM anti-rougeoleuses salivaires.

Dispositif spécifique pour la confirmation par IgM salivaires

Avec quoi ?

Des kits de prélèvements salivaires (un kit = écouvillon, tube, container de transport, enveloppe pré-affranchie à l'adresse du CNR et fiche de renseignements) seront mis à disposition des médecins afin de réaliser au cabinet un prélèvement de salive,

Qui procure les kits ?

Ces kits seront pré-positionnés au niveau des Ddass. L'InVS assurera la gestion des stocks en tenant compte de la survenue éventuelle d'épidémies dans un ou plusieurs départements.

Pour qui ?

Devant un cas, un médecin aura la possibilité de demander des kits au Misp par téléphone, fax ou par l'intermédiaire de la fiche de notification obligatoire. Il sera alors conseillé au médecin de prescrire une sérologie rougeole s'il ne prévoit pas de revoir ce premier cas.

Dans le cadre d'une investigation de cas groupés (voir chapitre 11.2), les Ddass pourront proposer ces kits aux médecins libéraux susceptibles de voir des cas dans la zone géographique concernée.

Quel transport ?

- Aucun milieu de transport n'est nécessaire.
- Le prélèvement d'un cas de rougeole pouvant être classé dans la catégorie de risque infectieux n°2, le conditionnement du prélèvement avant expédition répondra aux critères de réglementation pour le transport de produits biologiques par la route (ADR) et par voie aérienne (IATA).
- Les prélèvements seront acheminés par voie postale au laboratoire associé du CNR.

Au laboratoire, quelle technique ?

Dès réception de l'échantillon, la recherche d'IgM spécifiques de la rougeole sera effectuée. Elle est couplée dans certains cas (par exemple si le prélèvement a été effectué précocement après le début de l'éruption) à une recherche de l'ARN viral par PCR.

En cas de PCR positive, les produits d'amplification génomique permettront de séquencer les gènes amplifiés et d'identifier l'origine des souches virales.

La réalisation systématique sur un nombre suffisant d'échantillons de salive, à la fois d'une PCR et d'une recherche d'IgM spécifiques, permettra d'évaluer l'intérêt respectif de ces techniques alternatives pour la surveillance de la rougeole.

De plus, dans le futur, une évaluation par le CNR de la procédure de diagnostic de la rougeole à partir de sang prélevé sur papier buvard (prélèvement capillaire), pourrait conduire à proposer cette technique de prélèvement aux médecins.

Comment récupérer les résultats ?

Les résultats des tests qui seraient effectués au niveau du CNR seront envoyés directement aux médecins prescripteurs.

Dispositif pour l'isolement du virus et le typage génétique des souches

Le virus de la rougeole, virus à ARN, se dégrade rapidement lorsqu'il est conservé dans de mauvaises conditions ou lorsqu'on le congèle et décongèle à plusieurs reprises. C'est pourquoi, il est indispensable de mettre en place un circuit qui favorisera l'envoi direct d'échantillons au CNR afin de favoriser l'isolement des virus et de réaliser des analyses phylogénétiques.

Les hôpitaux sont les lieux privilégiés pour recueillir les échantillons. Un lien institutionnel entre les laboratoires hospitaliers et le CNR devra ainsi s'établir ou se renforcer.

La collecte d'échantillons destinés au typage génétique est nécessaire pour des cas sporadiques, en situation de cas groupés ou au cours d'épidémies (environ 10 cas par chaîne de transmission). Dans ce dernier cas, les prélèvements devront être effectués y compris sur des cas vus en dehors de l'hôpital.

Les résultats des typages génétiques seront envoyés directement aux médecins prescripteurs et à l'InVS qui transmettra aux Ddass et Cire concernées.

9.4 Mise en place d'un réseau de laboratoires impliqués dans le diagnostic de la rougeole

- Le Centre national de référence (CNR) de la rougeole ;
- Les laboratoires hospitaliers et privés qui pratiquent la sérologie (IgG et IgM) de la rougeole et/ou la recherche virale (culture, PCR). Il existe en France une trentaine de laboratoires spécialisés pour la sérologie rougeole (IgG et IgM), hospitaliers ou privés. La participation des biologistes reposera sur le volontariat. Ces laboratoires spécialisés, reçoivent des prélèvements de l'ensemble des laboratoires d'analyses biomédicales ou de laboratoires hospitaliers.

L'objectif de ce réseau sera de suivre de manière quasi-exhaustive les cas de rougeole confirmés biologiquement et de compléter la surveillance dans le cadre de la déclaration obligatoire (cas confirmés qui n'auraient pas été notifiés à la Ddass). Ce réseau pourra également, dans un contexte épidémique, aider à l'investigation en identifiant des cas confirmés directement à partir des laboratoires.

Ce système ne constituera pas un dispositif d'alerte, celui-ci reposant sur la procédure de signalement de la déclaration obligatoire.

Les responsables de laboratoires doivent également faire parvenir à l'InVS les données concernant les diagnostics positifs de rougeole. Des cas confirmés non antérieurement déclarés pourront ainsi être identifiés et viendront compléter la base de DO.

Un minimum d'informations individuelles sera transmis afin de pouvoir créer un code anonymat avec l'application informatique utilisée pour la DO pour être en mesure de confronter les données transmises par le réseau de laboratoires avec les données de DO. Ces informations complémentaires seront transmises aux Ddass.

Les résultats de culture et de typage des souches virales seront transmis par le CNR à l'InVS qui fera suivre l'information aux Ddass.

9.5 Evaluation de la surveillance

Un certain nombre d'indicateurs sont recommandés par l'OMS pour la surveillance de la rougeole et serviront à évaluer le nouveau système.

Ces indicateurs permettent le suivi du plan et sont décrits dans le chapitre échéancier.

Domaine d'action n°2 : Améliorer la surveillance de la rougeole dans une perspective d'élimination

- Mesure n°8 : Déclaration obligatoire de la rougeole (signalement/notification)
- Mesure n°9 : Incitation à la confirmation biologique systématique des cas cliniques
- Mesure n°10 : Mise à disposition de techniques de diagnostic alternatives à la sérologie
- Mesure n°11 : Mise en place d'un réseau de laboratoires impliqués dans le diagnostic de la rougeole

Budget nécessaire estimé pour la mise en place de ces mesures

237 000 euros par année et 168 000 euros pour la mise en place, la première année soit un total de 1.6 millions d'euros.

Figure 10 - Procédure de notification des maladies à déclaration obligatoire hors VIH VHB et tétanos

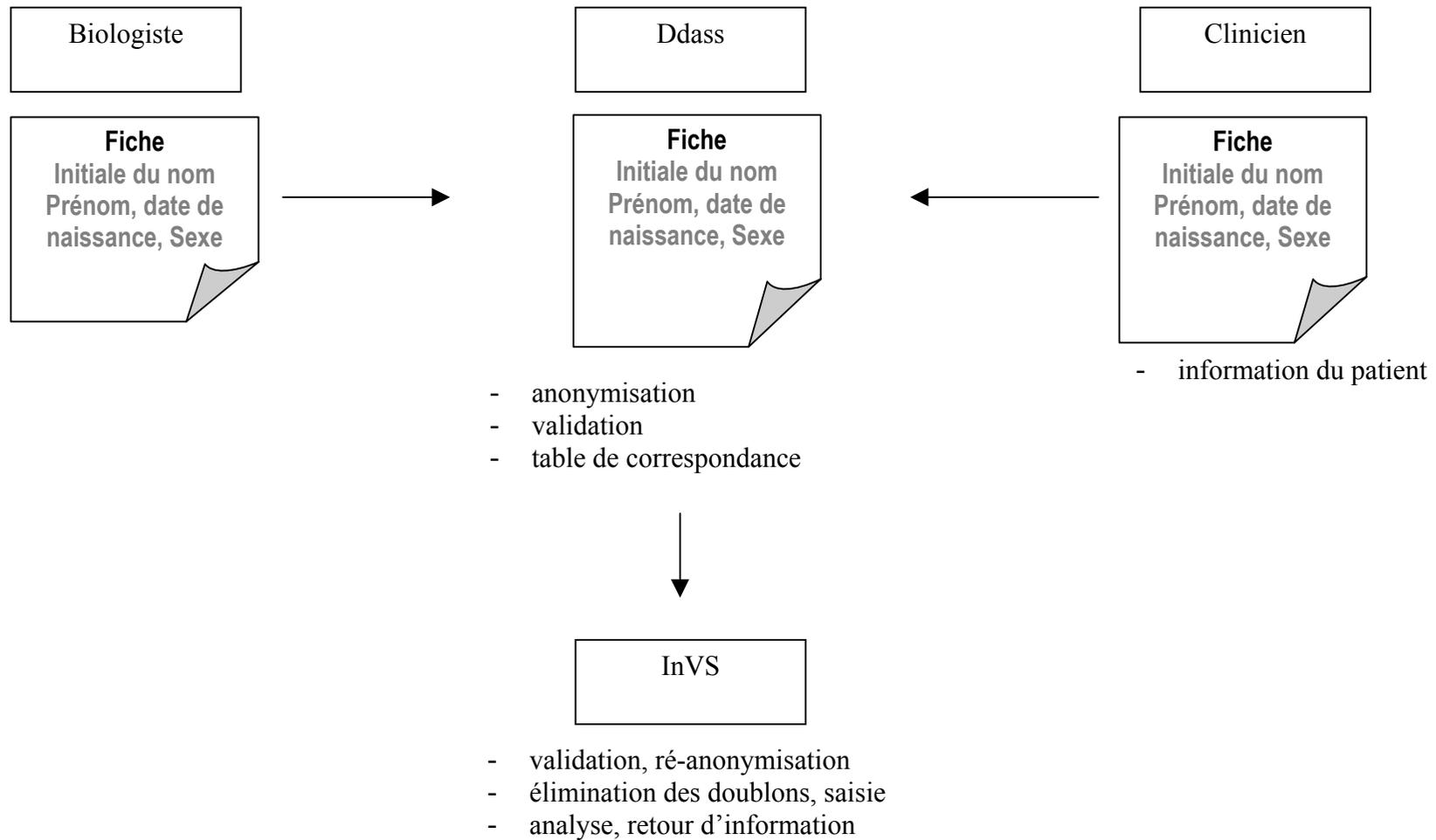
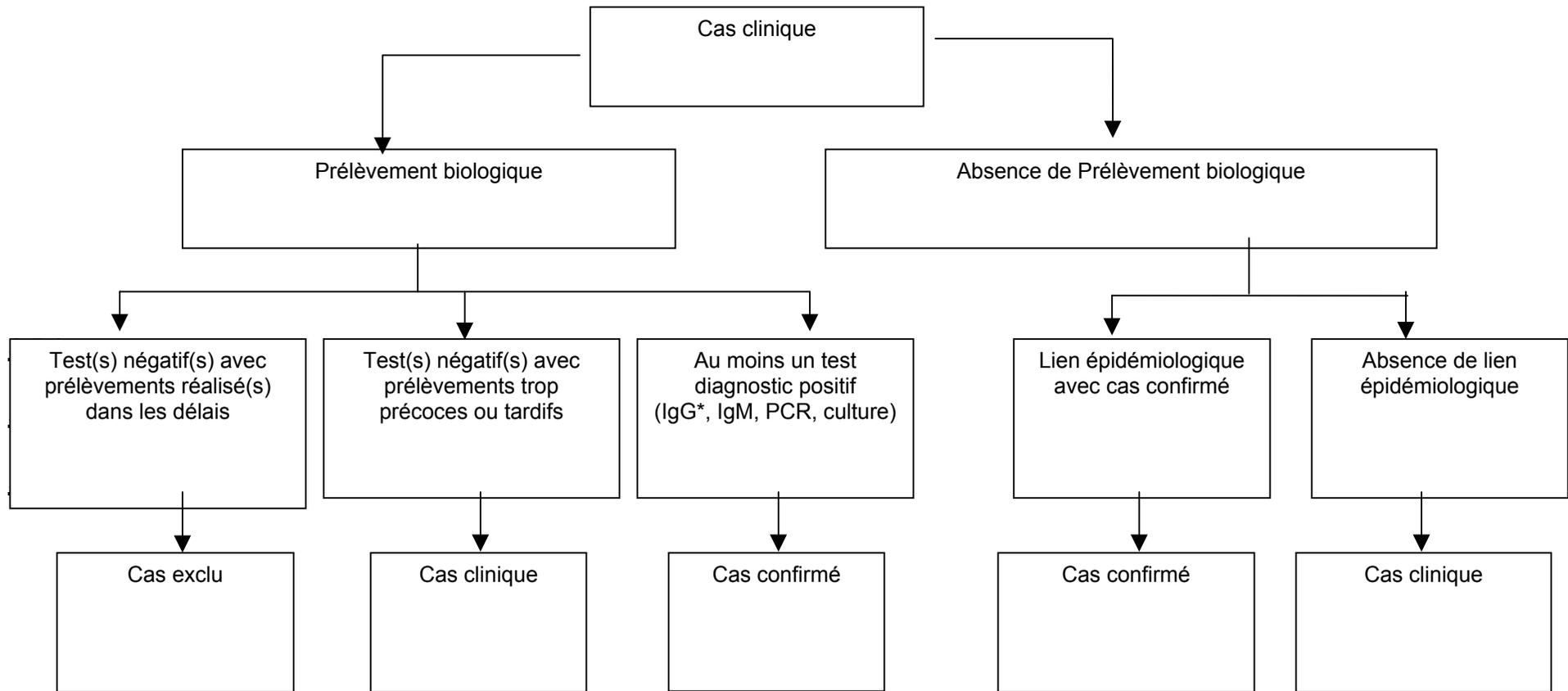


Figure 11 - Classification des cas de rougeole en fonction des investigations biologiques et épidémiologiques réalisées



* Séroconversion ou élévation significative des titres

Pour la classification des cas, les délais pris en compte pour la détection d'IgM spécifiques à partir de prélèvements sanguins ou salivaires iront de 3 à 28 jours après le début de l'éruption et les délais pris en compte pour la détection du virus par RT-PCR sur prélèvements salivaires iront de 0 et 5 jours après le début de l'éruption.

Figure 12 - Fiche de DO

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : Hôpital/service : Adresse : Téléphone : Télécopie : Signature:	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : Hôpital/service: Adresse: Téléphone: Télécopie:	Rougeole
		Important : Tout cas de rougeole, clinique ou confirmé, doit être signalé immédiatement au moyen de cette fiche ou par tout moyen approprié (téléphone, télécopie,...) sans attendre les résultats biologiques. Cette maladie visant à être éliminée en France, toute forme clinique doit dans la mesure du possible bénéficier d'un test biologique qui seul permettra d'affirmer le diagnostic.

Initiale du nom : Prénom : Sexe : M F Date de naissance (jj/mm/aaaa) :

Code d'anonymat: **Date de la notification :**

(Sera établi par la Ddass)

Code d'anonymat : **Date de la notification :**

(Sera établi par la Ddass)

Sexe : M F Date de naissance : Code postal du domicile du patient :

Signes Cliniques

Date du début de l'éruption : Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$: oui non

Exanthème maculo-papuleux : oui non

Généralisé : oui non

durée de 3 jours ou plus : oui non ne sait pas

Toux : oui non

Coryza : oui non

Conjonctivite : oui non

Présence du signe de Koplik : oui non

Rougeole
Critères de notification
Cas clinique : fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ associée à une éruption maculo-papuleuse et à au moins un des signes suivants : conjonctivite, coryza, toux, signe de Koplik Cas confirmé : cas confirmé biologiquement (détection d'IgM spécifiques * dans la salive ou le sérum et/ou séroconversion ou élévation de quatre fois au moins du titre des IgG* et/ou PCR positive et/ou culture positive) ou cas clinique présentant un lien épidémiologique avec un cas confirmé * en l'absence de vaccination récente

Hospitalisation : oui non si oui, date d'hospitalisation : Lieu de l'hospitalisation :

Complications : oui non si oui : Encéphalite Pneumopathie Autres (préciser) :

Evolution (à la date de la notification) : Encore malade Guéri Décès Si décès, date :

Confirmation du diagnostic

Confirmation biologique demandée oui non

Si oui,

Recherche d'IgM salivaires : Positif Négatif En cours Date du prélèvement :

Recherche d'IgM sériques : Positif Négatif En cours Date du prélèvement :

Séroconversion, ascension des IgG : Positif Négatif En cours Date du dernier prélèvement :

PCR : Spécimen : Positif Négatif En cours Date du prélèvement :

Isolement du virus : Spécimen : Positif Négatif En cours Date du prélèvement :

Origine possible de la contamination

Séjour à l'étranger dans les 7-18 jours avant le début de l'éruption : oui non ne sait pas

Si oui, Préciser le pays :

Contact avec un cas de rougeole 7-18 jours avant le début de l'éruption : oui non ne sait pas

Si oui, Lieu : Famille Lieu de garde Ecole Autres, préciser :

Autres cas dans l'entourage : oui non ne sait pas

Si oui, Lieu : Famille Lieu de garde Ecole Autres, préciser :

Antécédents vaccinaux

Le sujet est-il vacciné contre la rougeole ? oui non statut vaccinal inconnu

Si oui, avec 1 dose avec 2 doses Date de la dernière dose :

Informations recueillies d'après : Interrogatoire Carnet de santé ou de vaccination/dossier médical

Souhaitez-vous recevoir des kits pour prélèvements et envois d'échantillons de salive au CNR (recherche d'IgM / PCR) ? oui non

Si oui, combien

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : Hôpital/service : Adresse : Téléphone : Signature	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : Hôpital/service : Adresse : Téléphone :	Ddass (signature et tampon)
--	---	------------------------------------

Maladie à déclaration obligatoire (Art L3113-1, R3113-1 à R3113-4, D3113-6 et D3113-7 du Code de la santé publique)

Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de Veille Sanitaire

10 Evolution de la mesure de la couverture vaccinale (mesure 12)

Une amélioration de la transmission des données des certificats du 24^{ème} mois à la DREES est prévue.

Les informations concernant la deuxième dose doivent être introduites parmi les informations recueillies dans les certificats du 24^{ème} mois.

Une nouvelle enquête séroépidémiologique est prévue en 2006.

Domaine d'action n°3 : Evolution de la mesure de la couverture vaccinale

Mesure n°12 : Améliorer la connaissance de l'évolution du niveau de couverture vaccinale et d'immunisation de la population dans les différentes tranches d'âge correspondant aux recommandations vaccinales

11 Eviter la diffusion de la rougeole - Conduite à tenir autour d'un cas et recommandations devant des cas groupés (mesures 13 et 14)

11.1 Conduite à tenir autour d'un cas

11.1.1 Signalement et notification au Misp de la Ddass

Seule la déclaration obligatoire des cas de rougeole permettra d'identifier les foyers résiduels de transmission, de les investiguer et de proposer les mesures de contrôle, essentiellement vaccinales. L'investigation permettra de mesurer l'importance de la transmission, son impact en terme de morbidité voire de mortalité, et d'identifier les raisons de la survenue des cas (le plus souvent en rapport avec une poche de population dont la couverture vaccinale est insuffisante). Les modalités de signalement et de notification ont été décrites au chapitre 9.2.1.

11.1.2 Investigation biologique

Afin que tout cas répondant à la définition d'un cas clinique puisse être confirmé ou exclu, l'investigation biologique, notamment par une sérologie ou la détection d'IgM salivaires, est fortement recommandée. Des kits de prélèvements salivaires seront pré-positionnés au niveau des Ddass et permettront aux médecins de réaliser au cabinet, un prélèvement de salive (voir annexe 2 chapitre 1.1.1). Les médecins pourront demander ces kits au Misp à la Ddass, par téléphone, fax, courrier ou par l'intermédiaire des fiches de notification obligatoire. Néanmoins, ces kits ne leurs seront utiles qu'après un premier cas suspect.

Pour les DOM-TOM, compte tenu que seul le CNR, dans un premier temps, aura la capacité de réaliser les techniques diagnostiques alternatives (IgM salivaires, RT-PCR), rendant les délais d'acheminements des prélèvements long pouvant altérer les échantillons, la sérologie devra être privilégiée.

11.1.3 Mesures de protection autour du cas

- Eviction des collectivités jusqu'à 5 jours après le début de l'éruption.
- En cas d'hospitalisation, les soignants mettront en place des mesures d'isolement respiratoire durant une phase catarrhale suspecte de rougeole et jusqu'à 5 jours après le début de l'éruption.

11.1.4 Mesures concernant l'entourage d'un cas (sujets contacts)

Parmi les personnes ayant été en contact avec le malade pendant la période infectieuse, c'est à dire depuis la veille de l'apparition de la fièvre jusqu'à 5 jours après le début de l'éruption, seront pris en compte :

- **Les contacts proches :**
 - > **entourage familial (personnes de la famille vivant sous le même toit)**
 - > **pour les enfants gardés par une assistante maternelle, personnes exposées au domicile de garde de l'enfant**
- **Les contacts en collectivité : toute personne, enfant ou adulte, ayant partagé la même collectivité, notamment :**
 - > **crèche et halte garderie : enfants et adultes de la même section**
 - > **écoles, collège, lycée, internat, lieu de travail... : personnes ayant partagé les mêmes locaux**

Stratégie générale

Deux situations peuvent se présenter :

1/ le cas index est un cas clinique (parce qu'il n'y a pas eu d'investigation biologique, que la confirmation biologique est en cours ou que les prélèvements sont négatifs mais ont été effectués trop précocement ou trop tardivement). Dans cette situation, la recherche d'autres cas dans l'entourage se fera uniquement parmi les contacts proches et en crèche ou halte garderie. Seuls ces sujets contacts feront l'objet de mesures.

2/ le cas index est un cas confirmé. Dans cette situation, la recherche de cas s'étendra aux contacts en collectivité et les mesures seront appliquées aux contacts proches et en collectivité.

Recherche d'autres cas dans l'entourage

Rôle des intervenants

Rôle du médecin déclarant

Le médecin de ville ou le médecin hospitalier, en liaison avec Misp de la Ddass, est chargé d'identifier les contacts proches.

L'interrogatoire du patient (ou des parents s'il s'agit d'un enfant) recherchera d'une part la notion d'un contage (contact avec un cas de rougeole confirmé dans les 7 à 18 jours avant le début de l'éruption) pour identifier une source de contamination et d'autre part tout autre cas clinique dans l'entourage du cas. Le médecin déclarant indiquera sur la fiche de notification obligatoire si l'interrogatoire retrouve d'autres cas dans l'entourage.

Rôle de la Ddass

Lorsque le cas index est confirmé, le Misp de la Ddass est chargé, en liaison avec les services concernés (Service de promotion de la santé en faveur des élèves, Conseil Général...), d'identifier les contacts extra familiaux en particulier dans la collectivité fréquentée par le cas.

Les examens biologiques sont inutiles pour les contacts asymptomatiques.

Mesures préventives pour les sujets contacts

Il convient d'insister sur l'importance de la confirmation biologique rapide des cas de rougeole afin de mieux cibler les mesures préventives.

1/ Mise à jour du calendrier vaccinal des sujets contacts

1) Vérifier systématiquement que tous les sujets contacts proches (et en collectivité si le cas est confirmé) sont vaccinés contre la rougeole selon les recommandations et notamment dans les tranches d'âge comportant le plus de sujets potentiellement réceptifs à la rougeole.

Cette vaccination doit être documentée sur le carnet de santé ou le carnet de vaccination, quand ils existent.

- Pour les contacts proches, le médecin déclarant procédera à cette vérification.

- Pour les contacts en collectivité, la vérification du statut vaccinal sera effectuée par les médecins des services de santé concernés (médecins de PMI, médecins de crèches, médecins de l'éducation nationale, médecins du travail).

2) Vacciner ces sujets, si nécessaire.

- Pour mettre à jour leur calendrier vaccinal

- En l'absence de preuve d'une vaccination antérieure, on considèrera le sujet comme non immunisé sachant que le risque d'effets secondaires après vaccination est d'autant plus faible que le sujet a été préalablement vacciné.

❖ Enfants âgés de 1 à 13 ans : rattrapage pour atteindre deux doses de vaccin trivalent ;

❖ Personnes âgées de 14 à 25 ans : rattrapage pour atteindre une dose de vaccin trivalent.

- Le rattrapage vaccinal, tel que préconisé ci-dessus, réalisé dans les 72 heures qui suivent le contact avec un cas peut éviter la survenue de la maladie chez le vacciné.

❖ Pour les nourrissons de moins de 1 an, compte tenu de la gravité de la rougeole dans cette tranche d'âge, il est recommandé d'administrer une dose de vaccin, dès l'âge de 6 mois, et dans les 72 heures qui suivent un contact avec un cas clinique, confirmé ou non :

- avec un vaccin monovalent entre 6 et 8 mois (le sujet recevra par la suite deux doses de vaccin trivalent suivant les recommandations du calendrier vaccinal)

- avec un vaccin trivalent entre 9 et 11 mois (la deuxième dose sera administrée entre 12 et 15 mois).

2/ Rôle des Immunoglobulines polyvalentes (si cas confirmé)

Des Immunoglobulines (IG) polyvalentes utilisées en post-exposition après contage avec un cas confirmé peuvent être efficaces si elles sont administrées au cours des 6 jours qui suivent le contage.

Leur administration se fait par voie intraveineuse et nécessite une courte hospitalisation (hôpital de jour). La dose de 100 à 400 mg/kg est suffisante pour apporter une protection [Strebel PM. 2004].

Les indications sont :

- la femme enceinte non vaccinée et sans antécédents de rougeole,
- le sujet immunodéprimé,
- les enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole,
- les enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en post-exposition.

Toute personne ayant reçu des IG pour une exposition à la rougeole doit être vaccinée dans un second temps avec le vaccin trivalent, selon les recommandations du calendrier vaccinal. Un délai d'au moins 3 mois après l'administration des IG sera respecté.

3/ Eviction

L'éviction des malades est recommandée jusqu'à 5 jours après le début de l'éruption.

11.2 Recommandations devant des cas groupés

Lorsqu'un Misp d'une Ddass a connaissance de cas groupés de rougeole dans une zone géographique donnée (commune par exemple) ou dans une collectivité, il doit organiser, au plus vite, une investigation, afin de confirmer l'épisode et d'y apporter une réponse. Une assistance méthodologique pourra être demandée à la Cellule interrégionale d'épidémiologie (Cire) ou à l'unité des Maladies à prévention vaccinale de l'InVS.

11.2.1 Investigation

Confirmation de l'épisode

Compte tenu de la situation épidémiologique actuelle en France, la situation de cas groupés qui déclenchera une investigation peut être considérée comme la survenue de :

3 cas ou plus de rougeole (avec ou sans lien épidémiologique) parmi lesquels un cas au moins a été confirmé biologiquement, dans une même zone géographique (commune, arrondissement, département), sur une période de temps limitée (quelques jours voire quelques semaines).

En dehors de ces critères, la décision de démarrer une investigation pourra se prendre au cas par cas selon le contexte et la situation observée.

Recherche active des cas

Quand une épidémie est suspectée, une recherche active des cas doit être mise en place dans le(s) département(s) concerné(s) avec collecte des données démographiques, cliniques, du statut vaccinal et des données biologiques pour chaque cas.

Les médecins libéraux (généralistes, pédiatres), les hôpitaux (services d'urgence, pédiatres et infectiologues), les médecins de PMI, les médecins de l'éducation nationale, les médecins du travail et les laboratoires d'immunologie et de virologie doivent être contactés par un personnel de la Ddass ou une personne de la CIRE. Il leur sera demandé de signaler à la Ddass tous les cas

qui répondent à la définition d'un cas clinique ou à celle d'un cas confirmé. Les mesures préventives autour des cas seront également rappelées.

Si les cas groupés surviennent en collectivité, la Ddass doit alerter le responsable de l'établissement ainsi que les services médicaux qui y travaillent (médecins de l'éducation nationale, de crèches..).

Les Ddass pourront également, dans ce cadre, faire parvenir aux médecins libéraux exerçant dans la zone géographique concernée des kits de prélèvements de salive pour la confirmation des cas cliniques par recherche d'IgM et/ou PCR.

En situation de cas groupés, il est nécessaire qu'au moins les 5-10 premiers cas subissent un prélèvement à visée diagnostique, sachant que l'investigation épidémiologique établira les liens entre les cas d'une même chaîne de transmission.

La collecte de spécimens destinés au CNR pour typage génétique est nécessaire à la fois pour des cas sporadiques et en situation de cas groupés ou de flambées épidémiques (environ 5-10 cas par chaîne de transmission).

Les fiches de notification obligatoire pourront être utilisées comme support de recueil d'information.

Informations à recueillir

- Nombre de cas cliniques, nombre de cas testés biologiquement, nombre de cas confirmés par le laboratoire et nombre de cas ayant un lien avec un cas confirmé,
- dates de début des symptômes des cas,
- lieux de résidence des cas (département, commune, arrondissement...), collectivités fréquentées,
- âge et statut vaccinal des cas (nombre de doses de vaccin anti-rougeoleux reçues),
- nombre d'hospitalisations, de rougeoles compliquées (et types de complications) et de décès,
- origine de la contamination du cas index et s'il s'agit d'une infection importée, pays où l'infection a pu être contractée,
- descriptif de la collectivité le cas échéant : nombre et âge des personnes accueillies dans cette collectivité, terrain (par exemple collectivité d'enfants malades), couverture vaccinale vis-à-vis de la rougeole à 1 et 2 doses,

- suivi actif des personnes qui se sont absentes de la collectivité dans les 3 semaines qui ont précédé l'éruption du cas index si l'épisode est survenu dans une collectivité,
- génotype du virus circulant.

Analyse des données

Cette analyse sera réalisée par la CIRE ou la Ddass.

A partir des résultats de la recherche individuelle des cas, la population affectée par l'épisode doit être décrite en termes de personnes (caractéristiques des cas), lieu (département, localité, collectivité..) et temps (date de début et fin des signes cliniques).

Seront réalisés, dans des délais compatibles avec l'urgence de la situation, une courbe épidémique, un descriptif du nombre de cas (cas cliniques, cas investigués biologiquement, cas confirmés par le laboratoire et cas ayant un lien avec un cas confirmé), des taux d'attaque par tranches d'âges, une carte géographique sur laquelle seront indiqués les lieux de résidence (ou lieu de contamination suspectée) et le nombre de cas ayant reçus 0, 1 ou 2 doses (à comparer, si elle est connue, à la couverture vaccinale de la population de la zone).

L'analyse doit être faite localement et rapidement pour déterminer les populations à risque (enfant d'âge préscolaire non vaccinés, étudiants...) et identifier des chaînes de transmission (crèche, école ...).

Retour d'information

Un retour d'information sur la situation épidémique doit être faite aux professionnels de santé de la zone géographique concernée, dans les meilleurs délais.

11.2.2 Mesures de contrôle générales

Les principales mesures de contrôle visent à atteindre rapidement des niveaux d'immunité élevés dans les populations dans lesquelles surviennent les cas groupés.

Ces principales mesures sont les mêmes que celles décrites autour d'un cas confirmé : identification des sujets contacts proches et en collectivité autour des cas, mise à jour des vaccinations, et éviction des collectivités.

Vaccination post-exposition

Considérant qu'en situation épidémique la plupart des cas confirmés le seront épidémiologiquement (et qu'il n'y a donc pas le délai d'obtention des résultats de laboratoire) et que la valeur prédictive positive de la clinique augmente, la vaccination post-exposition pourra être proposée, dans les 3 jours qui suivent le contagement présumé.

- **Pour les enfants de 6 à 11 mois** non protégés contre la rougeole, vacciner quel que soit le mode de garde de l'enfant selon les recommandations décrites plus haut (vaccin monovalent entre 6 et 8 mois, vaccin trivalent entre 9 et 11 mois).

- **Pour les enfants âgés de 1 à 13 ans**, effectuer un rattrapage pour atteindre deux doses suivant les recommandations du calendrier vaccinal.

- **Pour les 14-25 ans**, une à deux doses de vaccin sont recommandées. L'intérêt de la deuxième injection doit être évalué par le médecin traitant en fonction de la situation épidémiologique (informations obtenues auprès de la Ddass ou de la Cire). Une seconde injection sera effectuée si le risque de contagement persiste. Si ce risque a disparu, il devient inutile de faire la deuxième dose. Si deux injections doivent être pratiquées, l'intervalle de 1 mois entre les deux doses doit être respecté. Ne pas oublier de prendre les précautions nécessaires vis-à-vis d'une éventuelle grossesse.

- **Pour les adultes âgés de 26 à 40 ans** non vaccinés, en l'absence d'une preuve de l'immunité anti-rougeoleuse, administrer une dose de vaccin trivalent sans oublier de prendre les précautions nécessaires vis-à-vis d'une éventuelle grossesse.

11.2.3 Information de la population

Outre l'information diffusée aux personnels de santé (médecins généralistes, pédiatres libéraux et cliniciens hospitaliers), la population de la zone à risque doit être informée, par des communiqués de presse, de l'existence d'un foyer de cas groupés de rougeole et être encouragée à compléter la vaccination contre la rougeole des enfants, des adolescents et des jeunes adultes. La possibilité d'échecs de la vaccination post-exposition devra être mentionnée.

11.2.4 Mesures spécifiques de contrôle

Cas groupés survenant en crèche

Lorsque des cas groupés surviennent dans une collectivité accueillant des enfants de moins de 12 mois, il faudra :

- Effectuer la mise à jour du calendrier vaccinal des enfants à partir de l'âge de 9 mois dans l'ensemble de l'établissement. ;
- Vacciner en post-exposition les enfants en contact rapproché (même section de crèche) ;

- avec un vaccin monovalent entre 6 et 8 mois (le sujet recevra par la suite deux doses de vaccin trivalent suivant les recommandations du calendrier vaccinal),
- avec un vaccin trivalent entre 9 et 11 mois (la deuxième dose sera administrée entre 12 et 15 mois).
- Pour les injections suivantes, se conformer au calendrier vaccinal ;
- Utiliser les IG si le délai pour une vaccination post-exposition est dépassé, chez les enfants âgés de 6 à 11 mois. Les IG ne sont pas efficaces si elles sont administrées au delà des 6 jours qui suivent le contage ;
- Effectuer le rattrapage vaccinal (ou la vaccination post-exposition suivant le schéma décrit plus haut) des personnels travaillant dans la collectivité.

Cas groupés en milieu scolaire

Si un médecin de l'éducation nationale a connaissance d'un ou plusieurs cas de rougeole dans un établissement dans lequel il travaille, il devra :

- vérifier auprès des médecins traitants l'information et s'assurer que ces derniers ont signalé les cas à la Ddass ;
- Contribuer à l'investigation, en collaboration avec la Ddass, et notamment à l'identification des sujets réceptifs à la rougeole, à la vérification des vaccinations sur le carnet de santé, à la recherche active de cas en contactant les familles des élèves absents et à la récupération des informations auprès des médecins et des parents ;
- Faciliter la diffusion d'une information aux familles quant aux mesures de prévention (mise à jour des vaccinations, vaccination post-exposition) et orienter les sujets contacts vers un centre de santé ou de prévention médicale ou vers leur médecin traitant ;

- S'assurer que les mesures de contrôle et d'éviction recommandées sont appliquées.

Cas hospitalisés et cas groupés en milieu médical

Si un cas de rougeole est hospitalisé dans un service ou si des cas groupés surviennent au sein d'une structure de soins, le médecin du travail et l'équipe opérationnelle d'hygiène de l'établissement devront être informés.

Une vérification du statut vaccinal de tous les personnels doit être effectuée par le médecin du travail. Une mise à jour du calendrier vaccinal (ou une vaccination post-exposition) est recommandée notamment aux professionnels à risque de plus de 25 ans non vaccinés et sans antécédents de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative.

Pour tout cas de rougeole hospitalisé, des mesures d'isolement respiratoire seront prises durant la phase catarrhale et jusqu'à 5 jours après le début de l'éruption.

Les mesures de contrôle générales seront identiques à celles décrites plus haut autour de chaque cas.

L'équipe opérationnelle d'hygiène recherchera d'autres cas parmi les patients hospitalisés et devra identifier les patients à haut risque pour la rougeole.

11.2.5 Rapport d'investigation

Un rapport d'investigation établi par la Ddass sera transmis à l'InVS pour information. Ce rapport décrira les données épidémiologiques recueillies ainsi que les mesures de contrôles mises en œuvre. La caractérisation génotypique de la souche impliquée dans l'épisode épidémique permettra d'établir des liens éventuels avec d'autres phénomènes observés à l'étranger.

Domaine d'action n°4 : Eviter la diffusion de la rougeole - Conduite à tenir autour d'un cas et recommandations devant des cas groupés

Mesure n°13 : Révision de la conduite à tenir autour d'un cas

Mesure n°14 : Révision des recommandations devant des cas groupés

Mesures préventives vaccinales pour les personnes exposées à un cas de rougeole

Autour d'un cas	En situation de cas groupés**, confirmée par la DDASS
Mesures concernant - les contacts proches, en crèche et en halte garderie pour un cas clinique - les contacts proches et en collectivité pour un cas confirmé biologiquement	Mesures concernant les contacts proches et en collectivité
<p>Mise à jour du calendrier vaccinal des sujets contacts potentiellement réceptifs à la rougeole</p> <ul style="list-style-type: none"> → ayant plus de 1 an et nés après 1992 (entre 1 et 13 ans en 2005) : rattrapage pour atteindre deux doses de vaccin trivalent ; → nés entre 1980 et 1991 (de 14 à 25 ans en 2005) : rattrapage pour atteindre une dose de vaccin trivalent *. <p>Le rattrapage vaccinal, tel que préconisé ci-dessus, réalisé dans les 72 heures qui suivent le contact avec un cas peut éviter la survenue de la maladie.</p>	<p>Mise à jour du calendrier vaccinal des sujets contacts potentiellement réceptifs à la rougeole</p> <ul style="list-style-type: none"> → ayant plus de 1 an et nés après 1992 (entre 1 et 13 ans en 2005) : rattrapage pour atteindre deux doses de vaccin trivalent ; → nés entre 1981 et 1991 (de 14 à 25 ans en 2005) : rattrapage pour atteindre une dose de vaccin trivalent *. <p>Le rattrapage vaccinal, tel que préconisé ci-dessus, réalisé dans les 72 heures qui suivent le contact avec un cas peut éviter la survenue de la maladie.</p>
<p><u>Vaccination post-exposition</u> des sujets contacts, dans les 72 heures suivant le contage présumé</p> <p>6 à 11 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> → Avec un vaccin monovalent entre 6 et 8 mois (le sujet recevra par la suite deux doses de vaccin trivalent suivant les recommandations du calendrier vaccinal) → Avec un vaccin trivalent entre 9 et 11 mois (la deuxième dose sera administrée entre 12 et 15 mois) 	<p><u>Vaccination post-exposition</u> des sujets contact, dans les 72 heures suivant le contage présumé</p> <p>6 à 11 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> → Avec un vaccin monovalent entre 6 et 8 mois (le sujet recevra par la suite deux doses de vaccin trivalent suivant les recommandations du calendrier vaccinal) → Avec un vaccin trivalent entre 9 et 11 mois (la deuxième dose sera administrée entre 12 et 15 mois) <p>Nés entre 1980 et 1991 (de 14 à 25 ans en 2005)* :</p> <ul style="list-style-type: none"> → L'intérêt d'une deuxième dose*, fonction du stade et de la prolongation de l'épidémie (informations obtenues auprès de la DDASS ou de la CIRE), doit être évalué par le médecin traitant. Si deux injections doivent être pratiquées, l'intervalle de 1 mois entre les deux doses doit être respecté. <p>Nés entre 1965 et 1979 (de 26 à 40 ans en 2005)*, non vaccinés et sans antécédents de rougeole :</p> <ul style="list-style-type: none"> → Une dose de vaccin trivalent *

* La vaccination antirougeoleuse est déconseillée pendant la grossesse, cependant, une vaccination réalisée accidentellement chez une femme enceinte ne doit pas conduire à un avis d'interruption médicale de grossesse.

** Trois cas ou plus de rougeole (avec ou sans lien épidémiologique) parmi lesquels un cas au moins a été confirmé biologiquement, dans une même zone géographique (commune, arrondissement, département), sur une période de temps limitée (quelques jours voire quelques semaines)

Les mesures vaccinales particulières, non inscrites dans le calendrier vaccinal, apparaissent sur fond grisé.

12 Stratégie de promotion de la vaccination (mesures 15 et 16)

12.1 Objectifs

Améliorer la couverture vaccinale en développant des outils qui tiennent compte des freins connus à la vaccination ainsi que des facteurs qui favorisent l'adhésion de la population à la vaccination.

12.2 Principes généraux

Cette stratégie, permettant une continuité des actions, s'appuiera sur trois projets complémentaires et financés par l'Assurance Maladie, l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) et la Direction Générale de la Santé (DGS).

1/ La communication au moment de l'adoption du plan s'accompagnera d'une communication organisée par la DGS dans le but d'informer les professionnels et le public du contenu et de l'objectif du plan. Les nouvelles mesures préconisées seront présentées ainsi que leur justification dans le contexte français.

2/ L'Assurance Maladie a déjà mis en place un projet de communication d'incitation à la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole destiné à couvrir les années 2004, 2005 et 2006. Cette stratégie de communication pourra, le cas échéant, être adaptée en fonction du travail que met en place l'INPES afin d'assurer une cohérence à l'ensemble.

3/ L'INPES met en place un programme « Maladies infectieuses » qui bénéficiera d'un suivi associant experts et responsables de santé publique. Il s'agit d'un projet de communication et d'information dont l'objectif, pour le grand public, sera d'assurer une meilleure compréhension du phénomène infectieux tel qu'il se présente dans la vie de tous les jours, en fonction des lieux de vie, des âges et des comportements. Ce programme comporte aussi des actions en direction des professionnels de santé, visant essentiellement à mieux les sensibiliser aux problématiques des maladies infectieuses ainsi qu'à rendre plus accessible (par la coordination des données) les informations techniques et scientifiques utiles aux professionnels.

12.3 Description des actions

12.3.1 Communication au moment de l'adoption du plan et présentation/diffusion du plan

Une information dans la presse professionnelle sera organisée au moment de l'adoption du plan.

Elle sera accompagnée d'un document court résumant le plan, ses objectifs et les principales mesures recommandées. Ce document sera envoyé aux médecins généralistes, pédiatres, URML, conseil national de l'ordre des médecins, centres de PMI et services de promotion de la santé en faveur des élèves des inspections académiques.

Un argumentaire répondant aux questions le plus souvent émises et qui remettent en cause l'intérêt de la vaccination a été écrit et validé par les experts du groupe de travail et le Comité technique des vaccinations. Ce document sera envoyé aux praticiens afin qu'ils puissent le donner à leurs patients. Une version simplifiée sera intégrée aux outils de communication grand public de la campagne de l'Assurance Maladie.

Afin de faire une présentation plus précise du plan et de pouvoir expliquer les mesures prises aux professionnels les plus concernés par la mise en œuvre de ce plan, des visites d'experts dans les 26 régions sont prévues. Ces experts bénéficieront d'une formation commune organisée dans le cadre de la stratégie prévue par l'INPES afin d'apporter un message harmonisé. Ils adopteront des outils communs.

Ces déplacements d'experts seront organisés par l'INPES et la DGS en coopération avec une structure locale volontaire : URML, Direction régionale des affaires sanitaires et sociales, Conseil régional, médecine scolaire, association de pédiatres.... Les experts rencontreront ainsi, au cours d'une réunion dans leur région les URML, associations de médecins généralistes et de pédiatres, PMI et services de médecine scolaire, afin de leur présenter le plan.

12.3.2 Plan de communication de l'Assurance Maladie prévu pour les années 2004, 2005 et 2006

L'Assurance Maladie a lancé sa nouvelle campagne d'incitation à la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole en fin d'année 2004.

En préalable à la mise en place de ce plan de communication, une étude a été menée auprès de médecins (généralistes et pédiatres) et de mères de famille.

- Concernant les professionnels, l'enquête montre qu'ils sont très majoritairement favorables à la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Cependant, on voit émerger une très nette demande d'informations et d'argumentaires de la part des médecins généralistes pour répondre aux questionnements des parents concernant le vaccin, les trois maladies, les complications, les contre-indications à la vaccination, l'évolution épidémiologique depuis la mise en place de la vaccination....

Les quelques professionnels critiques vis-à-vis de cette vaccination le sont sur le vaccin lui-même (composition, procédé de fabrication...) et ont des doutes sur son efficacité à long terme et sur ses effets secondaires ; ils avancent également l'argument que la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole étant non obligatoire, elle n'est pas reconnue comme une priorité de santé publique. Enfin, les professionnels de santé ont une image déformée de l'opinion et des croyances des parents sur cette vaccination.

- La partie de l'enquête consacrée aux mères de familles a fait ressortir les éléments suivants : elles sont largement favorables à la vaccination en général, mais en ont une méconnaissance qui implique un manque de référence face au choix.

Le caractère non obligatoire de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est perturbant et la perception des complications des 3 maladies ne correspond pas aux données scientifiques (par exemple, 97% des mères pensent que les oreillons peuvent entraîner des complications graves, alors qu'elles ne sont que 58% à le penser pour la rougeole). Enfin, environ 20% des mères ont des doutes et des interrogations sur cette vaccination.

Les opposantes à cette vaccination, peu nombreuses, ont un discours très construit et argumenté.

Afin de parvenir à une augmentation significative de la couverture vaccinale, la campagne menée par l'Assurance Maladie vise à :

- ébranler la perception de bénignité des 3 maladies en montrant les complications possibles de chacune d'elles,
- vaincre l'attentisme face à la vaccination en montrant l'intérêt de respecter le calendrier vaccinal,
- démontrer l'intérêt collectif de la vaccination.

Cette campagne comporte 2 grands volets : l'un en direction des professionnels de santé et l'autre en direction du grand public.

Les différents documents d'information destinés aux professionnels et au grand public sont élaborés sur la base des résultats de l'étude préalable afin de répondre au mieux aux préoccupations et aux interrogations qui s'en dégagent.

Volet « professionnels de santé et de la petite enfance »

Il a été décidé d'un point de vue stratégique de commencer la communication vers les professionnels, en raison de leur rôle prépondérant dans le processus de passage à l'acte.

Les actions suivantes sont mises en place à partir du dernier trimestre 2004 :

- Conférence de presse de lancement, réunissant des experts autour de l'Assurance Maladie ;
- Diffusion d'un publi-rédactionnel dans 19 titres de la presse professionnelle ;
- Elaboration de cahiers de formation continue diffusés dans la presse professionnelle destinée aux médecins généralistes et aux pharmaciens ;
- Diffusion d'un courrier d'information aux médecins généralistes et pédiatres sur la situation épidémiologique actuelle et sur la campagne d'information ;
- Diffusion d'un kit d'information dans les crèches et centres de Protection Maternelle et Infantile ;
- Présence dans les salons professionnels.

Volet « grand public »

A la suite du travail amorcé auprès des professionnels, la communication sera élargie au grand public, et en particulier aux parents de jeunes enfants.

Les actions suivantes seront mises en place à partir du premier trimestre 2005 :

- Diffusion d'un spot télévisé ;
- Annonces dans la presse parentale ;
- Encartage du calendrier vaccinal dans les coffrets de naissance (action différée jusqu'à la publication du nouveau

- calendrier vaccinal), avec un "zoom" particulier sur la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ;
- Diffusion d'un dépliant d'information et d'argumentation face aux principales réticences (via les professionnels et le réseau de l'Assurance Maladie) ;
- Présence de l'Assurance Maladie dans les salons destinés aux jeunes parents ;
- Mise en place d'un site Internet dédié ;
- Enfin, l'Assurance Maladie poursuit son opération de relance des parents de jeunes enfants qui existe depuis plus de 3 ans : une lettre d'incitation à la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est systématiquement envoyée à tous les parents de France lors du premier et du troisième anniversaire des enfants. Cette opération sera adaptée en fonction des évolutions à venir du calendrier vaccinal.

Parallèlement à ces 2 volets, des actions spécifiques seront mises en place dans les 16 départements ayant la couverture vaccinale la plus faible (soit un seuil inférieur à 82% de couverture vaccinale à 24 mois) :

- Organisation de tables rondes régionales réunissant des professionnels et la presse locale ;
- Diffusion de chroniques radiophoniques destinées aux mères de familles ;
- Envoi d'un courrier spécifique d'information aux parents ;
- Envoi d'un courrier aux médecins généralistes et pédiatres, faisant notamment état de la situation vaccinale locale.

Cette communication pourra éventuellement être adaptée aux orientations prévues par le groupe de travail mis en place par l'INPES (voir ci-après).

12.3.3 Programme de communication sur les maladies infectieuses de l'INPES prévu pour les années 2005 à 2008

Le défi pour l'INPES sera de sensibiliser au risque infectieux (à fort potentiel fantasmagorique dans la conscience collective) sans l'exagérer mais sans non plus la sous-estimer, surtout en vue de probables expositions futures.

L'enjeu sera triple :

- 1) contribuer à la prévention primaire des maladies infectieuses et de leur transmission ;

- 2) assurer une meilleure compréhension des moyens de prévention, mais aussi de leurs limites ;
- 3) favoriser l'adhésion aux prescriptions en cas de situation exceptionnelle.

Dans un premier temps, une grande enquête sur la perception du risque infectieux dans son ensemble sera menée en 2005 auprès du grand public et auprès des médecins libéraux afin de mieux comprendre les connaissances, attitudes et pratiques en matière infectieuse a) du personnel soignant b) du grand public en vue de la mise en place d'une stratégie cohérente.

En parallèle de la réalisation de cette étude, il est prévu de :

- Faire le bilan à partir du recensement des actions en matière d'information et d'éducation menées par le passé par les principales institutions concernées (agences, DGS, CNAMTS, etc.) ;
- Définir une politique éditoriale en matière de maladies infectieuses. ;

- Définir une stratégie pour des actions transversales avec un groupe de travail «maladies infectieuses». Ce groupe de travail réunira l'INPES et les principaux acteurs dans le domaine, à commencer par l'InVS, la DGS, l'Afssaps, l'ANAES, les sociétés savantes, la CNAMTS.... Il aura pour objectif de définir une «culture des maladies infectieuses» en étudiant les modalités, l'intérêt général et la faisabilité d'actions spécifiques en matière d'information et d'éducation dans le champ des maladies infectieuses. Ces actions définies et organisées en concertation avec l'ensemble des experts du domaine permettront d'aboutir notamment à une cohérence, une position commune concernant les prises de position en matière de communication sur les maladies infectieuses. Cette coordination des actions permettra également de rentabiliser l'expertise, d'éviter les redondances, ou les contradictions dans les messages.

12.3.4 Pistes d'action à étudier et à évaluer

- Mise en place d'une politique éditoriale autour de la prévention des maladies infectieuses (guides, mémos, cartes informatisées...);
- Sensibilisation précoce aux maladies infectieuses par le programme scolaire ;
- Sensibilisation aux questions de prévention par la presse professionnelle et

- grand public (par ex. par le biais de rubriques régulières, d'histoires de cas...);
- Développement d'une téléphonie sociale (réponses sur la vaccination, sur le dépistage, sur l'hygiène ; pouvant se tenir prêt pour une situation d'urgence...);
- Développement d'outils Internet ;
- Initiation d'événementiels (par exemple, « semaine de la vaccination et des maladies transmissibles», «conférence citoyenne»...).

Domaine d'action n°5 : Stratégie de promotion de la vaccination

Mesure n°15 : Mobiliser les acteurs autour du plan

Mesure n°16 : Intégrer la promotion de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole dans un programme de communication sur les maladies infectieuses

Budget nécessaire estimé pour la mise en place de ces mesures

200 000 euros

Ce budget ne prend pas en compte les mesures non spécifiques à ce plan dont notamment les actions mises en place par l'Assurance Maladie et l'INPES.

> ECHEANCIER

13 Mise en place des nouvelles mesures préconisées par le plan

13.1 Calendrier vaccinal

Les mesures vaccinales proposées dans le plan seront prises en compte dans le calendrier vaccinal 2005.

13.2 Surveillance

En 2005

- Mise en place de la déclaration obligatoire (DGS-InVS)
- Mise en place du réseau de laboratoires (InVS)
- Formation d'un technicien CNR pour la recherche d'IgM salivaires (InVS-CNR)
- Recommandations pour la confirmation biologique systématique des cas (InVS-DGS)
- Finalisation et mise à disposition d'un guide d'investigation des cas groupés (InVS-DGS)

13.3 Mesure de la couverture vaccinale

- Informatisation, en 2005, de la remontée des données des certificats du 24^{ème} mois (DREES)
- Les informations concernant la deuxième dose doivent être introduites parmi les informations recueillies dans les certificats du 24^{ème} mois (DREES)
- Une nouvelle enquête séroépidémiologique est prévue en 2006 (InVS)
- Poursuite des enquêtes tri annuelles en milieu scolaire (DREES-InVS)

13.4 Promotion de la vaccination

En 2005

- La campagne de promotion de la vaccination contre la rougeole les oreillons et la rubéole prévue par l'Assurance Maladie doit se poursuivre jusqu'à fin 2006
- Une enquête sur la perception du risque infectieux dans son ensemble auprès du grand public et auprès des médecins libéraux sera réalisée par l'INPES
- La mise en place du groupe de pilotage pour la promotion d'une culture commune en matière de maladies infectieuses sera réalisée par l'INPES
- Une journée de préparation à la journée nationale de la vaccination est prévue à l'automne 2005 (INPES, AM, DGS)
- Le plan rougeole, au moment de sa diffusion fera l'objet d'une conférence de presse accompagné de l'envoi d'un 4 pages aux pédiatres, médecins généralistes, médecins de PMI et médecins scolaires (DGS)
- Plusieurs experts formés se déplaceront dans les régions, par groupe de deux, afin de présenter le plan rougeole aux professionnels concernées par la mise en place des mesures vaccinales (DGS, INPES)

Dès 2006

Le comité de pilotage mis en place par l'INPES et comprenant l'Assurance Maladie définira les outils et les actions à mettre en œuvre ainsi que l'organisation de la journée de la vaccination en fonction des résultats de l'enquête.

14 Evaluation et suivi du plan

Neuf critères d'évaluation permettront d'une part le suivi de l'accomplissement des objectifs spécifiques (six critères) et d'autre part l'efficacité des mesures mises en place (trois critères).

14.1 Suivi de l'accomplissement des 6 objectifs spécifiques

- ◆ Critères d'évaluation visés pour l'objectif spécifique 1 : taux d'incidence de la rougeole < 1 cas confirmé/ million d'habitants par an, en excluant les cas confirmés importés
 1. Taux d'incidence de la rougeole par département, par région et au niveau national
 2. Proportion de cas de rougeole importés ou liés à une importation
- ◆ Critères d'évaluation visés pour les objectifs 2 et 3 : incidence nulle pour les syndromes de rubéole congénitale (SRC) et taux d'infections rubéoleuses maternelles chez les femmes vivant en France < 1 cas pour 100 000 naissances vivantes.
 3. Taux d'incidence des SRC d'après le réseau de surveillance Renarub
 4. Taux d'infections maternelles d'après le réseau de surveillance Renarub
- ◆ Critères d'évaluation visés pour l'objectif 4 : pourcentage de personnes réceptives au virus de la rougeole inférieur à 15% chez les 1-4 ans, inférieur à 10% chez les 5-9 ans, inférieur à 5% entre 10 et 14 ans et inférieur à 5% dans chaque cohorte annuelle d'âge au-delà de 15 ans.
 5. Résultats des enquêtes séroépidémiologiques
- ◆ Critères d'évaluation visés pour les objectifs 5 et 6 : niveau de couverture vaccinale (CV) à 24 mois d'au moins 95% pour la première dose et d'au moins 80% pour la seconde dose, dans l'ensemble des départements et pour les deux maladies et niveau de CV d'au moins 90% à 6 ans pour la deuxième dose, dans l'ensemble des départements et pour les deux maladies.
 6. Mesures de la couverture vaccinale selon les certificats du 24^{ème} mois 1^{ère} et 2^{ème} dose et les enquêtes en milieu scolaire (1 et 2 doses)

14.2 Suivi de l'efficacité du dispositif

7. Proportion de cas déclarés pour lesquels il y a eu prélèvement biologique et résultat
8. Proportion de départements ayant notifié au moins 1 éruption morbilliforme fébrile pour 100 000 habitants
9. Proportions de situations de cas groupés notifiés (ou chaînes de transmission) ayant fait l'objet d'une investigation et pour lesquelles le génotype est identifié

15 Objectifs intermédiaires

Le groupe qui a élaboré le plan d'élimination de la rougeole se réunira au moins à trois reprises, afin d'évaluer l'état d'avancement de la mise en œuvre du plan et ses résultats, d'après les critères ci-dessus.

15.1 Fin 2006 : 1^{ère} réunion du groupe - objectif : évaluation de la mise en place des nouvelles mesures

Suivi de l'efficacité du dispositif

- Proportion de cas déclarés pour lesquels il y a eu prélèvement biologique et résultat > 40%
- Proportion de départements ayant notifié au moins 1 éruption morbilliforme fébrile pour 100 000 habitants > 40%
- Proportions de situations de cas groupés notifiés (ou chaînes de transmission) ayant fait l'objet d'une investigation et pour lesquelles le génotype est identifié > 20%

15.2 Fin 2008 : 2ème réunion du groupe - objectif : confirmation de la montée en charge du dispositif et premiers résultats

Suivi de l'efficacité du dispositif

- Proportion de cas déclarés pour lesquels il y a eu prélèvement biologique et résultat > 60%
- Proportion de départements ayant notifié au moins 1 éruption morbilliforme fébrile pour 100 000 habitants > 60%
- Proportions de situations de cas groupés notifiés (ou chaînes de transmission) ayant fait l'objet d'une investigation et pour lesquelles le génotype est identifié > 30%

Suivi de l'accomplissement des objectifs spécifiques (objectifs intermédiaires)

- Proportion de départements avec incidence de la rougeole inférieure à 1 cas/1 000 000 \geq 80%
- CV à 24 mois pour la première dose \geq 90% CV à 24 mois pour la deuxième dose \geq 60%, CV à 6, 11 et 15 ans pour la deuxième dose \geq 80%

15.3 Fin 2010 : 3ème réunion du groupe- objectif : dispositif en place et efficace, élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale – Examen d'une possible évolution des outils de surveillance

Suivi de l'efficacité du dispositif

- Proportion de cas déclarés pour lesquels il y a eu prélèvement biologique et résultat > 80%
- Proportion de départements ayant notifié au moins 1 éruption morbilliforme fébrile pour 100 000 habitants > 80%
- Proportions de situations de cas groupés notifiés (ou chaînes de transmission) ayant fait l'objet d'une investigation et pour lesquelles le génotype est identifié > 50%

Suivi de l'accomplissement des objectifs spécifiques

- Taux d'incidence de la rougeole < 1 cas confirmé/million d'habitants dans l'année, en excluant les cas confirmés importés
- Proportion de départements avec incidence de la rougeole < 1 cas/1 000 000 = 100%
- Incidence nulle pour les syndromes de rubéole congénitale
- Proportion de cas importés de rougeole ou chaînes de transmission ayant fait l'objet d'une investigation, liés à une importation = 100%
- Taux d'infections rubéoleuses maternelles chez les femmes vivant en France < 1 cas pour 100 000 naissances vivantes
- Niveau de CV à 24 mois d'au moins 95% pour la première dose et d'au moins 80% pour la seconde dose, dans l'ensemble des départements
- Pour la rougeole et la rubéole et niveau de CV d'au moins 90% à 6 ans pour la deuxième dose, dans l'ensemble des départements et pour les deux maladies.

Examen d'une possible évolution des outils de surveillance

- Modification des critères de signalement des cas vers une définition plus large
- Investigation autour des cas isolés
- Recherche systématique des diagnostics différentiels de la rougeole sur les prélèvements biologiques effectués devant un cas suspect

Budget total estimé pour le plan sur 6 années de fonctionnement : 37.6 millions d'euros.

> ADRESSES UTILES

Centre National de Référence pour la rougeole –

Unité 404 "Immunité et vaccination" – Centre d'études et de recherches en virologie et immunologie (CERVI), 21 avenue Tony Garnier, 69365 Lyon cedex 07
Tél. : 04 37 28 23 90 – Fax : 04 37 28 23 91

Laboratoire associé au CNR

Laboratoire de virologie humaine et moléculaire, CHU, avenue G. Clémenceau, 14033 Caen cedex
Tél. : 02 31 27 25 54 – Fax : 02 31 27 25 57

Remarque : ces deux adresses correspondent aux CNR en 2004. Les CNR sont actuellement en cours de renouvellement et pourraient être amenés à changer.

Institut de Veille Sanitaire

12 rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex
Tél. : 01 41 79 67 00 – Fax : 01 41 79 67 67

Ministère de la Santé et des Solidarités. Direction générale de la santé

Sous-direction des pathologies et de la santé
Bureau des maladies infectieuses et de la politique vaccinale (5C), 14 avenue Duquesne
7350 Paris 07 SP
Tél. : 01 40 56 55 03 - Fax : 01 40 56 78 00

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

143/147 Bd A. France 93285 Saint-Denis cedex
Tél. : 01.55.87.30.00

> ANNEXES

Annexe 1 : Justification technique des objectifs spécifiques du plan

La contagiosité d'une maladie infectieuse se mesure par le paramètre R_0 , appelé taux de reproduction intrinsèque, et qui correspond au nombre de cas secondaires induits par un cas index unique dans une population totalement réceptive. Ce taux dépend des caractéristiques propres à l'agent pathogène et à la maladie qu'il induit (modes de transmission, survie dans le milieu extérieur, contagiosité durant la phase d'incubation...). Il dépend également des caractéristiques socio-démographiques de la population, dans la mesure où ces dernières influent sur la nature et la fréquence des contacts susceptibles de transmettre la maladie (densité de population, taux de socialisation des jeunes enfants, maintien ou non de la vie sociale en cas de maladie, activités sociales en fonction de l'âge...).

Le taux de reproduction intrinsèque de la rougeole dans les pays industrialisés est estimé entre 10 et 20. Dans une population où une seule fraction S de la population est réceptive, le reste de la population étant déjà immunisée, le nombre de cas secondaires induits par ce même cas index ne sera plus que $R_0 \times S$. Dans une telle population, si chaque cas index donne naissance à un seul cas secondaire (la valeur de S est telle que $R_0 S = 1$), le nombre de cas de rougeole restera constant. Si S est tel que $R_0 S$ est maintenu inférieur à 1, le nombre de cas secondaires à chaque génération de cas diminuera, puisque chaque cas de rougeole donnera naissance en moyenne à moins d'un cas secondaire. A terme, la maladie sera ainsi éliminée.

Cette condition ($R_0 S < 1$) revient à ce que la proportion S de sujets réceptifs dans cette population soit maintenue au-dessous de la valeur $1/R_0$. Cette quantité correspond au seuil d'immunité de groupe. Pour la rougeole et une valeur de R_0 comprise entre 10 et 20, la proportion de sujets réceptifs maximale dans une population pour permettre l'élimination de la maladie est donc de 5 à 10%, correspondant à une proportion de sujets immuns d'au moins 90% à 95%. Dans la mesure où l'efficacité épidémiologique de la vaccination contre la rougeole ne dépasse pas 95%, il est donc nécessaire d'obtenir des couvertures vaccinales d'au moins 95% pour atteindre l'objectif d'élimination.

Ce taux moyen, de 5 à 10% de sujets réceptifs dans la population, permettant l'élimination de la maladie, peut-être obtenu en combinant de différentes manières les taux de réceptivité dans les différentes tranches d'âge. En particulier, le taux très élevé d'immunité acquise par la maladie chez les adultes ayant grandi durant l'ère pré-vaccinale autorise des niveaux plus élevés de réceptivité chez les très jeunes enfants.

Les travaux de modélisation mathématique ont montré que la combinaison d'un taux de réceptivité inférieur à 15% jusqu'à 4 ans, inférieur à 10% entre 5 et 9 ans, inférieur à 5% entre 10 et 14 ans et inférieur à 5% dans chaque cohorte annuelle d'âge au-delà de 15 ans, correspond à une valeur de moyenne de $R_0 S$ d'environ 0.7, inférieure à la valeur critique de 1.

Ces valeurs de taux de réceptivité en fonction de l'âge, compatibles avec les calendriers de vaccination contre la rougeole des pays européens, ont été adoptées par la région européenne de l'OMS comme objectif de réceptivité à atteindre dans le cadre du plan régional d'élimination de la rougeole.

Annexe 2 : Etat des lieux détaillé

1 Les maladies

1.1 La rougeole

1.1.1 Diagnostic de la rougeole

Diagnostic clinique

La rougeole est une infection virale hautement contagieuse. Sa transmission se fait essentiellement par voie aérienne et par contact direct avec les sécrétions respiratoires, au contact d'un malade. Elle se fait parfois par contact indirect avec un objet venant d'être souillé par des sécrétions rhinopharyngées.

La phase de contagiosité démarre globalement avec les prodromes et s'étend jusqu'à 4 jours après le début de l'éruption. La période d'incubation dure 10 à 12 jours et la durée entre l'exposition et l'apparition de l'éruption, de 14 jours en moyenne, peut durer de 7 à 18 jours.

La phase d'invasion dure 2 à 4 jours. Elle se manifeste principalement par l'apparition progressive d'une fièvre >38.5°C suivie d'un catarrhe oculo-respiratoire (toux, rhinite, conjonctivite) accompagné d'un malaise général avec asthénie. L'examen recherche à ce stade le signe de Koplik, semis de minuscules taches ponctiformes blanc-bleuâtre posées sur un fond érythémateux et situées sur la face interne des joues, en regard des prémolaires. Le signe de Koplik est pathognomonique mais inconstant, il apparaît vers la 36^{ème} heure puis disparaît avec le début de l'éruption.

L'éruption maculo-papuleuse dure 5-6 jours. Elle débute au niveau de la tête (derrière les oreilles puis au visage) et s'étend progressivement de haut en bas et vers les extrémités, en 3 jours. Elle est non prurigineuse et s'accompagne parfois de quelques éléments purpuriques. Certaines plages peuvent confluer mais il existe toujours des intervalles de peau saine.

Les signes généraux, maximums à la phase d'invasion, décroissent progressivement au fur et à mesure que l'éruption se généralise. L'éruption disparaît après une semaine dans l'ordre de son apparition. La convalescence est caractérisée par une desquamation post-éruptive.

Complications de la rougeole

Les formes compliquées sont plus fréquentes chez les moins de 1 an et les plus de 20 ans. Aux USA, environ 30% des cas de rougeole notifiés sont suivis de complications précoces ou, plus rarement, tardives. La plupart de ces complications sont d'évolution bénignes (otites, diarrhées) [Pink book]. Selon les données issues de dispositifs de surveillance et d'études conduites en Europe ou aux USA [Dales LG. 1993] [Miller CL. 1978], les principales complications sont par ordre de fréquence : la diarrhée (5-13%), l'otite moyenne aiguë (3-5%), la pneumonie virale ou bactérienne (1-7%), l'encéphalite aiguë post-rougeoleuse (0.2-0.3%) survenant le plus souvent 1 à 2 semaines après l'éruption et la panencéphalite sub-aiguë sclérosante (0.5 à 4 10⁻⁵) survenant en moyenne 7 ans après l'éruption. Il existe également des formes d'encéphalites aiguës retardées, survenant 2 à 6 mois après l'éruption chez des sujets immunodéprimés ou plus rarement chez des sujets sains.

La fréquence des décès est de l'ordre de 0.2%, plus élevée chez les jeunes enfants et chez l'adulte. La première cause de décès est la pneumonie chez l'enfant et l'encéphalite aiguë chez l'adulte.

Autres formes cliniques

- ◆ Forme de l'adulte non antérieurement immunisé, qui s'accompagne d'une éruption intense et d'un risque de complication plus élevé.
- ◆ Formes atténuées chez des sujets avec une immunité insuffisante :
 - nourrissons avec une persistance partielle des anticorps maternels ;
 - patients ayant reçu des immunoglobulines à visée prophylactique après un contage rougeoleux ;
 - sujets vaccinés (rares échecs secondaires).

- ◆ Formes malignes avec une évolution précocement fatale, dès l'invasion ou au cours de l'éruption.
- ◆ Formes de l'immunodéprimé, avec une expression clinique sévère et prolongée. L'éruption peut être absente et deux complications doivent être particulièrement redoutées : la pneumonie interstitielle à cellules géantes et l'encéphalite aiguë progressive. L'issue est souvent fatale.

Diagnostic différentiel de la rougeole

- Toutes les maladies virales fébriles avec exanthème maculo-papuleux (éruptions morbilliformes), qui sont plus fréquentes que la rougeole à l'heure actuelle : rubéole, exanthème subit ou sixième maladie ou roséole, due au Virus Herpès de type 6 (HHV6), mégalérythème épidémique du au Parvovirus B19, mononucléose infectieuse, entéroviroses, acrodermite papuleuse infantile (peuvent être impliqués l'EBV, les entérovirus type Coxsackie A16 ou Echo 8, les adénovirus, le CMV ou l'HVB).

- Autres maladies éruptives fébriles : scarlatine, fièvre boutonneuse méditerranéenne, infection à *mycoplasma pneumoniae*, rash toxico-allergique ou syndrome de Kawasaki.

Diagnostic biologique de la rougeole

Compte tenu de la raréfaction de la maladie, le diagnostic de rougeole doit être confirmé biologiquement. Ce diagnostic repose notamment sur la mise en évidence d'IgM spécifiques ou sur l'augmentation franche du titre des anticorps, en s'assurant qu'il n'y a pas eu de vaccination récente.

A/ Sérologie

Les anticorps IgM spécifiques de la rougeole sont détectables dans le sérum les premiers jours de l'éruption et peuvent persister jusqu'à 4-6 semaines. Un seul prélèvement sanguin permettant la détection d'IgM (associée ou non à la présence d'IgG) est généralement suffisant pour poser le diagnostic, s'il est réalisé entre 3 et 28 jours après le début de l'éruption [Helfand RF. 1997]. Les sensibilités et spécificités des tests IgM ELISA utilisés par les laboratoires varient en fonction du type de test (ELISA indirect ou immunocapture ELISA) et des trousse commercialisées. Les tests les plus fiables, recommandés par l'OMS, sont les tests d'immunocapture ELISA qui ont une sensibilité de 92% et une spécificité de 98% [Arista S. 1995]. Il existe de très rares réactivités IgM non associées à une infection en cours. La sérologie doit se faire en l'absence de vaccination récente contre la maladie.

Les anticorps IgG spécifiques de la rougeole apparaissent à peu près en même temps que les IgM. Une séroconversion ou une ascension significative des anticorps IgG entre la phase aiguë (dans les 7 jours qui suivent le début de l'éruption) et la phase de convalescence (10 à 20 jours après le premier prélèvement) permet également le diagnostic.

La recherche d'anticorps IgM anti virus de la rougeole est également réalisable à partir de sang desséché recueilli sur papier buvard. Ce mode de prélèvement peut faciliter le recueil et le transport de l'échantillon. En utilisant des papiers buvards conservés moins de 6 mois, un test ELISA indirect commercialisé a montré la même sensibilité et une spécificité de 97% par rapport au test sur le sérum [Riddell MA. 2002].

B/ Détection d'IgM salivaires

Le diagnostic de la rougeole peut enfin se faire par la détection d'anticorps IgM anti rougeole sur un prélèvement salivaire. La méthode utilisée actuellement est une technique d'immunocapture ELISA adaptée à ce type d'échantillon. Il s'agit d'un test non invasif puisqu'il est réalisé à partir de salive prélevée avec un écouvillon en mousse passé le long des gencives. Les IgM sont présentes dans la salive à peu près en même temps que dans le sang. La sensibilité du test est de 91% et sa spécificité de 95% [Helfand RF. 1996].

C/ Détection de virus

La détection du virus de la rougeole peut être réalisée par culture cellulaire ou par amplification génique virale, par technique de reverse transcription (RT-PCR).

Culture

En raison de la difficulté et de la lenteur de l'isolement du virus de la rougeole par culture cellulaire, cette technique n'est pas recommandée en routine. Le virus de la rougeole peut être isolé à partir de prélèvements de gorge ou de salive, d'aspiration naso-pharyngée, de sang hépariné ou d'urine. Dans la gorge il est détectable de 3 jours avant jusqu'à 2 jours après l'apparition de l'éruption, mais la fragilité du virus aboutit à ce que globalement, 1 échantillon sur 2 soit positif dans les 5 premiers jours de l'éruption. Le virus de la rougeole se multiplie très difficilement sur les cultures cellulaires habituelles, et le système d'isolement le plus performant, recommandé par l'OMS, est la lignée lymphoblastoïde de marmouset B95a transformée par le virus d'Epstein Barr.

Isoler un virus de rougeole permet de réaliser une analyse génomique de la souche par séquençage d'un ou de plusieurs de ses gènes. Celle ci permet de déterminer le génotype viral (22 génotypes identifiés dans le gène N et H), ou de trouver l'origine d'une transmission [figure 1] et d'en décrire l'historique. Les techniques de séquençage sont délicates et coûteuses et donc réservées à des laboratoires très spécialisés.

RT-PCR rougeole

Des techniques de RT-PCR sont actuellement disponibles et permettent un diagnostic à partir de prélèvements de sang, de gorge, de salive ou d'urine. Trois jours avant l'éruption, l'ARN viral est déjà détectable dans la gorge, les urines et les leucocytes dans respectivement 73%, 67% et 70% des cas. Pendant la 1ère semaine il est trouvé dans la gorge dans 67% des cas et dans l'urine dans 53% des cas puis dans 33% des cas dans la 2^{ème} semaine [tableau 1]. La technique recommandée par l'OMS ajoute une seconde étape d'amplification (RT-PCR nichée) permettant d'atteindre une sensibilité de 93% [Van Binnendijk RS. 2003]. En raison de leur très grande sensibilité, les méthodes de PCR nichée exposent au risque de faux positifs par contamination. Néanmoins, ce risque ne réduit aucunement l'intérêt des techniques moléculaires pour lesquelles l'infectiosité virale n'est pas requise, ce qui facilite le transport des échantillons.

La détection du virus peut aussi être faite par RT-PCR à partir de l'ARN viral extrait du sang recueilli sur un papier buvard. Mais la sensibilité est nettement inférieure à celle de la recherche des anticorps IgM anti rougeole [tableau 2].

Cinétique des anticorps IgM anti virus de la rougeole dosés par Immunocapture ELISA (d'après [Helfand RF. 1997])

- 77% de positivité au 3^{ème} jour de l'éruption
- 100% de positivité entre le 3^{ème} et le 11^{ème} jour après le début de l'éruption
- 90% de positivité au 28^{ème} jour

Figure 1 - Distribution des génotypes de virus de la rougeole



Tableau 1 - Détection du virus de la rougeole par RT-PCR ¹

jours après l'éruption	sérum			leucocytes			Urines			Gorge		
	n	pos	%	n	pos	%	n	pos	%	n	pos	%
- 3 (3 jours avant l'éruption)	64	22	34	10	7	70	15	10	67	15	11	73
4 - 7	21	2	10	12	5	42	15	8	53	15	10	67
8 - 13	7	0		5	3	60	6	2	33	6	4	67
14 - 20	4	0		6	2	33	7	2	29	5	1	20
> 21	2	0		6	0		7	1	14	7	0	
Absence d'éruption	5	1	20	3	1	33	3	0		3	1	33

¹ 74 patients atteints de rougeoles confirmés par des IgM et IgG pos. d'après [Riddell MA. 2002].

Tableau 2 - Diagnostic de la rougeole à partir du sang sur papier filtre

	Sensibilité ¹	Spécificité ¹	Valeur prédictive positive ¹
IgM	95	96	90
RT-PCR	48	100	100
IgM + RT-PCR	99	96	99

¹ Référence [De Swart RL. 2001], IgM et IgG positives dans le plasma et RT-PCR positive dans la gorge

1.1.2 Immunité anti-rougeole

Recombinaisons et mutations du virus de la rougeole

Du point de vue génétique, le virus de la rougeole est un virus extrêmement stable. Une unique infection procure une immunité à vie contre toutes les souches du virus de la rougeole. On a pu estimer que la fréquence des mutations intervenant dans les souches circulantes du virus de la rougeole était bien plus faible que pour les virus de la grippe A par exemple [Rota JS. 1992].

Par ailleurs, le virus de la rougeole appartient au groupe des virus « à brin négatif ». Ce terme fait référence à la polarité du génome viral. Aucune recombinaison génétique chez ces virus n'a été démontrée, à part le réarrangement des sous-unités du génome, phénomène commun à tous les virus segmentés [Pringle CR. 1991]. Ainsi, au contraire de certains virus à brin positif, tel que le poliovirus, les souches vaccinales du virus de la rougeole ne comportent aucun risque de recombinaison avec d'autres virus qui pourraient être présents chez le patient.

Les stratégies vaccinales classiques induisent-elles effectivement des taux d'immunité protectrice dans la population ?

L'immunité protectrice est assurée par des anticorps et des cellules T CD4 et CD8 spécifiques. Dans la mesure où l'exposition à la rougeole confère une immunité protectrice à vie, les taux d'anticorps et de cellules T obtenus après infection naturelle constituent la référence. Quelques études sont disponibles concernant l'immunité conférée par les anticorps et très peu concernent l'immunité conférée par les cellules T.

A/ Anticorps

Une étude a posé la question de l'efficacité des campagnes Allemandes en terme de réponse par les anticorps [Tischer A. 2000]. L'Allemagne n'a pu atteindre l'élimination et dispose d'une couverture vaccinale inférieure à 95% avant 2 ans avec une 2^{ème} vaccination recommandée après 6 ans depuis 1991 (Remarque : la 2^{nde} dose a été recommandée au moins un mois après la 1^{ère} en 1997, elle est recommandée à 15-23 mois depuis 2001).

L'étude a porté sur 450 enfants après primo vaccination par le MMR[®] à 1 an (n = 400), primo vaccination rougeole seule à 1 an (n = 44), revaccination à 7-11 ans (n = 150), 10-15 ans (n = 150) et 17-33 ans (n = 450) et des groupes contrôle (1-22 ans). Les taux d'anticorps (EIA) 6 semaines après

vaccination à 1-3 ans sont d'environ 3 IU/ml (1.2 à 3.5 selon le vaccin), à comparer à 1,74 IU/ml après revaccination à 7-11 ans (avec MMR[®] un « effet booster » est observé dans 100% des cas si les niveaux d'anticorps avant revaccination étaient négatif ou faiblement positif) et 6 IU/ml après rougeole (patients non vaccinés).

Le taux de séropositivité est de 99 à 100% dans toute la population étudiée.

Une étude sénégalaise [Samb B. 1995] chez des enfants vaccinés, massivement exposés, montre que 95% des enfants ont un titre d'anticorps >0.125 IU/ml et sont protégés. Les campagnes de vaccination induisent effectivement des taux d'anticorps protecteurs (> 0.125 IU/ml) dans plus de 90% des cas avant 6 ans et dans plus de 95% des cas entre 6 et 30 ans [Samb B. 1995].

B/ Immunité cellulaire

La vaccination induit les mêmes réponses que la rougeole.

Une étude en Gambie [Jaye A. 1998] a comparé les taux de cellules T cytotoxiques anti-rougeole au décours d'un épisode rougeoleux de 35 enfants (< 1 an (n = 12) ; 1-28 ans (n = 23)) ou d'une primo vaccination néonatale. Les réponses T sont observées dans 77% des cas après rougeole contre 70% après vaccination, leur intensité pouvant être 1.5 fois plus faible. Il existe des méthodes de détection plus sensibles (ELISpot) qui n'ont pas été utilisées ce qui sous-estime certainement ces réponses d'environ 20 à 25%. De plus, les réponses T CD4 n'ont pas été mesurées.

L'âge de la vaccination, même très précoce, ne modifie pas l'induction de réponses cellulaires qui sont observées dans 85% des cas après une première dose à 6 mois [Gans HA. 2004].

L'efficacité protectrice de ces réponses cellulaires à la rougeole est fortement suggérée par la protection de macaques ayant développé une immunité vaccinale T sans développer de réponse par les anticorps [Cherry 1997]. Les mêmes observations ont été faites chez des enfants porteurs de réponses T avec des titres d'anticorps faibles [Ruckdeschel 1975].

La vaccination néonatale induit également des taux de réponses T proches de ceux obtenus après rougeole, mais en intensité légèrement plus faible. Cependant il faut insister sur la sensibilité limitée des méthodes utilisées qui sous-estiment les taux de réponses T et sur l'absence de définition des niveaux de réponses T protectrices.

L'immunité anti-rougeole chez les nourrissons de moins d'un an est fonction du statut immun de la mère acquis après infection ou vaccination.

Ces données ont été illustrées récemment par plusieurs études montrant que les enfants de moins d'un an ont des taux d'anticorps plus bas s'ils sont nés de mères vaccinées que de mères immunisées par l'infection naturelle :

- 30% des enfants Suisses nés de mères immunisées (et non infectées) analysés en 1996 ont encore leurs anticorps maternels entre 6 et 9 mois et 10% les ont à 9-12 mois [Matter 1999].
- 100% des enfants Polonais de 9 mois nés de mères ni vaccinées ni antérieurement infectées sont séronégatifs (< 0.12 UI/ml) contre 76% si les mères ont été infectées. A 6 mois, 50% des enfants nés de mères vaccinées ont encore des anticorps à un titre moyen de 0.38 GMT IU/ml contre 75% des enfants nés de mères infectées qui ont un titre moyen de 1 GMT IU/ml.
- 54% des enfants Turcs de 1-15 mois ont des taux d'anticorps anti-rougeole protecteurs. La proportion de séropositivité décroît avec l'âge, elle passe notamment de 50% à 7-9 mois à 10% entre 12 et 15 mois [Kilic A. 2003].
- 52% des enfants américains (Californie) nés de mères antérieurement infectées (15%) ou vaccinées (85%) ont des anticorps maternels à 6 mois, 19% en ont à 9 mois et aucun à 12 mois, dans une étude réalisée entre 1994 et 2002 [Gans HA. 2004].

Au total, la réduction des titres d'anticorps maternels induits par la vaccination devance de 3 mois la réduction des titres d'anticorps maternels naturellement acquis : déjà massive à 6 mois, elle est quasi-totale à 9 mois [Matter 1999]. Les nourrissons de moins d'un an sont donc potentiellement une cible importante des épidémies de rougeole. En Pologne lors de l'épidémie de 1997 [Janaszek W. 2003] et aux USA lors de l'épidémie de 1986, 22% des cas avaient été enregistrés chez des enfants de 6-11 mois [Szenborn 2003].

Ceci a motivé des essais d'institution de la 1ère dose à 6 mois. L'efficacité de la première dose vaccinale à 6 mois est fonction du statut immunologique de la mère mais a une influence controversée sur le succès de la vaccination :

- La présence d'anticorps maternels à l'âge de 6 mois n'influence pas le développement de réponses primaires de type cellulaires T (prolifératives et production d'interféron gamma) à 6, 9 et 12 mois suite à une dose vaccinale effectuée à l'âge de 6 mois [Gans HA. 1999].
- A l'inverse, une étude montre que les enfants âgés de 6 mois nés de mère infectée ont des tests de prolifération cellulaire LPA positifs mais plus faibles, et un taux de séroconversion de 63% avec des anticorps de type IgG à des taux inférieurs, comparés à ceux des enfants nés de mère vaccinées où la séroconversion est de 93% [Pabst HF. 1999].
- Plusieurs études montrent que la quasi-totalité des enfants âgés de 6 mois (90%) à 1 an (98%) voire 2 ans développent des taux d'anticorps protecteurs après une première dose à 6 mois [Gans H. 2001] [Hutchins SS. 2001]. Cependant ces taux sont plus faibles si la 1ère dose est effectuée à 6 mois que si elle est effectuée à 12 mois [Gans HA. 2004], indépendamment des taux d'anticorps maternels. La comparaison des taux d'anticorps protecteurs chez les enfants de 6-11 ans après vaccination par dose unique à 12 mois (aux USA) et à 15 mois (au Canada) montre que la probabilité (OR) d'avoir un taux d'anticorps protecteur est de 1 si le vaccin est fait avant 13 mois *versus* 2.3 si le vaccin est fait à 16 mois [Poland GA. 2002].

Au total, la présence d'anticorps maternels résiduels n'empêche pas l'établissement de réponses immunes primaires médiées par les cellules T CD4 à une 1ère dose vaccinale précoce (6-9 mois) qui permettront une production d'anticorps à des taux protecteurs.

Bénéfices immunologiques de la double dose.

Une étude de comparaison de séroprévalence pré et post campagne vaccinale a été menée en Australie. Celle-ci montre que les enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans ont un taux de séropositivité qui passe de 85% avant la campagne à 90% après ($p < 0.001$). Cette campagne recommandait 2 doses à partir de 4 ans [Gilbert 2001].

En Israël, après un schéma de 2 doses établi depuis 1990, le taux de séropositivité est de 96% dans les recrues de l'armée, contre un taux historique de 73% après 1 dose unique [Gdalevitch 2002].

L'âge d'administration de cette 2ème dose doit être redéfini en fonction de l'âge d'administration de la 1ère dose.

La revaccination à 12 mois après une administration précoce (6-9 mois) de la première dose amplifie les taux d'anticorps, particulièrement chez les enfants ayant encore des anticorps maternels à 6 mois (dans cette population, le taux de séroconversion passe de 73% à 87%). Les taux d'anticorps et de cellules T sont supérieurs à ceux obtenus après une dose unique à 12 mois [Gans HA. 2004].

Selon d'autres études il n'y a pas de différence significative entre le taux de 94% de séropositivité obtenue en cas de double dose précoce (12 mois et moins) et celui de 98% en cas de dose unique après 12 mois [Hutchins 2001] [Poland GA. 2002].

1.2 La rubéole

1.2.1 Diagnostic de la rubéole

Diagnostic clinique

La rubéole est une infection virale contagieuse, mais à un moindre degré que la rougeole. La transmission est directe par voie aérienne (rubéole acquise) ou par voie transplacentaire (rubéole congénitale). Les nouveau-nés atteints de rubéole congénitale sont très contagieux pour l'entourage du fait d'une excrétion persistante du virus.

L'incubation dure 14 à 18 jours.

La phase d'invasion, brève (moins de 2 jours) est souvent inapparente ou peut s'accompagner de fièvre modérée ($< 38.5^{\circ}\text{C}$), de courbatures et d'adénopathies cervicales ou occipitales.

L'éruption maculo-papuleuse est inconstante. Elle débute au visage et s'étend en moins de 24 heures au tronc et aux membres supérieurs, puis disparaît au 3^{ème} jour. La fièvre reste modérée et disparaît au 2 ou 3^{ème} jour de l'éruption. Les adénopathies généralisées persistent plusieurs semaines.

Les formes inapparentes ou atypiques (simple éruption rosée) sont fréquentes.

Chez l'enfant, la rubéole est une maladie généralement bénigne.

Complications

Les complications, plus fréquemment observées chez les adultes ou les adolescents, sont des polyarthralgies ou des polyarthrites, rarement des méningo-encéphalites.

Rubéole congénitale

En rapport avec une contamination transplacentaire tératogène durant le premier trimestre de la grossesse, la rubéole congénitale fait toute la gravité d'une maladie par ailleurs bénigne.

Le retentissement foetal se présente sous forme de deux tableaux :

A/ Un syndrome malformatif (dit syndrome de rubéole congénitale ou SRC)

Il a été décrit par Gregg en 1941 [Gregg NM. 1941]. Il est décelé soit à la naissance, soit plus tard, car le bilan des séquelles d'une rubéole congénitale ne peut être établi définitivement qu'après plusieurs années. En effet, certaines lésions restent longtemps évolutives. D'autres, tels les déficits sensoriels ou neuropsychiques, ne sont décelables qu'au cours du développement psychomoteur de l'enfant, parfois après l'entrée à l'école. L'œil, l'appareil auditif, le cœur, le SNC sont les organes électivement atteints. Les malformations sont souvent multiples et associées. Il s'agit de :

- lésions oculaires : elles sont dominées par la cataracte souvent bilatérale. On peut observer aussi une microphthalmie, un glaucome ou des opacités cornéennes.
- lésions auditives : la surdité, souvent asymétrique, est rarement complète. C'est une hypoacousie de perception qui intéresse les fréquences élevées.
- malformations cardiovasculaires : toutes sont possibles, mais les plus fréquentes sont la persistance du canal artériel et la sténose pulmonaire.
- lésions nerveuses : microcéphalie, retard mental.
- autres malformations plus rares, essentiellement dentaires (hypoplasie, agénésie de certaines dents ou micrognathie).

B/ La rubéole congénitale évolutive

Elle correspond à l'infection virale chronique généralisée. Le virus est présent dans les viscères et dans le pharynx, ce qui rend le nouveau-né très contagieux, pendant 6 mois environ. Elle est généralement associée à des malformations constatées dès la naissance. Elle entraîne des lésions pluriviscérales évolutives qui peuvent régresser ou laisser des séquelles. La rubéole évolutive comporte à la naissance une hypotrophie pondérale constante et un ensemble d'anomalies associées de manière plus ou moins complexe : purpura thrombopénique, hépatite avec hépatosplénomégalie et ictère, méningite lymphocytaire avec ou sans signes neurologiques, myocardite, pneumopathie interstitielle, lésions osseuses radiologiques (bandes axiales métaphysaires alternativement décalcifiées et opaques). Les décès ne sont pas rares (un cas sur cinq). Ultérieurement, on peut constater des anomalies neurologiques, un retard psychomoteur qui pourraient relever d'une encéphalite rubéolique évolutive. Le pronostic à long terme d'une rubéole congénitale évolutive est réservé, surtout pour ce qui concerne l'avenir psychomoteur.

Diagnostic différentiel de la rubéole

La rubéole est difficile à distinguer de nombreuses autres fièvres éruptives, notamment du mégalérythème épidémique ou de nombreuses infections virales pouvant donner lieu à une éruption maculo-papuleuse d'intensité modérée accompagnée d'adénomégalies. Le diagnostic doit être confirmé par la biologie.

Diagnostic biologique de la rubéole

Le diagnostic biologique de la rubéole est réalisé principalement chez la femme enceinte. Il ne pose guère de problèmes au plan technique car les méthodes sont validées et les réactifs contrôlés. Cependant des difficultés peuvent apparaître dans l'interprétation des résultats, pour une infection qui devient rare.

A/ L'isolement du virus de la rubéole

La recherche du virus de la rubéole, limitée au diagnostic ante natal, est réalisée soit par isolement sur cultures cellulaires, soit par des techniques RT-PCR simples [Chantler JK. 1997] ou multiplex [Del Mar Mosquera M. 2002].

B/ La recherche des anticorps anti virus de la rubéole

Elle fait appel à différentes méthodes :

- titrage des anticorps totaux par inhibition de l'hémagglutination ou méthode ELISA indirecte ou par immunocapture permettant de différencier les anticorps IgG et IgM,
- détermination de l'avidité des anticorps IgG et recherche d'IgA anti virus. Ces techniques sont utilisées pour différencier les primo-infections des réinfections, mais il n'existe pas de réactifs commercialisés [Guterriez J. 1999].

C/ Diagnostic de la rubéole en présence d'une éruption ou après un contage

Dans ces situations, le diagnostic repose soit sur la présence d'IgM anti virus de la rubéole associées ou non à des IgG, soit sur une séroconversion ou une ascension significative du titre des anticorps IgG ou totaux. La cinétique des anticorps IgM et IgG anti virus de la rubéole est bien connue et le diagnostic sérologique est en général simple. Il peut néanmoins exister quelques difficultés d'interprétation des résultats liés à des « fausses » séroconversions ou à une absence de spécificité des IgM par défaut du test ou dans les cas de réinfection rubéolique ou de stimulation polyclonale du système immunitaire par exemple.

D/ Situations particulières

Le diagnostic de rubéole peut s'avérer plus complexe dans certaines situations.

- **Dépistage systématique de la rubéole chez une femme enceinte**

Il est en général prescrit en début de grossesse chez une femme enceinte dont le statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole n'est pas connu. Devant des taux stables ou élevés d'IgG, la recherche d'IgM doit être systématique. Ces anticorps sont toujours présents lors de primo-infection rubéolique mais occasionnellement trouvés dans les cas de réinfections. La détermination de l'avidité des anticorps IgG anti virus de la rubéole peut permettre de différencier ces deux situations [Guterriez J. 1999]

- **Réinfection rubéolique**

Exceptionnelle après une infection naturelle, elle survient parfois chez des sujets vaccinés et se caractérise par la présence d'anticorps IgG de forte avidité. Le risque de transmission materno-fœtale du virus est extrêmement faible, mais il existe une dizaine de cas rapportés dans la littérature [Best JM. 1989].

- **Diagnostic de la rubéole congénitale.**

Il repose sur la recherche virale par RT-PCR dans le sang fœtal et/ou sur le dosage des IgM anti virus de la rubéole dans le sang du fœtus ou du nouveau-né. En utilisant la RT-PCR nichée sur des échantillons de liquide amniotique, certains auteurs atteignent une sensibilité de 100% dans le diagnostic d'infection rubéolique congénitale [Revello MG. 1997].

1.2.2 Immunité anti-rubéole

Le programme Finlandais de double dose MMR[®] lancé en 1982 a conduit à l'élimination de la rubéole en 1996 [Peltola H. 2000].

Une seule dose vaccinale entre 9 et 15 mois confère un taux de séropositivité de 99% à 100% à 15 mois [Forleo-Neto E. 1997], diminuant avec le temps de façon variable selon les études. Au Brésil [Zanetta DM. 2003] la séroprévalence était de 90% entre 18 mois et 5 ans, 6 mois après 1 dose vaccinale, de 76% entre 6 et 8 ans après 1 dose effectuée à 15 mois, de 85% entre 9 et 18 ans après vaccination de masse, 8 ans plus tôt. En Israël, la persistance des anticorps anti-rubéole à 6 ans après une dose à 15 mois était seulement de 56%. La ré-immunisation à 6 ans suivant une primo-vaccination à 15 mois conduit à la repositivité des réponses dans 100% des cas dans toutes les [Tischer A. 2000] [Rager-Zisman B. 2003].

La séroprévalence naturelle de l'infection, difficile à estimer du fait des programmes de vaccination, serait de 88% chez les enfants non vaccinés de 7 à 11 ans en Allemagne [Tischer A. 2000] et de 70% entre 20 et 25 ans au Brésil [Zanetta DM. 2003]. Une immunité anti-rubéole a été rapportée dans respectivement 87.5% et 92.2% des cas de jeunes adultes Japonais en période d'activité génitale en 2003 et 2004 [Asari S. 2003] [Hatakeyama S. 2004].

Les programmes d'immunisation anti-rubéole comprenant 1 dose vaccinale conduisent à la diminution des taux de femmes réceptives (séronégatives). Une couverture vaccinale estimée à 85% de la population était associée à un taux de séropositivité chez 90% des femmes au premier trimestre de la

grossesse en Pologne, en 2004 [Wysokinska T. 2004]. A Taiwan, un programme de vaccination ciblant les adolescentes de 15 ans depuis 1986 et les femmes en période d'activité génitale depuis 1992 conduit à un taux de réceptivité de 5.7% des femmes de 15 à 44 ans [Su 2002]. Ce taux est de 23% chez les femmes non vaccinées et seulement de 4% chez les femmes couvertes par les 2 programmes. En Espagne, il passe de 3.7% des femmes parturientes en 1985-86 (couverture vaccinale pour la rubéole chez les adolescentes autour de 90% et MMR1[®]<85%) à moins de 1.5% en 2001-2002 (couverture MMR1[®]>95% et MMR2[®]>90%) confirmant l'efficacité des campagnes de vaccination dans l'élimination de la rubéole [Cruz RC. 2003] [Cilla G. 2004].

1.3 Traitement des deux maladies

Le traitement est purement symptomatique, associé au traitement des complications, lorsqu'elles existent.

2 Surveillance et épidémiologie

2.1 Le système actuel de surveillance de la rougeole en France et ses limites

Depuis 1985, la rougeole n'est plus une maladie à déclaration obligatoire. Elle est surveillée par un réseau d'environ 300 médecins généralistes libéraux sentinelles (Sentiweb, www.inserm.fr, Inserm Unité 444), qui notifient chaque semaine les cas de rougeole sur des critères essentiellement cliniques. Ainsi, seuls les cas vus en médecine générale sont rapportés (les cas hospitalisés ou vus par les pédiatres ne le sont pas).

Jusqu'en 1998, l'extrapolation des incidences et la proportion d'enfants de plus de 10 ans étaient calculées à partir de plus de 200 cas décrits par les médecins du réseau. Par la suite, et grâce aux efforts de vaccination, ce nombre s'est réduit, rendant plus imprécise l'estimation. En 2003, l'estimation de l'incidence a été extrapolée à partir de 18 cas rapportés et l'intervalle de confiance à 95% était ainsi estimé à [6 000-15 000] reflétant un système de surveillance qui n'est pas adapté aux plus faibles incidences.

Cette constatation fait craindre que de petites épidémies ne puissent être détectées d'autant qu'aucun cas de rougeole n'a été rapporté par le système en Région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) au cours du 1^{er} semestre 2003 alors qu'une circulation active du virus était documentée. Il faut noter également que le taux de participation des médecins du réseau sentinelles diminue chaque année, passant de 250-300 équivalent temps plein hebdomadaires en 1995 à 100-150 en 2003.

La définition de cas utilisée par les médecins sentinelles associe une éruption généralisée de plus de 3 jours à une fièvre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ et la présence d'au moins une toux, un coryza ou une conjonctivite. La sensibilité de cette définition pour détecter la rougeole est d'environ 85% et sa spécificité de 41% [Ramsay M. 1997]. A l'heure actuelle, compte tenu de la plus faible incidence, la valeur prédictive positive (VPP) de la définition clinique, c'est-à-dire la proportion de vrais cas de rougeole parmi les cas répondant aux critères de la définition clinique, est sans doute trop faible (la VPP a été estimée au cours d'une étude conduite en 1996-97 à 50% [CIEF 1997]). On sait que la VPP du diagnostic clinique d'une maladie diminue de manière importante quand la prévalence de cette maladie diminue au sein des cas cliniquement évocateurs. Les observations faites en Angleterre et au Pays de Galles vont dans ce sens : en 1994, 12 287 cas suspects de rougeole étaient notifiés et 38% des cas testés (n = 263) étaient confirmés biologiquement alors qu'en 2001, le nombre de cas suspects notifiés était tombé à 2 307 cas et seulement 2% des cas testés (n = 1883) correspondaient à des cas de rougeole confirmés. Ainsi en France en 2003, parmi les 10 400 cas estimés par le réseau sentinelles, seule une proportion inconnue, mais certainement plus faible qu'en 1997 où elle avait été estimée à 50%, correspond à de vrais cas de rougeole.

2.2 Epidémiologie de la rougeole

2.2.1 Situation de la rougeole en France

L'incidence nationale de la rougeole était autour de 300.000 cas par an en 1985 et a progressivement chuté pour atteindre, en 2003, un nombre estimé de 10 400 cas correspondant à un taux d'incidence de 16 cas pour 100.000 habitants (réseau sentinelles, Inserm U444) (figure 2).

Une enquête sérologique nationale réalisée en 1998 a montré que 5% de la population âgée de 15 à 19 ans à cette période n'était pas protégée contre la rougeole. Cette proportion est de 10% pour la classe d'âge de 5-9 ans et de plus de 15% pour la classe d'âge 1-4 ans [De Melker H. 2001] (figure 3). La proportion de sujets non immuns dans la moitié sud de la France est plus importante. La situation s'est probablement améliorée avec l'introduction d'une seconde dose dans le calendrier vaccinal.

En parallèle à la diminution du nombre de cas de rougeole, le réseau de médecins sentinelles a observé une augmentation de l'âge moyen de survenue de la maladie avec une proportion des patients âgés de plus de 10 ans qui est passée de 13% en 1985 à 62% en 2002 (figure 2). Ce constat est lié à une moindre circulation du virus qui permet à des cohortes d'enfants qui n'ont pas été vaccinés au cours des années précédentes ou qui n'ont pas répondu à la vaccination, d'atteindre un âge avancé sans rencontrer ce virus. Cette situation est préoccupante sachant que la gravité et le taux de complications augmentent avec l'âge [Gindler JS. 1992].

Jusqu'en 1988, le nombre de décès par rougeole était de 15 à 30 par an, depuis 1989 il se situe entre 1 et 10 (CepiDc). Les causes principales de décès rapportées sont les encéphalites. Ceci peut refléter l'âge plus avancé des cas ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications, notamment pulmonaires. Le nombre de panencéphalites sub-aiguë sclérosantes (PESS) notifiées est passé de 25 en 1980 à 3 en 1996 [Données Rénaroug]. Au cours de la même période, le nombre d'encéphalites aiguës recensées a également beaucoup diminué passant de 20 à 30 cas au début des années 80 à moins de 5 cas en 1995-1996.

L'ensemble des données est en faveur d'une faible circulation virale pouvant être expliquée par le rattrapage vaccinal des enfants non vaccinés avant l'âge de 2 ans. Cependant cette situation peut correspondre à une période appelée « lune de miel » caractérisée par l'accumulation progressive de sujets non immuns, sources potentielles de foyers épidémiques, alors que la baisse des cas donne l'illusion d'une maladie en voie d'élimination. Plusieurs flambées de rougeole identifiées début 2003 en région PACA (259 cas au total), région dans laquelle les disparités de couverture vaccinale sont marquées (CV à 24 mois de 59% dans les Alpes-de-Haute-Provence à 84% dans les Alpes-Maritimes, en 2001) pourraient confirmer cette situation. Le département des Alpes-de-Haute-Provence a été le plus touché avec une incidence de 39 cas documentés pour 100 000 habitants, suivi par le Vaucluse et les Bouches-du-Rhône, avec respectivement 6 cas et 2.5 cas pour 100 000 habitants.

Figure 2 - Incidence de la rougeole en France et proportions de cas âgés de 10 ans et plus (source : INSERM - réseau sentinelles)

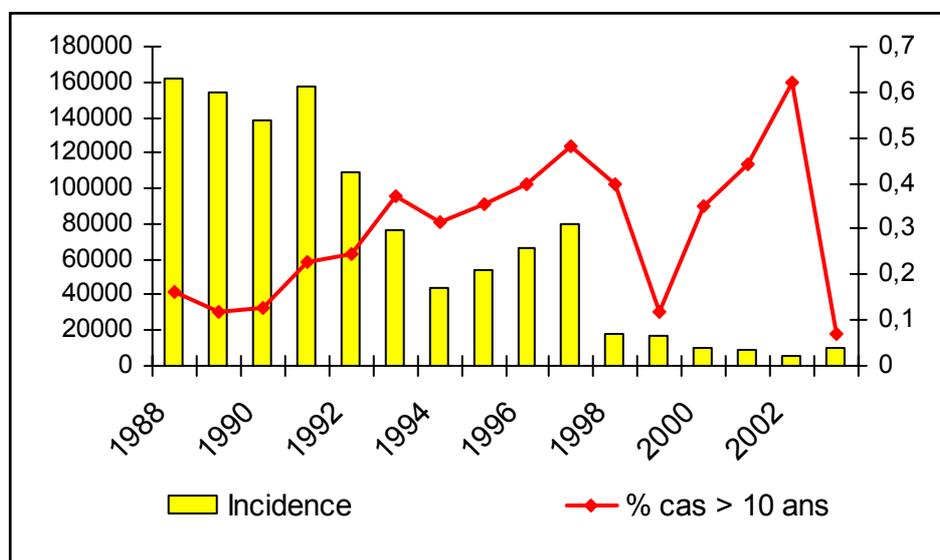
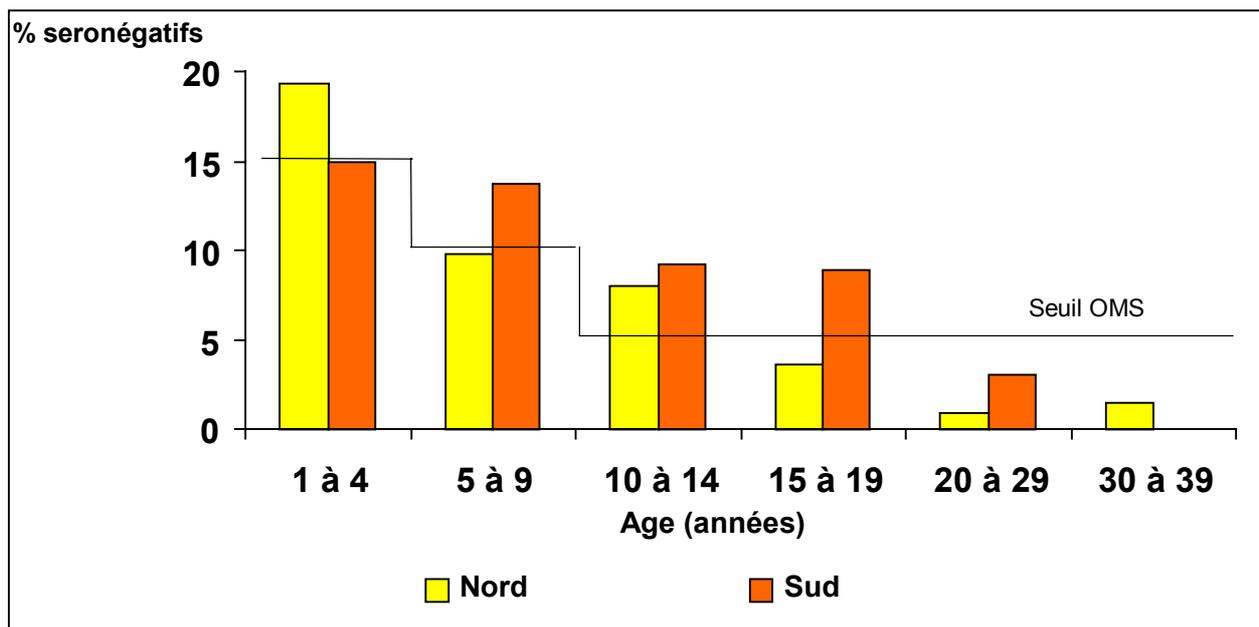


Figure 3 - Proportions de réceptifs à la rougeole en France en fonction de l'âge et de la région (n=2469) – ESEN 1998 - source : InVS / Aventis Pasteur



2.2.2 Situation de la rougeole en Europe

Le nombre total de cas déclarés dans la région européenne de l'OMS est passé de 304 184 cas en 1991 à environ 67 759 en 2001 dont plus de 16 000 pour l'Europe de l'ouest [Spika JS. 2003]. Des estimations, sans doute plus proches de la réalité, avancent le nombre de 959 000 cas de rougeole et 7 000 décès en 2000 pour l'Europe [Murray CJL. 2001].

En 2001 et 2002 (données sentinelles France et Autriche non prises en compte), l'Allemagne, l'Irlande et l'Italie étaient les seuls pays d'Europe de l'Ouest où les taux d'incidence étaient supérieurs à 5 cas pour 100.000 habitants (respectivement de 5.7 ; 6.9 et 8.8). Le Luxembourg, l'Islande et la Finlande n'ont déclaré aucun cas de rougeole en 2002 alors que les taux d'incidence dans les autres pays d'Europe de l'Ouest étaient inférieurs à 1 cas pour 100.000 habitants (tableau 3).

Alors que des pays européens, aux taux de couverture vaccinale très élevés, ont ou sont en passe d'éliminer la rougeole (Finlande, Suède, Norvège, Pays-Bas), d'autres sont confrontés plus ou moins fréquemment à des épidémies (Allemagne et Irlande par exemple). Les plus récentes sont survenues en Suisse et l'Italie.

- En Italie, en 2002, une large épidémie est survenue avec une distribution géographique reflétant l'inégalité des régions en matière de couverture vaccinale, les régions du sud étant les plus touchées. Dans la région de Campania notamment, 1 571 cas, dont la plupart survenus entre janvier et juillet, ont été notifiés par le réseau de pédiatres sentinelles. Ceci correspond à un taux d'incidence annuelle estimée à 3 750 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans alors que le taux d'incidence annuel national est de 58 cas pour 100.000 habitants (nombre de cas notifiés rapporté à la population couverte par les pédiatres du réseau). Un total de 469 enfants de moins de 15 ans a été hospitalisé dont 12 pour encéphalites. Trois décès sont survenus chez des enfants âgés de 6 mois, 4 et 10 ans. En 2003, une nouvelle augmentation de l'incidence a été montrée au sein du réseau sentinelles avec un total de 1 217 cas signalés entre janvier et mai et l'épidémie a continué à s'étendre à d'autres régions [Ciofi Degli Atti ML. 2002] [MMWR 2003].

- En Suisse, le taux d'incidence annuel de la rougeole est estimé entre 6 et 12 cas pour 100.000 habitants. Une augmentation en début d'année 2003 du nombre de cas notifiés a été enregistrée par le système de déclaration obligatoire. Au cours des premiers mois de l'année, un total de 464 cas de rougeole a été déclaré aux autorités de santé [Richard JL. 2003]. Des complications sont survenues chez 51 cas (11%) dont 3 encéphalites (2 cas de 10 ans et 1 cas de 16 ans) et 14 pneumonies. Malgré des campagnes de vaccination de routine et des rattrapages prévus en début et

fin de scolarité, la couverture vaccinale des jeunes enfants est autour de 80% et l'existence de poches de population non immune résulte pour la plupart du choix de parents opposés à la vaccination.

La Grande-Bretagne était proche de l'élimination quand une augmentation des cas a été observée en 2002 avec 327 cas confirmés (0.55 cas pour 100 000 habitants). Celle-ci est expliquée par la baisse de la couverture vaccinale du MMR® depuis 1998 qui a atteint en 2002 le niveau le plus bas observé depuis 1995. Cette baisse est notamment liée à la crainte, non fondée, de certains parents d'une association entre MMR® et autisme. Des travaux récents ont mis en évidence le risque de survenues d'épidémies à large échelle [Jansen VA. 2003] au Royaume-Uni et celui de voir réapparaître la rougeole à un niveau endémique.

Tableau 3 - Nombre de cas déclarés et incidence de la rougeole dans différents pays d'Europe
(Source : EUVAC.NET)

	Calendrier ROR 1 ^{ère} dose / 2 ^{nde} dose	Couverture vaccinale 1 dose	Système de déclaration obligatoire						Systèmes de surveillance sentinelles			
			Nombre de cas déclarés		Taux d'incidence pour 100.000 hbts		% de cas confirmés (laboratoire ou lien épidémiologique)		Nombre de cas extrapolés (nombre de cas notifiés)		Taux d'incidence extrapolé pour 100.000 hbts	
			2001	2002	2001	2002	2001	2002	2001	2002	2001	2002
Danemark	15 mois / 12 ans	94%	12	32	0,23	0,60	92	100				
Finlande	18 mois / 6 ans rattrapage 11-13 ans et jeunes adultes	96%	1	0	0,02	0,00	100					
Suède	18 mois / 12 ans	97%	5	8	0,06	0,09	80	75				
Allemagne	11-14 mois / 15-23 mois	77% à 19-35 mois 90% à 6 ans	6033	4664	7,36	6,68	50	50	(878)			13,8**
Irlande	12-15 mois / 4-5 ans	75% à 24 mois (68-82)*	244	268	6,35	6,91	-	03				
Royaume- Uni	12-18 mois / 3-4 ans Campagne de masse 1994	84% à 2 ans 91% à 5 ans	73	327	0,12	0,55	100	100				
Pays-Bas	14 mois / 9 ans	94%	17	3	0,11	0,02	24	33				
Suisse	12 mois / 15-24 mois rattrapage 12-15 ans	81% à 2 ans 89% à 7 ans	61	47	0,85	0,66	89	89	700 (22)	500 (-)		9,76 6,98
Italie	12 mois / 6 ou 12 ans	56% (25-88)*	799	5049	1,39	8,79	00	00	- (54)	- (2075)		-18** -738**
Espagne	12-15 mois/ 3-6 ans	95%	54	79	0,14	0,20	89	80				
Portugal	15 mois / 11-13 ans	96% à 2 ans	21	6	0,21	0,06	00	17				
France	12 mois / 3-6 ans rattrapage 11-13 ans	84% à 24 mois 94% à 6 ans	-	-	-	-	-	-	8460 (22)	5190 (12)		14,22 8,70

*extrêmes régionaux

** pédiatres sentinelles (pour Italie : www.spes.iss.it)

N.B. : Les données ne sont pas disponibles pour une comparaison en 2003.

2.3 Surveillance de la rubéole congénitale en France

2.3.1 Le dispositif de surveillance

Le réseau Rénarub, mis en place en 1976, est la principale source d'information sur la situation épidémiologique de la rubéole en France. Il a pour objectif de recenser, au niveau national, les rubéoles survenues en cours de grossesse et les rubéoles congénitales et plus largement, d'évaluer l'impact de la politique vaccinale et des mesures de prévention mises en œuvre en France dans la perspective de l'élimination de la rubéole congénitale.

Le réseau Rénarub regroupe les laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) répertoriés qui font la recherche des IgM antirubéoleuses. En 2002, l'effectif du réseau était de 289 laboratoires. Parmi ceux-ci, 102 (35%) sont hospitaliers et 187 (65%) sont privés. Les laboratoires situés en France métropolitaine sont au nombre de 278 et couvrent l'ensemble du territoire national.

Le recueil de l'information se fait à deux niveaux :

- Dans un premier temps, auprès des biologistes qui sont sollicités chaque semestre pour communiquer les infections rubéoleuses diagnostiquées chez une femme enceinte ou découvertes chez un nouveau-né.
- Dans un second temps, auprès des médecins traitants, gynécologues, obstétriciens et pédiatres qui fournissent, à l'aide d'un questionnaire, des informations démographiques, biologiques et cliniques sur la femme infectée et sur le nouveau-né ou le fœtus.

La participation des biologistes et des cliniciens repose sur le volontariat. Les informations recueillies concernent les périodes de la grossesse et de la naissance mais n'incluent pas de suivi des enfants nés de mères infectées.

2.3.2 Participation des laboratoires

En 2002, le taux de participation des laboratoires en France Métropolitaine sollicités était de 100% (n=278/278). Le taux de participation des médecins était également de 100% (il n'y a eu aucun dossier sans réponse de médecin).

2.4 Epidémiologie de la rubéole congénitale en France

L'impact de la vaccination sur l'incidence de ces infections n'a été montré qu'après l'introduction du vaccin dans le calendrier vaccinal du nourrisson en 1983. Entre 1984 et 1992, les taux d'incidence des infections rubéoleuses en cours de grossesse ont fortement diminué passant de 39.6 cas à 3.5 cas pour 100 000 naissances vivantes (NV) (figure 4). En 1993-1994, 1997 et 2000, des pics d'incidence ont été mis en évidence par le réseau, avec des taux respectifs de 10.1, 12.0 et de 7.8 pour 100 000 NV [Six C. 2003].

Le nombre d'infections rubéoleuses en cours de grossesse recensées en France métropolitaine par le réseau Rénarub a été de 39 en 2001, 21 en 2002 et 15 en 2003. Ceci correspond à des taux d'incidence respectifs de 5.06, 2.76 et 1.97 pour 100 000 NV [Parent du Châtelet I. in press] [naissances en 2001, 2002 et 2003 – Données provisoires Insee].

Le nombre de nouveau-nés atteints de rubéole congénitale malformative a été de 6 en 2001, 1 en 2002 et 2 en 2003 ce qui correspond à des taux d'incidence respectifs de 0.78, 0.13 et de 0.26 pour 100 000 NV.

Au cours des 3 dernières années, le nombre total d'infections rubéoleuses survenant chez des femmes enceintes de moins de 20 ans a été de 13 (soit 18% parmi les 72 cas notifiés sur la période). Les taux d'infections observés dans cette tranche d'âge en 2001, 2002 et 2003 ont été respectivement de 50.1, 13.1 et 20.3 pour 100 000 NV, signant une persistance de la circulation du virus chez les adultes jeunes.

Entre 1998 et 2000, le nombre d'interruptions médicales de grossesses (IMG) liées à une infection au cours de la grossesse est passé de 4 à 18 (Figure 5). Ceci témoigne d'une absence de protection immunitaire des femmes mais aussi d'une meilleure surveillance par le diagnostic anténatal susceptible d'expliquer en partie la baisse de l'incidence des RCM. Cependant, la baisse du nombre de cas de rubéoles congénitales malformatives (RCM) observée entre 2001 et 2003, associée à une baisse des ITG réalisées dans un contexte de primo-infection (8 en 2001, 11 en 2002 et 4 en 2003) est en faveur d'une plus faible circulation virale.

L'enquête séro-épidémiologique conduite en 1998 montre une plus faible réceptivité chez les femmes au-delà de l'âge de 15 ans par rapport aux hommes. Ceci reflète l'impact du rattrapage vaccinal sélectif. Les

niveaux de réceptivité des jeunes filles âgées de 10-14 ans et 15-19 ans ont été estimés à 15% et 12% respectivement alors qu'ils étaient de 2% entre 20 et 29 ans (figure 5).

Cette situation constituait un risque d'augmentation future du nombre d'infections rubéoleuses durant la grossesse. Cependant les données des enquêtes réalisées en milieu scolaire montrant une couverture vaccinale avec le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole à 94% pour les 5-6 ans en 1999-2000 et à près de 90% pour les 14-15 ans en 2000-2001 (données provisoires DREES) sont en faveur d'une amélioration récente du rattrapage vaccinal effectué après 2 ans. Même si la couverture vaccinale à l'âge de 2 ans reste sub-optimale (86% en 2002 - données provisoires DREES), ces observations pourraient expliquer la diminution de la circulation virale mise en évidence par le réseau Rénarub chez les femmes enceintes depuis 2000.

Figure 4 - Taux d'incidence des infections rubéoleuses certaines et probables chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives, 1976-2003, France métropolitaine. Réseau Rénarub

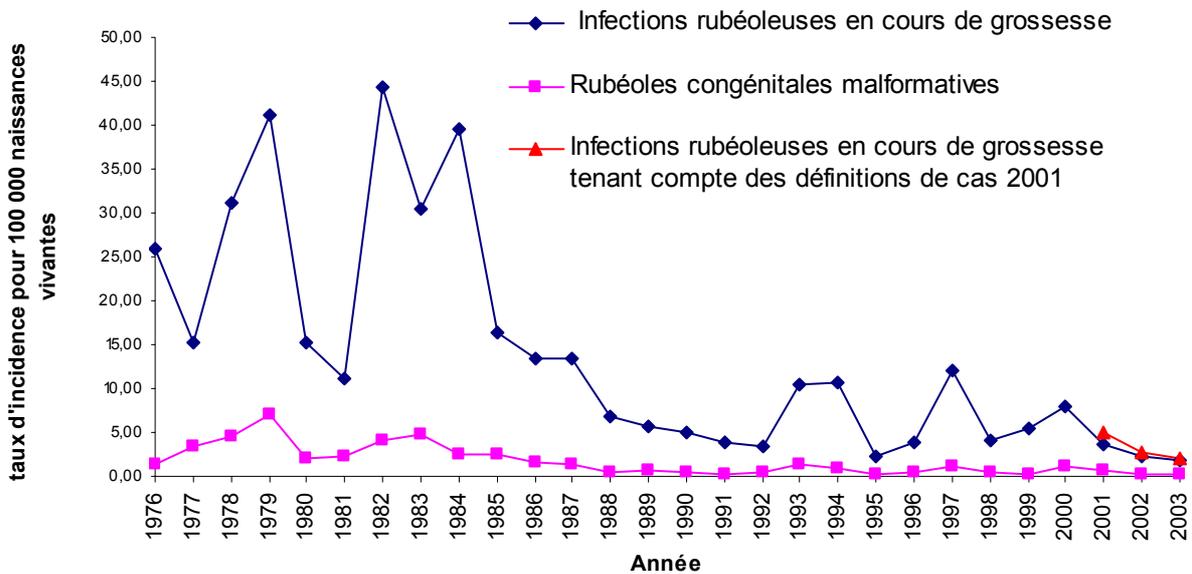


Figure 5 - Réceptivité à la rubéole en fonction de l'âge et du sexe – ESEN 1998 - France (n = 2424) Source : InVS / Aventis Pasteur

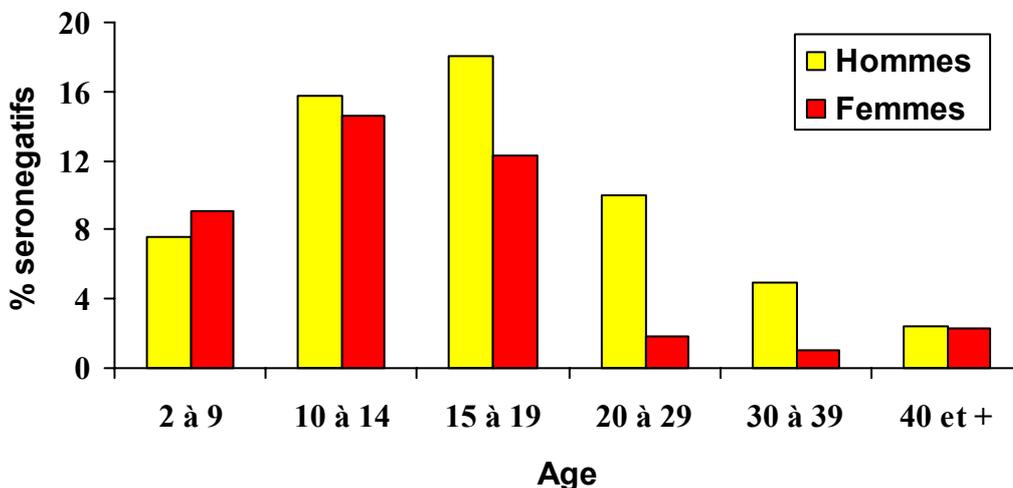
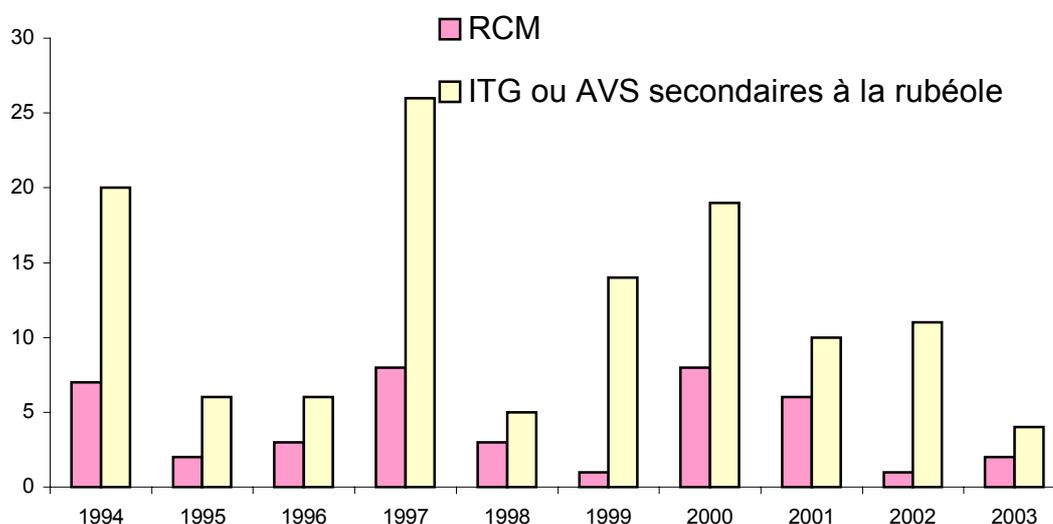


Figure 6 - Nombre de RCM et de grossesses interrompues dans le cadre d'une primo-infection maternelle rubéoleuse. 1994-2003

(RCM = rubéole congénitale malformative, IMG = interruption médicale de grossesse, AVS = avortement spontané)



3 Vaccins et pharmacovigilance

3.1 Les vaccins

Différentes souches vaccinales sont utilisées à l'heure actuelle en France dans les vaccins contre la rougeole. La souche Schwarz est utilisée dans le vaccin monovalent (Rouvax®), et dans le vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole (Priorix®), la souche Edmonston dans le vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole (ROR Vax®). La souche Wistar RA 27/3 est utilisée dans tous les vaccins contenant la valence rubéole (Rudivax®), et les deux vaccins trivalents.

3.2 Calendrier vaccinal 2004

La première dose est recommandée à partir de l'âge de 12 mois et la seconde entre 3 et 6 ans. Cette seconde vaccination ne constitue pas un rappel - l'immunité acquise après une première vaccination est de longue durée - mais un rattrapage pour les enfants n'ayant pas effectué leur séroconversion vis-à-vis d'un ou de plusieurs antigène(s) du premier vaccin. La seconde dose peut être administrée avant l'âge de 3 ans, en respectant un délai d'au moins un mois entre les deux vaccinations. Les enfants ayant reçu une dose de vaccin contre la rougeole avant l'âge de 1 an doivent recevoir, comme les autres enfants, deux doses de vaccin rougeole, oreillons, rubéole. Pour les enfants âgés de plus de 6 ans, il convient de s'assurer qu'ils ont été vaccinés au moins une fois contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Dans le cas contraire, une dose de vaccin triple associé est recommandée. Elle peut être administrée entre l'âge de 11 et 13 ans ou peut être proposée plus tôt.

Chez les adolescentes et les jeunes femmes non vaccinées contre la rubéole, la vaccination est recommandée, par exemple lors d'une consultation prénuptiale ou pour contraception. La sérologie préalable et/ou post-vaccinale n'est pas utile. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination en raison d'un risque tératogène théorique. Pour les femmes enceintes dont la sérologie prénatale est négative ou le statut immunitaire inconnu, la vaccination ne peut être pratiquée pendant la grossesse et devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité ou à défaut, au plus tôt après la sortie.

3.3 Pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque résultant de l'utilisation des médicaments dont les vaccins dans les conditions normales d'utilisation c'est-à-dire durant la période post-AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

A l'heure actuelle, les vaccins contenant la valence rougeoleuse et rubéoleuse mis à disposition du corps médical français sont les vaccins monovalents Rouvax® et Rudivax® respectivement et les vaccins trivalents Rougeole-Oreillons-Rubéole ROR Vax® et Priorix®. Le vaccin ourlien monovalent n'est pas disponible en France.

L'analyse du profil de sécurité d'emploi de ces vaccins a été réalisée à partir de l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies dans le monde (Source : rapports périodiques de synthèse de pharmacovigilance [ou PSURs] fournis par les laboratoires concernés) et des données de la littérature.

3.3.1 Bilan global de pharmacovigilance

Vaccins contenant la valence rougeoleuse

Un total de plus de 5 900 cas dont 2 360 graves¹ ont été rapportés pour environ 472 millions de doses vaccinales vendues sur environ 7 années de commercialisation dans le monde (Novembre 1996 - Novembre 2003), ce qui correspond à un total de 15 770 effets indésirables dont 5 779 graves.

	Taux de notifications / 100 000 doses vaccinales
Cas (toute gravité confondue)	1.25
Cas graves	0.5
Effets indésirables (toute gravité confondue)	3.3
Effets indésirables graves	1.2

Quel que soit le vaccin rougeoleux considéré, la majorité des réactions post vaccinales rapportées sont attendues² : fièvre (13.6% [n = 2139/15770]), rash cutané (9.5%), réaction au site d'injection (4.8%), lymphadénopathie (2.5%) et convulsions fébriles (2.4%). Ces effets indésirables, habituellement transitoires et d'intensité modérée, sont survenus dans les 15 jours suivants la vaccination.

Le taux de notification des réactions anaphylactiques signalées après vaccination [n = 97/15770] est estimé à 0.02/100 000 doses vaccinales.

La nature des réactions majoritairement rapportées suite à l'analyse des PSURs est largement décrite dans la littérature. [Wellington K. 2003] [Davis RL. 2003] [Jadavji T. 2003] [Bohlke K. 2003] [Jefferson T. 2003] [Pool V. 2002] [Ovetchkine P. 2001] [Carapetis JR 2001] [Barlow WE 2001] [Patja A. 2000] [Usonis V. 1999] [Jenkin GA. 1999] [Davis RL. 1997] [Miller CL. 1983] [Duclos P. 1998] [Strebel PM. 2004]

Effets indésirables	Incidence (%)	Délai de survenue (jours)	Durée (jours)	Références bibliographiques
Fièvre ≥ 39.4°C	5 à 15	7 à 12	1 à 2	[Duclos P. 1998] [Strebel PM. 2004]
Rash cutané	5	7 à 10	1 à 3	[Jenkin GA. 1999] [Duclos P. 1998] [Strebel PM. 2004]
Convulsions fébriles	0.02 à 0.03	8 à 14	-	[Barlow WE 2001]
	0.005	-	-	[Barlow WE 2001]10, 14, [Duclos P. 1998] [Strebel PM. 2004]
Purpura thrombocytopénique	0.001 à 0.003	15 à 35	-	[Jadavji T. 2003] [Jefferson T. 2003] [Ovetchkine P. 2001] [Barlow WE 2001] [Duclos P. 1998] [Strebel PM. 2004]
Réaction anaphylactique	0.0001 à 0.005	-	-	[Bohlke K. 2003] [Pool V. 2002] [Carapetis JR. 2001] [Patja A. 2000] [Duclos P. 1998] [Strebel PM. 2004]

¹ Effet indésirable grave : Effet grave ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou anomalie ou malformation congénitale.

² Effet indésirable attendu : Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution correspond aux informations mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Vaccins rubéoleux

Un total de 250 cas dont 59 graves¹ ont été rapportés pour plus de 44 millions de doses vaccinales vendues durant 12 années de commercialisation dans le monde (Janvier 1992 – Décembre 2003), ce qui correspond à un total de 528 effets indésirables dont 113 graves.

	Taux de notifications/ 100 000 doses vaccinales
Cas (toute gravité confondue)	0.57
Cas graves	0.13
Effets indésirables (toute gravité confondue)	1.2
Effets indésirables graves	0.26

La majorité des réactions post vaccinales rapportées sont attendues² : lymphadénopathie (21.2% [n=112/528]), atteinte cutanée de type rash et/ou prurit (18.9%), arthralgie (11.0%), fièvre (8.9%) et asthénie (3.0%). Ces effets indésirables, habituellement transitoires et d'intensité modérée, sont survenus dans les 15 jours suivants la vaccination.

Seuls, deux cas graves post vaccinaux d'anaphylaxie d'évolution favorable ont été signalés durant la période d'analyse (choc anaphylactique [Wellington K. 2003] et réaction anaphylactique [Wellington K. 2003], soit un taux de notification de l'ordre de 0.004/ 100 000 doses vaccinales.

Ont également été rapportées quatre observations de purpura thrombocytopenique. De cas similaires post rubéoleux ont déjà été décrits dans la littérature [Bartos H. 1972] [Lokietz H. 1965] [Wallace DC. 1964] [Wallace SJ. 1963].

Vaccins contre les oreillons

Seules les données de la littérature ont permis d'évaluer le profil de sécurité d'emploi du vaccin ourlien monovalent.

Ainsi, les réactions les plus fréquemment rapportées après vaccination ourlienne sont les suivantes : parotidite dans les 10-14 jours suivants l'injection du vaccin et fièvre de faible intensité [Fescharek R. 1990]. Concernant les parotidites, une étude comparative menée chez des enfants a montré une incidence de l'ordre de 1.6% après administration de la souche ourlienne Jeryl Lynn versus 1 à 2% avec la souche Urabe [Miller C. 1989].

Ont été plus rarement signalés des orchites, atteintes cutanées de type rash et/ou prurit, des purpuras, des convulsions fébriles et surdités de perception transitoires [Plotkin SA. 2004] [Kuczyk MA. 1994] [Stewart BJA. 1993] [Nabe-Nielsen J. 1988] [Griffin MR. 1991].

Enfin des méningites aseptiques peuvent survenir dans les 2 à 3 semaines suivant la vaccination ; elles sont spontanément résolutive en moins d'une semaine sans séquelles. Le risque de développer cette complication dépend de la souche vaccinale ; elle a été essentiellement observée avec la souche Urabe qui, de ce fait a été remplacée par la souche Jeryl-Lynn. L'incidence rapportée lors de l'utilisation de la souche actuelle Jeryl-Lynn est de l'ordre de 1/800 000 [Nalin D. 2001].

3.3.2 Vaccin trivalent et autisme

En 1998, au Royaume-Uni, Wakefield et coll. suggérait l'hypothèse selon laquelle l'administration du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole chez les jeunes enfants pourrait favoriser le développement de troubles autistiques [Wakefield AJ. 1998]. Depuis cette publication, de nombreuses études conduites dans plusieurs pays, n'ont pas mis en évidence un lien entre cette vaccination et l'apparition d'autisme [Jefferson T. 2003] [De Stefano F. 2004] [Makela A. 2003] [Wilson K. 2003] [Miller E. 2003] [Taylor B. 2003] [Taylor B. 2002] [Madsen KM. 2002] [De Stefano F. 2002] [De Stefano F. 2001] [Fombonne E. 2001] [Farrington CP. 2001] [Dales L. 2001] [De Wilde S. 2001] [Kaye JA. 2001] [Taylor B. 1999].

3.3.3 Profil de sécurité d'emploi des vaccins contenant la valence rougeoleuse dans les populations non ciblées dans le calendrier vaccinal

L'absence de données d'exposition aux vaccins contenant une valence rougeoleuse chez les nourrisson d'âge inférieur à 9 mois et les personnes d'âge supérieur à 13 ans ne permet pas de conclure sur leur degré de tolérance pour ces populations non ciblées dans le calendrier vaccinal actuel.

Cependant, divers auteurs font état d'une bonne tolérance des vaccins rougeoleux (monovalents ou combinés) chez l'adulte [Patja A. 2000] [Seager C. 1994] [Chen RT. 1991] [Cohn ML. 1994] [Côté TR. 1993] [D'Amelio R. 2000]. Par ailleurs, l'indication du Priorix® dans cette même population est, à ce jour, enregistrée dans

une dizaine d'Etats-Membres Européens sur la base des données cliniques disponibles chez l'adulte pour le MMR II® (produit identique au ROR Vax®). Or, aux Etats-Unis, ce vaccin MMR II® est actuellement recommandé chez l'adulte [CDC 1998].

3.3.4 Contre-indications et précautions d'emploi des vaccins contenant la valence rougeoleuse

Une allergie connue à tout constituant du vaccin notamment à la néomycine, des déficits immunitaires congénitaux ou acquis touchant l'immunité cellulaire sont les principales contre-indications.

Leur utilisation est déconseillée pendant la grossesse.

Les antécédents d'allergie à l'œuf doivent faire l'objet d'une précaution d'emploi, ainsi qu'en cas d'intolérance au fructose en raison de la présence de sorbitol.

3.3.5 Conclusions

L'analyse de l'ensemble des données de pharmacovigilance associées à celles de la littérature permettent de conclure à une tolérance globale satisfaisante :

- des vaccins contenant la valence rougeoleuse que ce soit dans les populations ciblées dans le calendrier vaccinal mais également pour l'adolescent ou l'adulte. Ainsi, le taux de notifications de cas de pharmacovigilance estimé à partir de l'analyse des PSURs est de l'ordre de 1.2 cas/100 000 doses vaccinales.

Fièvre, rash et réactions locales transitoires prédominant. Les réactions graves, majoritairement rapportées, sont des convulsions fébriles pouvant apparaître dans les minutes suivant l'injection du vaccin.

Une évaluation du profil de sécurité d'emploi de ces vaccins chez le nourrisson d'âge inférieur à 9 mois apparaît plus problématique du fait que les données cliniques dans cette population sont quasi-inexistantes. Cependant, il faut signaler qu'aux Etats-Unis, l'administration du vaccin MMR II® est recommandée chez le nourrisson âgé entre 6 et 11 mois dans certaines situations particulières [Kaye JA. 2001].

Enfin, l'hypothèse d'une éventuelle association entre la survenue de troubles autistiques et d'une vaccination Rougeole-Oreillons-Rubéole n'est, à ce jour, toujours pas démontrée

- du Rudivax® avec un taux de notification de l'ordre de 0.5 cas/100 000 doses vaccinales vendues (0.1 cas graves/100 000). La survenue de réactions anaphylactiques reste exceptionnelle.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont attendus. Ainsi, lymphadénopathies, rash cutané, atteintes articulaires (arthrite, arthralgie) et fièvre transitoires prédominant. Les réactions graves, majoritairement rapportées, sont des lymphadénopathies et atteintes articulaires d'évolution favorable.

- du vaccin ourlien monovalent pour lequel les effets indésirables observés sont rares et bénins : parotidite, fièvre d'intensité modérée [WHO 2001]. Des cas d'orchite et de surdité de perception ont également été rapportés. Le risque de survenue de méningite aseptique est moindre depuis l'utilisation de la souche ourlienne Jeryl-Lynn [Autret E. 1996] [Sugiura A. 1991] [Jonville-Bera AP. 1996].

4 Couverture vaccinale

4.1 Méthodes de mesure de la couverture vaccinale

4.1.1 À l'âge de 2 ans

La couverture vaccinale est suivie par l'analyse des certificats de santé remplis pour chaque enfant par le médecin lors de l'examen obligatoire du nourrisson au 24^{ème} mois (CS24) [Bussière E. 2000] [SESI/DREES 1992-2001]. Le service départemental de protection maternelle et infantile (PMI), après exploitation locale, fournit les résultats à la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) du ministère en charge de la santé. Depuis 1985, il est procédé à l'analyse exhaustive de tous les antigènes mentionnés sur les CS24, dont la rougeole et la rubéole. Les remontées du certificat du 24^{ème} mois souffrent d'un défaut d'exhaustivité (environ 50%) mais les études montrent que la pertinence des résultats demeure élevée.

4.1.2 A l'âge de 3-4 ans

On dispose de données de couverture vaccinale recueillies sur les carnets de santé, au cours des bilans de santé effectués en école maternelle par les services de PMI (enfants de trois à quatre ans). L'évaluation porte sur le BCG, la vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons. L'échantillon d'enfants étudié était de plus de 300 000 en 2001 [Bussière E. 2000] [SESI/DREES 1992-2001].

4.1.3 Entre 5 et 16 ans

De 1985 à 1997, une enquête de couverture vaccinale était réalisée environ tous les deux ans chez les enfants en dernière année de maternelle, par les médecins et infirmières de l'Education nationale, lors du premier bilan de santé scolaire [Guignon N. 2002] [Antona D. 2003]. L'échantillon des écoles à enquêter résultait du tirage au sort réalisé par l'Education nationale. Tous les élèves d'une classe étaient enquêtés. La taille de l'échantillon était calculée de façon à avoir au moins 150 élèves par département pour obtenir une représentativité au moins régionale. Les analyses étaient réalisées par la DREES. Ces enquêtes incluait les antigènes rougeole, rubéole et oreillons ainsi que la morbidité rougeoleuse.

En 1998, une enquête postale auprès d'un échantillon de 6 490 foyers a été effectuée, pour estimer la couverture vaccinale rougeole-oreillons-rubéole chez les enfants de 0 à 15 [Antona D. 1999].

A partir de l'année scolaire 1999-2000, un cycle triennal d'enquêtes, coordonné par le ministère en charge de la santé (Direction Générale de la Santé, DREES) et le ministère de l'Education nationale (Direction de l'Enseignement Scolaire, Direction de la Programmation et du Développement), auquel contribue l'Institut de veille sanitaire, a été mis en place. Il s'agit d'une série d'enquêtes menées par les médecins et infirmières de l'éducation nationale, auprès de trois générations d'enfants (enfants de 5-6 ans en grande section de maternelle, de 9-10 ans en cours moyen 2 me année (CM2) et de 13-15 ans en classe de 3 me). Ces enquêtes portent sur un grand nombre de problèmes de santé (surpoids, vision, asthme...) et ont maintenu les variables de mesure de la couverture vaccinale. La taille de l'échantillon est de l'ordre de 7000 enfants, calculée pour que les résultats soient représentatifs au niveau national et régional. L'échantillon est obtenu par tirage au sort des établissements puis un sous-échantillon d'élèves est tiré de façon aléatoire dans l'ensemble des classes concernées. L'enquête porte sur tous les antigènes du calendrier vaccinal que l'enfant devrait avoir reçus à son âge. La première enquête a eu lieu en grande section de maternelle au cours de l'année 1999-2000, puis en 3 me au cours de l'année scolaire 2000-2001 et en CM2 courant 2001-2002. Un nouveau cycle a débuté en maternelle en 2002-2003.

4.1.4 Surveillance séro-épidémiologique

Une enquête séro-épidémiologique a été conduite en 1998 pour évaluer le niveau de protection de la population française contre un certain nombre de maladies à prévention vaccinale.

4.1.5 Autres enquêtes

Des enquêtes combinant évaluation de la couverture vaccinale et enquête d'opinion dans des départements à faible couverture vaccinale pour la rougeole, les oreillons et la rubéole ont été réalisées par la Fédération nationale des observatoires régionaux de santé (FNORS) [Rotily M. 2001].

4.2 Résultats

En 2003 (données provisoires), la couverture vaccinale vis-à-vis de la rougeole pour la 1 re dose est à 24 mois de 86,4% et à 4 ans de 92%. La figure 7 montre la disparité des couvertures vaccinales vis-à-vis de la rougeole par département, avec des couvertures plus élevées dans la moitié nord de la France.

L'enquête réalisée auprès des CM2 en 2001-2002 montre un taux de vaccination contre la rougeole de 95%. Ce taux est plus fort au nord de la France et dans les DOM que dans le sud. Cette couverture vaccinale ne semble pas dépendre du niveau social des parents ni de la scolarisation en [Labeyrie C. 2004].

La dernière enquête réalisée en milieu scolaire à 6 ans en 1999, montrait une couverture à 94,3%. Pour cette génération d'enfants nés en 1993, à l'âge de 4 ans, elle était estimée à 88,6% alors qu'elle était de 82,6%   24 mois.

La comparaison des résultats de l'enquête de la FNORS avec l'analyse des CS24 montre, à l'exception du Gard et des Hautes-Pyrénées en 1997, des chiffres de couverture comparables (tableau 4). Ainsi, malgré un taux de réception des certificats de santé du 24 me mois compris entre 50 et 60%, les estimations fournies à

partir de cette source de données semblent fiables. Cette conclusion est renforcée par la comparaison, pour une même classe d'âge, des couvertures mesurées à 24 mois, à 3-4 ans et à 6 ans, montrant une grande cohérence entre les résultats de ces différentes sources [InVS 2001].

La figure 8 montre l'évolution de la couverture rougeole selon l'année de naissance (1979-99) et donne une estimation du rattrapage de couverture vaccinale pour une même classe d'âge. Elle montre une augmentation rapide des couvertures jusqu'en 1995, correspondant à la cohorte de naissance de 1993, et une stagnation depuis (tableau 5).

L'enquête postale réalisée en 1998 chez les 0-15 ans, a montré des couvertures supérieures à 90% pour les 3 valences pour les enfants âgés de 2 à 10 ans, puis une décroissance des chiffres de couverture dans les tranches d'âge plus élevées avec, à 15 ans, des couvertures à 64% pour la rougeole, 48% pour la rubéole et 37% pour les oreillons.

Les données de prescriptions du vaccin triple par le secteur libéral (Source IMS-Health) sont en faveur d'une couverture pour la seconde dose dépassant 50%. Cependant en l'absence d'information sur la part des prescriptions au delà de 2 ans correspondant à l'administration de la seconde dose ou à un rattrapage d'enfants non vaccinés, il n'est pas possible de fournir une estimation plus précise de la couverture pour la seconde dose.

Les données de l'enquête séroépidémiologique de 1998 montrent une plus faible réceptivité à la rubéole des femmes au-delà de l'âge de 15 ans par rapport aux hommes ce qui reflète l'impact du rattrapage vaccinal sélectif. Les niveaux de réceptivité des jeunes filles âgées de 10-14 ans et 15-19 ans ont été estimés à 15% et 12% respectivement alors qu'ils étaient de 2% entre 20 et 29 ans (figure 5). En ce qui concerne la rougeole, l'enquête montre que 5% de la population âgée de 15 à 19 ans à cette période n'est pas protégée contre cette maladie. Cette proportion est égale à 10% pour la classe d'âge de 5-9 ans et à plus de 15% pour la classe d'âge 1-4 ans (figure 3).

4.3 Remarques

La couverture à 2 ans pour la vaccination contre la rougeole reste insuffisante et stagne autour de 85% depuis plusieurs années. Dans certains départements du sud du pays, elle est même inférieure à 80% voire 70%. Ces niveaux de couverture sont inférieurs à ceux observés pour d'autres antigènes du calendrier vaccinal du nourrisson, en particulier les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et Hib (97 à 98% pour 3 doses à 24 mois).

Tableau 4 - Evolution de la couverture vaccinale rougeole : comparaison des données de l'enquête FNORS (sondage aléatoire) et de l'analyse des CS24, en 1997 et 1999 (en %)

Département	1997		1999	
	FNORS [IC 95%]	CS24	FNORS [IC 95%]	CS24
Alpes-de-Haute-Provence	63,3 [57,6-68,5]	65,1	67,6 [62,0-72,8]	64,4
Ariège	73,2 [67,7-78,1]	74,1	68,6 [63,0-73,7]	71,0
Charente	81,4 [76,2-85,2]	82,3	84,8 [80,2-88,4]	85,1
Corse du Sud	81,3 [75,9-85,7]	83,7	83,9 [79,0-87,9]	78,5
Dordogne	73,5 [68,2-78,2]	74,3	75,4 [70,0-80,1]	76,7
Gard	76,7 [71,3-81,3]	62,5	77,0 [71,7-81,5]	73,1
Hautes Alpes	73,1 [67,8-77,8]	ND	71,1 [65,6-76,1]	ND
Hautes-Pyrénées	78,7 [73,6-82,9]	88,6	78,1 [73,6-85,5]	77,0
Jura	76,3 [71,0-80,9]	77,4	74,6 [69,3-79,2]	76,9
Lot	72,1 [66,6-77,0]	74,3	75,5 [70,1-80,2]	72,8
Lot et Garonne	69,6 [63,9-74,7]	71,8	67,5 [61,9-72,7]	73,4
Morbihan	86,8 [82,3-90,3]	85,9	87,9 [83,5-91,2]	ND

FNORS : sondage aléatoire, enquête FNORS/ORS
 CS24 : analyse des certificats de santé du 24^{ème} mois
 IC 95% : intervalle de confiance à 95%
 ND : non disponible

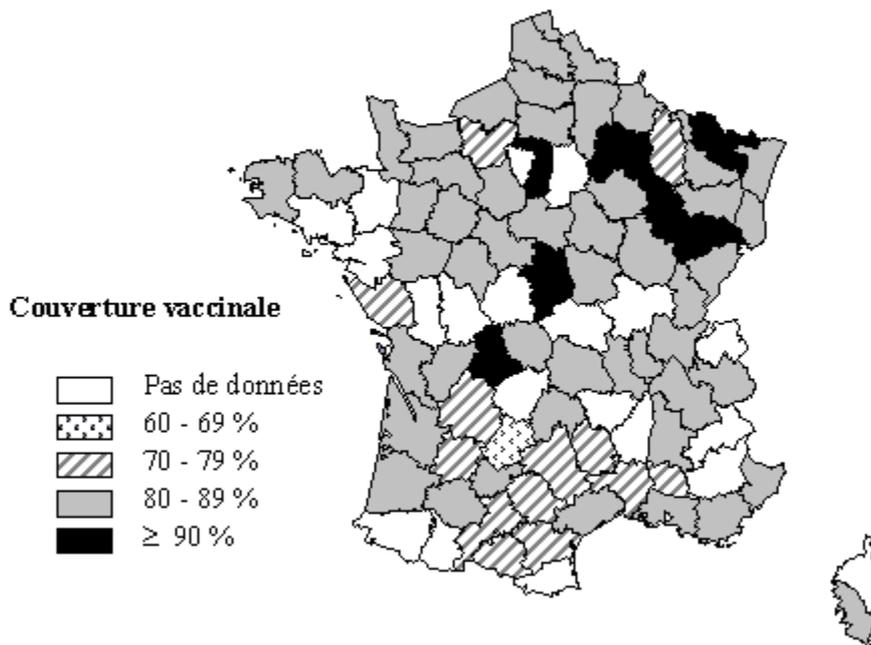
Source : [Rotily M. 2001]

Tableau 5 - Evolution de la couverture vaccinale en France des enfants âgés de 24 mois (1992-2001)

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Nombre de départements ayant répondu	83	84	88	86	77	19	83	84	83	78
Nombre de certificats reçus	444 153	428 548	430 072	439 463	363 493	383 714	417 093	434 383	427 721	377 424
Taux de réception pour 100 naissances domiciliées	58	59	58	60	51	53	57	60	58	51
Rougeole (%)	75,5	77,8	80,3	82,6	83,8	83,3	82,5	82,7	84,1	84,6
Oreillons (%)								81,0	83,5	84,2
Rubéole (%)	74,9	76,4	79,1	81,5	83,1	82,5	81,9	82,3	83,8	84,2

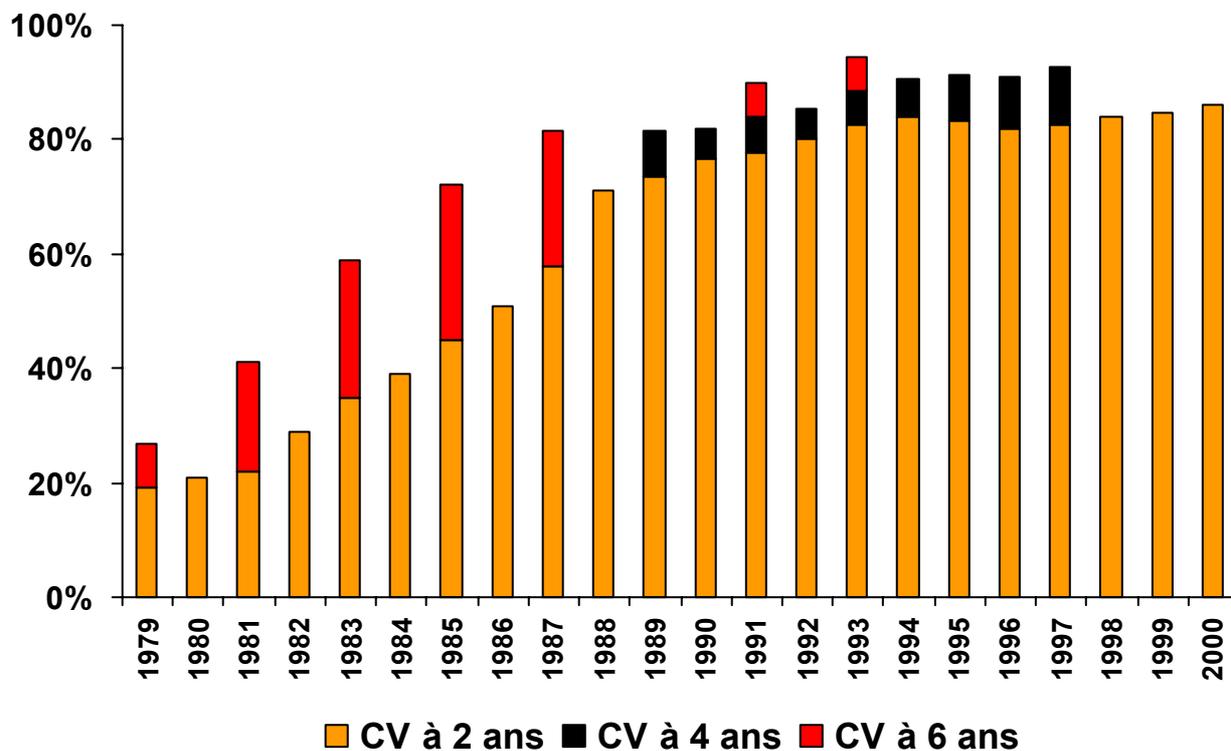
Source : DREES - analyse des CS24 au 25/05/2003

Figure 1 - Couverture vaccinale R-O-R, enfants âgés de 24 mois, France, 2001



Données DREES au 25/05/2003

Figure 8 - Évolution de la couverture rougeole à 2, 4 et 6 ans par année de naissance - France 1981-2002 (Source : certificats de santé du 24^{ème} mois et enquêtes en milieu scolaire - PMI - DREES)



5 Les freins à la vaccination contre la rougeole en France et dans le contexte des pays industrialisés

5.1 Opinions, attitudes et comportements par rapport à la vaccination contre la rougeole en France : résultats des études menées par le CFES/INPES, 1994-2002

Plusieurs enquêtes, de type quantitatives ou qualitatives, ont été réalisées à l'initiative du le comité français d'éducation pour la santé (CFES), puis de l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), depuis une dizaine d'années. Ces données permettent de disposer d'informations sur l'évolution des attitudes, opinions, comportements de la population générale ainsi que des médecins généralistes sur le thème des vaccinations, et plus particulièrement de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Elles permettent ainsi de comprendre le niveau d'adhésion de la population et des professionnels de santé vis-à-vis de la politique vaccinale et d'en repérer les déterminants et les freins.

5.1.1 L'attitude des médecins généralistes

Les médecins généralistes ont une opinion très majoritairement favorable à la vaccination, mais ils expriment des réserves.

Les enquêtes Baromètre Santé [Baromètre santé médecins 1998] [Baromètre santé 2000] réalisées auprès des médecins généralistes en 1994, 1998 et 2002-2003, montrent que l'opinion des médecins reste globalement favorable à la vaccination en général et à la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole en particulier. Peu d'évolutions sont observées sur les 10 dernières années.

Le dernier sondage fait état de 97.6% de médecins favorables au principe de la vaccination, dont 75.4% très favorables. A noter cependant que ce dernier taux avait diminué de 9.1 points entre 1994 et 1998, pour se stabiliser depuis.

- ◆ Concernant plus spécifiquement la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, les médecins généralistes y sont favorables pour 95.0% d'entre eux ; ce taux est en légère augmentation depuis 10 ans. Cependant 4.9% déclarent encore y être défavorables³.
- ◆ Cette vaccination est proposée aux enfants de 1 à 2 ans : systématiquement par 87.6% des médecins généralistes, selon les cas par 6.7% d'entre eux, jamais par 4,0% des médecins (nsp = 1.6%).
- ◆ De même, ceux-ci proposent une seconde dose pour les enfants entre 3 et 6 ans : systématiquement dans 80.1% des cas, selon les cas dans 12.3% des cas et jamais dans 6.3% des cas (nsp = 1.3%).
- ◆ Le rattrapage ROR est proposé aux enfants âgés de 11-13 ans : systématiquement dans 69.2% des cas, selon les cas dans 22.6% des cas, jamais dans 7.0% des cas (nsp = 1.2%).

Les variables qui apparaissent liées statistiquement à une attitude réservée des médecins généralistes vis-à-vis de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole sont :

- ⇒ La pratique systématique de l'homéopathie⁴ ($p < 0,001$),
- ⇒ Exercer dans un cabinet individuel ($p = 0,05$).

D'autres variables s'avèrent discriminantes, mais le seuil de significativité n'est pas atteint probablement en raison d'effectifs réduits :

- ⇒ Etre du secteur 2 ou non conventionné (Odd Ratio (OR) ajusté = 1.8 [0.7-4.8])
- ⇒ Exercer dans le nord ouest de la France (OR ajusté = 2.1 [0.2-6.4])
- ⇒ Exercer dans le sud ouest de la France (OR ajusté = 2.3 [0.2-6.8])
- ⇒ Exercer dans le sud est de la France (OR ajusté = 1.5 [0.4-5.3])

¹ Sous l'intitulé « Opinion défavorable à la vaccination » sont regroupés les avis « plutôt pas favorable » et « pas du tout favorable », qui sont les propositions de réponse pour lesquelles les personnes interrogées ont dû opté.

⁴ Parmi les variables du modèle : secteur d'activité, sexe, âge, type de cabinet, nombre d'actes, pratique de MEP, région d'exercice.

Une autre étude [CFES 1998] réalisée en 1998 auprès de professionnels de santé de départements sous-vaccinants avait recueilli les avis suivants sur les motifs de non-vaccination :

- Maladies jugées bénignes ; méconnaissance des complications dont la fréquence de survenue reste faible ;
- Non perception du risque épidémique, tout en ayant conscience du coût social et économique en raison du congé pris par le parent pour soigner son enfant ;
- Risques d'effets secondaires indésirables de la vaccination ;
- Doute sur la durée et l'efficacité de l'immunité vaccinale acquise ;
- Méconnaissance du taux de couverture vaccinale de son département et de ses conséquences ;
- Suspicion d'intérêts liés entre les décisions de Santé Publique et l'industrie pharmaceutique.

5.1.2 L'attitude des parents

Les parents déclarent adhérer très majoritairement au principe de la vaccination. Une minorité exprime des réserves pour différents motifs.

Selon la dernière enquête Baromètre-santé [Baromètre santé 2000] réalisée en 1999 auprès de la population générale, plus de 9 Français sur 10 (91.7%) âgés de 15 à 75 ans, se déclarent favorables à la vaccination. Parmi ceux qui expriment une opinion défavorable, la plupart formule des réserves à l'égard de certains vaccins (hépatite B, grippe...), très peu à l'encontre de l'ensemble des vaccinations. Si ce constat apparaît satisfaisant, il met aussi en évidence l'écart habituel entre l'opinion déclarée et les comportements réels, puisque les taux de couverture vaccinale (vaccination initiale et rappels) n'atteignent pas des taux aussi élevés.

En analyse multivariée, les facteurs qui apparaissent statistiquement liés à une opinion défavorable vis-à-vis des vaccins sont :

- La méfiance exprimée à l'encontre des médicaments qui peuvent être assimilables à des drogues (notamment chez les jeunes de 15 à 25 ans) ;
- Le recours à l'homéopathie ou l'acupuncture (notamment par les adultes de 26 à 54 ans) ;
- La crainte des effets secondaires des vaccins, qui sont perçus comme faisant partie d'un arsenal thérapeutique.

Concernant plus spécifiquement la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, 82.5% des parents d'enfants de 1 à 6 ans déclarent avoir fait vacciner tous leurs enfants et 3.5% l'ont fait faire pour l'un des enfants mais pas pour tous. Parmi ceux qui ne l'ont pas encore fait, plus des 2/3 ont mentionné leur intention de le faire. Parmi 3.2% des personnes qui n'ont pas fait vacciner l'un de leurs enfants et qui n'envisagent pas de le faire, les principaux motifs invoqués sont la bénignité de ces maladies (30.8%) et la crainte des complications liées à la vaccination (19.7%). A noter qu'une proportion élevée (20.2%) n'indique pas de motifs particuliers à la non-vaccination.

Par rapport aux données observées en 1993, il existe une légère amélioration de l'adhésion des parents à la vaccination combinée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, sans atteindre cependant l'objectif d'une couverture vaccinale de 95%.

5.1.3 Variations géographiques

Les enquêtes *Baromètre Santé* ne permettent pas d'étudier les différences régionales en raison d'effectifs trop réduits⁵.

L'étude réalisée en 1998 par la FNORS [CFES 1998] dans les départements français dont les taux de couverture vaccinale étaient les plus faibles, a permis de préciser les motifs de non-vaccination exprimés par un échantillon de 409 parents qui n'avaient pas fait vacciner leur enfant contre la rougeole, les oreillons et la rubéole à l'âge de 2 ans. Les motifs invoqués étaient :

- Vaccin non proposé par le médecin, selon les parents (40.6% des cas) ;
- Négligence de la famille, oubli (28.9% des cas) ;
- Refus de la famille (30% des cas) en raison du bénéfice considéré comme supérieur de l'immunité naturelle (23.8%), des craintes des complications de l'acte vaccinal (16%), de l'opposition déclarée à la vaccination (6.6%), le plus souvent parce que le vaccin n'apparaît pas utile pour des maladies connues comme bénignes.

⁵ Concernant l'exploitation de données régionales, il est peut-être possible d'effectuer une analyse qui agrège les données par grande inter-région, permettant ainsi de disposer d'effectifs suffisants. Ce point sera retravaillé ultérieurement par l'équipe Baromètre sur les données du Baromètre médecins, en cours d'exploitation actuellement.

5.1.4 Comportements des médecins généralistes et des parents

Le CFES a fait réaliser plusieurs études qualitatives sur le thème de la vaccination, dont deux concernent plus spécifiquement la vaccination combinée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole [CFES 1990] [CRES 1993].

Ces informations sur les attitudes et les opinions des parents sont utilisées pour élaborer les stratégies de communication et définir les actions et messages les plus adaptés pour toucher le public concerné.

Les échantillons enquêtés sont limités et n'ont donc pas de valeur représentative.

Les résultats de ces enquêtes menées en 1990 et 1993 restent globalement valides, mais il est possible que des modifications aient pu intervenir depuis, sous l'influence d'événements touchant la prévention des maladies infectieuses, les effets secondaires de vaccinations telles que l'hépatite B, ainsi que les effets de la communication réalisée depuis dix ans sur la vaccination combinée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

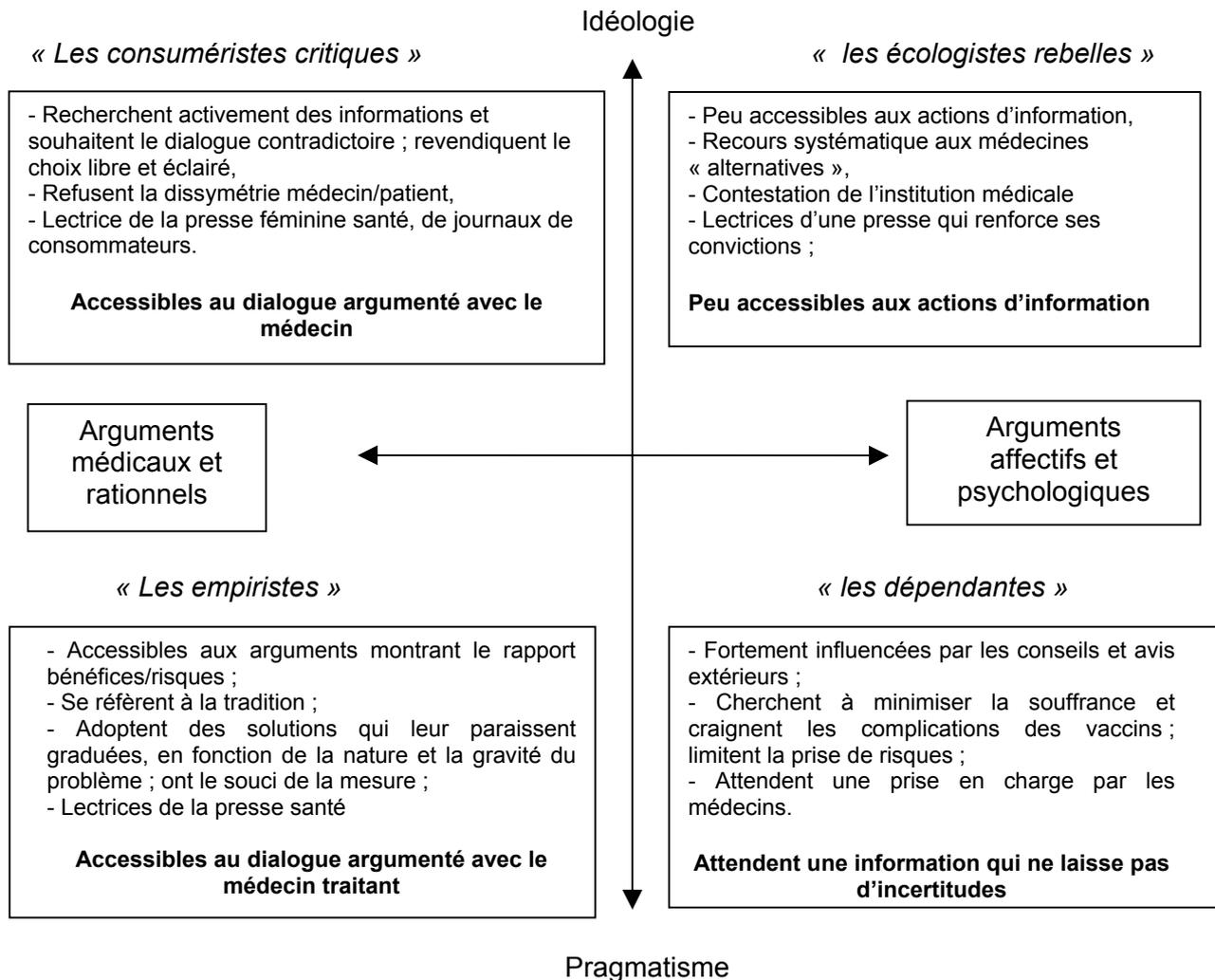
L'étude sur les freins à la vaccination combinée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole [CRES 1993] réalisée auprès des mères et des médecins de quatre départements dont le taux de vaccination était inférieur à 77%, avait mis en évidence à la fois des opinions partagées entre les différentes personnes interviewées et des spécificités décrites sous la forme d'une typologie des mères, établie en quatre catégories.

Parmi les éléments communs à l'origine des freins à la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, l'étude identifie les motifs suivants :

- Le refus de l'hypermédicalisation en matière de prévention et la préférence pour l'immunité naturelle ;
- Le recours à une médecine moins agressive ;
- La relative méconnaissance des complications et des séquelles de ces maladies, ou du moins la perception d'un risque faible ;
- La contestation de la légitimité et de l'intérêt médical de la vaccination combinée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ;
- Une représentation imaginaire de l'inoculation de 3 virus dans un même vaccin ;
- la résurgence du mythe de l'apprenti sorcier avec le risque de perte de contrôle ;
- Le statut facultatif du vaccin qui permet d'exercer son libre choix.

Parmi les éléments qui différencient les opinions des mères, l'étude identifie deux axes principaux : l'engagement que les mères portent à la santé, selon un gradient *pragmatisme* \leftrightarrow *idéologie*, et la nature de l'argumentation *discours médical rationnel* \leftrightarrow *discours psychologique et affectif* ; une typologie selon quatre catégories est proposée : les « écologistes rebelles », les « consuméristes critiques », les « empiristes » et les « dépendantes ». Cette typologie, nécessairement réductrice, a pour simple finalité d'aider à concevoir des stratégies et des dispositifs différenciés qui prennent mieux en compte les caractéristiques des mères réticentes ou réfractaires à la vaccination combinée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Figure 9 - Typologie des attitudes de mères réticentes ou réfractaires à la vaccination combinée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole



Il ressort également des études qualitatives des propositions sur les stratégies d'actions :

- La demande d'informations claires, neutres, indiquant les risques et les complications des maladies, l'efficacité et la sûreté du vaccin, la bénignité des effets secondaires ;
- La vaccination comme un élément d'une politique de prévention plus globale, en faveur des enfants ;
- L'intérêt d'une information régulière aux familles (rappel lors des dates anniversaires par exemple...) ;
- La nécessité d'actions ciblées (zones de résistance), en prévoyant des moyens spécifiques.

Au niveau des messages, plusieurs arguments seraient à faire valoir :

- La simplicité du vaccin 3 en 1 ;
- Les conséquences de ces 3 maladies qui peuvent être graves, quelque soit le milieu social ;
- L'immunité vaccinale identique à l'immunité naturelle.

Une étude qualitative [CFES non publié] réalisée auprès d'un échantillon d'adultes sur le suivi des différentes vaccinations apporte des informations plus récentes sur la représentation que se fait la population de l'acte vaccinal.

Celui-ci garde l'image d'un acte collectif subi, réalisé par obligation. S'il a permis d'obtenir des succès incontestés dans le passé, il existe aujourd'hui une certaine ignorance sur son intérêt. Il existe une attitude ambiguë à l'égard des autorités sanitaires et du discours institutionnel, associant à la fois la confiance mais aussi le sens critique et le « droit de savoir ». Le contexte général semble marqué par une relative désaffection du sens collectif en matière de santé, au profit de l'individu : on pense d'abord à sa santé avant de penser à celle des autres. La protection collective obtenue par une couverture vaccinale est une notion peu compréhensible.

La dernière étude qualitative [CFES 2001] réalisée, en 2001, auprès d'un échantillon de médecins généralistes (post-test de l'outil médecin, « ouvrons le dialogue ») situe également les difficultés que ressentent les professionnels de santé pour aborder ce sujet avec leurs patients.

La vaccination leur apparaît avant tout un acte, un geste et pas nécessairement un sujet d'éducation. Le temps limité d'une consultation médicale permet difficilement la délivrance d'informations sur des notions perçues comme compliquées. L'invitation qui est faite aux médecins de modifier leur pratique dans le sens d'une relation plus proactive, pédagogique et informative, n'est pas si facilement acceptée ou n'est pas ressentie comme relevant de leur champ de compétence.

Plusieurs arguments sont évoqués :

- Les problèmes de responsabilité en cas de complications ;
- L'absence de rémunération d'un acte de prévention consommateur de temps ;
- La référence à une pratique fondée sur la technicité et les connaissances et non sur un partage de savoir avec les patients ;
- L'indifférence des patients vis-à-vis d'informations qu'ils n'ont pas sollicitées.

5.2 Quelles préconisations pour l'action ?

Les différentes études confirment le rôle déterminant des médecins généralistes et celui des mères pour toute décision concernant la vaccination des enfants. Les actions en direction de ces deux publics ont donc été privilégiées depuis plusieurs années.

Les professionnels expriment le souhait de disposer d'informations, leur permettant de :

- mieux informer sur l'adaptation nécessaire du calendrier vaccinal en fonction de l'épidémiologie ;
- convaincre de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin ;
- apporter des réponses claires aux principales questions que se posent les parents ;
- améliorer les conditions de dialogue avec les parents sur les différents vaccins ;
- lever l'interprétation ambiguë qui peut être faite sur le statut non obligatoire (donc facultatif) du vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ;
- faire percevoir l'importance d'une vaccination qui s'applique à des maladies dont le public et certains professionnels de santé ne perçoivent que le caractère bénin ;
- communiquer de manière plus globale sur la prévention et de manière plus spécifique sur la sécurité et le bénéfice apporté par les vaccins.

Ils expriment aussi leurs difficultés à exercer un rôle d'éducateur dans le temps d'une consultation médicale qui est compté, d'autant qu'ils n'y sont pas préparés.

Quant aux parents, ils sont partagés entre la confiance et les doutes. Certains sont en recherche d'informations et de repères, en étant attentifs à disposer de données indépendantes d'intérêts économiques. Les freins déclarés à la vaccination combinée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole semblent relever à la fois d'oublis, de négligences, de reports et, pour une minorité seulement, d'une opposition argumentée.

Pour autant, les motifs parfois mineurs qui sont invoqués, expriment des objections souvent plus profondes, qu'il est difficile pour les parents d'affirmer dans le cadre d'enquêtes officielles et qu'il convient de ne pas sous-estimer.

Il semble donc important de prendre en considération ces appréhensions et ces craintes, plus ou moins bien formalisées, et de prévoir des actions d'information et d'éducation qui apportent des réponses à la fois didactiques et différenciées selon la nature des objections exprimées par les mères et les professionnels de santé.

Dans ces conditions, la délivrance d'informations personnalisées reste la base des actions à mener, en complément d'une communication plus médiatique.

5.3 Obstacles socio-politiques à la vaccination contre la rougeole et interventions recensées dans la littérature

5.3.1 L'opposition à la vaccination

Une opposition fondamentale à la pratique vaccinale en tant que telle a toujours existé (depuis l'époque de la variolisation), mais concerne une minorité de la population [Spier RE. 2001]. Elle affecte toutes les sociétés et se fonde globalement sur les mêmes raisonnements, avec des variations en fonction du contexte socioculturel. Cependant, de récentes études ont indiqué que les mouvements anti-vaccinaux prennent de l'ampleur dans les pays riches (Europe occidentale, Etats-Unis, Japon, Australie) [Mason BW. 2000].

Le tableau 6 indique le type d'allégations anti-vaccinales que l'on trouve le plus souvent sur l'Internet et qui reflètent la rhétorique anti-vaccinale depuis le 18^e siècle.

Tableau 6 - Arguments anti-vaccinaux

Type d'argument	Allégation/argument spécifique
Vacciner = violation des droits de l'individu	Questionner le bien-fondé de la vaccination, c'est être responsable. Les parents sont responsables, les autorités sanitaires sont irresponsables. On a le droit de choisir en connaissance de cause.
Vacciner = le fruit d'un complot	Les médecins, scientifiques et autorités sanitaires ont été « achetés » par l'industrie. Il existe des lots de vaccins qu'on sait être plus dangereux que d'autres. Les réactions indésirables dues aux vaccins sont sciemment sous-rapportées.
Vacciner = inefficace, voire dangereux	Vacciner ne protège pas contre la maladie. Les vaccins sont toxiques. Les vaccins sont pathogènes. Les vaccins « érodent » le système immunitaire. Les vaccins combinés sont plus dangereux que les vaccins à antigène simple. Les maladies infectieuses sont naturelles, donc bonnes ; les vaccins sont artificiels, donc mauvais.
Vacciner = inutile	Les maladies infectieuses ont baissé en prévalence pour des raisons autres que l'introduction de la vaccination. Les vaccins protègent contre des maladies bénignes de l'enfance. Une vie naturelle et une bonne hygiène protègent des maladies infectieuses.

Sources : [Davies P. 2002] [Wolfe RM. 2002]

Certaines études indiquent que les médecines « douces » bénéficient d'une popularité croissante. Une enquête récente menée au Royaume-Uni a trouvé que la fréquentation d'un homéopathe était le facteur le plus fortement corrélé avec le refus de la vaccination. Les patients ayant recours à des médecines « douces » seraient, le plus souvent, aux antipodes de la gamme des pathologies, les uns consultant pour des pathologies chroniques mineures (mal de dos, arthrose...) et les autres étant en situation extrême (cancer, sida...). Dans les deux cas, les options de la biomédecine conventionnelle peuvent être perçues comme étant trop toxiques ou sans effet ; *a contrario*, les médecines douces peuvent avoir des effets secondaires agréables pour le patient. Les utilisateurs de ces médecines estiment, pour la plupart, qu'elles sont sans risques et les préfèrent à la médecine conventionnelle pour laquelle les effets secondaires sont bien documentés [Ernst E. 2002].

5.3.2 L'appréciation de l'intérêt de la vaccination

Nos sociétés, on le sait, ont une faible tolérance du risque (encore qu'il faille distinguer entre ces différents types de risque) ; aussi notre époque est-elle caractérisée par un excès d'informations qui rend la mise en perspective des risques pour la santé extrêmement complexe. Notons aussi que les professionnels de santé font partie du public et peuvent être influencés par les mêmes courants de pensée et tendances médiatiques. Au cours de leurs études de médecine, ils bénéficient de peu d'heures de formation en vaccinologie et en épidémiologie et peuvent donc trop approximativement comprendre l'utilité de la vaccination, surtout dans une perspective de santé [Bellaby P. 2003] [Poland GA. 2001].

Sans être foncièrement opposés à la pratique vaccinale, d'aucuns peuvent mal apprécier l'intérêt de l'immunité collective contre une maladie comme la rougeole. Ceci peut s'expliquer par le phénomène de la « transition épidémiologique » (à savoir que les maladies infectieuses ne constituent plus la première cause de décès dans nos pays développés et sont donc « invisibles »), mais aussi par l'érosion de la confiance dans les autorités sanitaires suite aux épisodes du « sang contaminé » et de la campagne de vaccination contre l'hépatite B en France. La croyance à une certaine collusion entre le gouvernement et l'industrie pharmaceutique n'est pas rare. Et la biomédecine est perçue comme étant fortement associée au secteur pharmaceutique.

Nous savons très peu de choses sur la perception des risques liés à la vaccination chez les parents qui font vacciner leurs enfants. Une étude anglaise a tenté d'évaluer cette perception [Raithatha N. 2003]. Elle a trouvé que les parents vivent en général mal la pression qui leur est mise pour vacciner leur enfant même quand ils s'y soumettent. Ils sont également sensibles au peu d'intérêt apparemment montré pour les besoins individuels de leur enfant. Cette attitude négative est renforcée par le manque d'accès à l'information sur la vaccination et leur manque de confiance dans les instances gouvernementales. Finalement, même les parents vaccinants peuvent craindre les effets indésirables du vaccin [Taylor JA. 2002].

Soulignons aussi, pour terminer, que le bénéfice d'avoir été immunisé contre une maladie grâce à la vaccination ne sera que très exceptionnellement perçu par l'individu ; par contre, chacun d'entre nous a fait l'expérience d'une réaction secondaire imputable à un vaccin, aussi bénigne soit-elle (inflammation au site de l'injection, fièvre...) et qui suggère à l'esprit que des réactions autrement plus graves sont plausibles.

5.3.3 L'expérience dans d'autres pays de l'Union européenne

La France est loin d'être le seul pays qui connaisse des difficultés à atteindre une couverture vaccinale contre la rougeole de 95%. Nous examinerons ici le cas de l'Allemagne, qui cherche à augmenter sa couverture, et celui de la Grande Bretagne, qui essaye de maintenir et d'augmenter sa couverture au lendemain de la « crise » entourant le vaccin contre la rougeole.

L'Allemagne

En 1999, l'Allemagne (dont la couverture vaccinale contre la rougeole était largement insuffisante, surtout en ex-Allemagne de l'Ouest) a lancé un programme national en 10 points pour améliorer l'acceptation de la vaccination, avec un accent tout particulier sur l'élimination de la rougeole par le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole [Hellebrand W. 2003]. Les interventions les plus efficaces ont été l'inscription de la rougeole sur la liste des maladies à déclaration obligatoire et l'adoption par tous les états des recommandations formulées par l'équivalent allemand du Comité technique des vaccinations (le STIKO).

Les autres mesures prises pour favoriser la vaccination ont été :

- La rémunération du médecin ;
- L'extension du droit de vacciner à toutes les spécialisations médicales ;
- L'obligation légale d'informer le patient avant la vaccination ;
- La reconnaissance légale des recommandations du STIKO (mettant ainsi le médecin vaccinant à l'abri d'un éventuel procès) ;
- L'élaboration d'un projet pour introduire des cours de vaccinologie dans les facultés de médecine ;
- Des « Journées de la Vaccination » dans les états ;
- Des campagnes menées avec le Centre fédéral d'éducation pour la santé ;
- Des événements programmés avec les médias, les associations médicales et paramédicales.

La Grande Bretagne

La Grande Bretagne a connu une crise médiatique majeure autour de l'allégation que le vaccin contre la rougeole puisse induire l'autisme chez le petit enfant. Les autorités sanitaires ont dû redoubler d'efforts pour

que la couverture vaccinale contre la rougeole ne connaisse pas une chute vertigineuse. Dans les faits, la baisse de cette couverture n'a pas été aussi importante qu'on aurait pu le craindre, tout en créant des groupes [Ramsay ME. 2002] [Roberts RJ. 1995]. Or, les vicissitudes de cette crise ont clairement montré que la communication de masse est filtrée de manière différente selon le « récepteur » : il est normal que le même message en matière de bénéfice-risque veuille dire différentes choses pour différentes personnes. Par ailleurs, des parents qui pensent éviter un risque à leur enfant (quel que soit le bien-fondé de leur raisonnement) agissent de manière rationnelle [Bellaby P. 2003].

La crise autour du vaccin contre la rougeole a conduit à la mise en place d'études sur l'attitude des professionnels de santé et des parents par rapport à cette vaccination. Il en ressort que les connaissances des professionnels de santé quant à la nécessité d'une seconde dose de vaccin anti-rougeole sont très disparates. De nombreux médecins ont des réserves quant à la seconde dose ; de nombreux médecins, aussi, ne sont pas au courant de l'existence des ressources nationales informant sur la vaccination et/ou n'y ont pas recours [Petrovic M. 2001]. Les parents aussi ignorent souvent qu'une seule dose du vaccin n'entraîne pas systématiquement l'immunité et que le diagnostic clinique de la rougeole est incertain. Une des études a trouvé que les raisons citées pour la non vaccination contre la rougeole étaient que l'enfant avait a) déjà reçu une première dose et b) fait l'objet d'un diagnostic clinique de rougeole. En outre, certains parents ne perçoivent pas la rougeole comme une maladie grave ou pensent que les enfants plus âgés y sont moins vulnérables que les petits [Poland GA. 2001]. Une autre étude avait indiqué que les parents souhaitaient des informations mises à jour sur le bénéfice-risque du vaccin contre la rougeole avant le rendez-vous chez le médecin et que la plupart souhaitaient aussi pouvoir disposer de temps pour parler de la vaccination avec le personnel soignant [Evans M. 2001].

5.4 Conclusions

5.4.1 Considérations générales

Il ressort clairement de tout ce qui a précédé que si l'on veut, dans les années à venir, augmenter ou simplement maintenir la couverture vaccinale, il convient d'améliorer la communication autour de ce geste.

La perspective de l'élimination de la rougeole, qui nous concerne dans ce rapport, nous aide à réfléchir aux moyens de permettre une juste appréciation de la vaccination de la part du grand public mais aussi des professionnels de la santé.

Au-delà de la vaccination anti-rougeole, la question se pose de comment communiquer au mieux sur un risque perçu comme étant faible, collectif, et que les jeunes générations, ayant peu de repères dans le domaine de l'infectieux, ont du mal à imaginer (la mémoire collective des peurs liées à des maladies comme la poliomyélite ou la diphtérie ayant disparu).

La médecine a développé tout un ensemble de connaissances sur les risques sanitaires et les moyens de les gérer. La plupart des approches visant à communiquer sur le risque se fondent sur l'idée que les populations visées raisonnent à partir de données rationnellement évaluées et choisissent automatiquement l'option qui leur assurera les meilleures chances de protéger leur santé. Or, le contexte social et psychologique influence la façon dont les gens réagissent à l'information fournie et il faut garder à l'esprit les renseignements multiples et contradictoires auxquels les patients peuvent avoir accès [Alaszewski A. 2003] [Wilson CB. 2001]. Toute réponse à une rhétorique négative, ou tout simplement hésitante, vis-à-vis de la vaccination doit tenir compte du discours plus large à partir duquel cette rhétorique puise sa popularité. Là où la médecine est incapable de définir une étiologie (la mort subite du nourrisson, la sclérose en plaques...), on cherche des « explications. » Le mouvement anti-vaccinal représente un retour à la nature idéalisé et privilégie une idéologie de l'individu et de ses droits [Davies P. 2002].

De manière générale, il paraît important de faire prendre conscience au public du processus très long et hautement surveillé qui précède l'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin ainsi que l'existence d'une pharmacovigilance active.

Puisque la rougeole peut être perçue par certains comme une maladie « invisible » et/ou bénigne, il ne faut pas manquer l'occasion de communiquer sur les épidémies récentes en France et dans les pays voisins, en citant les cas d'enfants ayant subi les méfaits de la rougeole du fait de leur statut non vacciné.

En matière de communication sur la nécessité de se faire vacciner et sur la sécurité vaccinale, on peut s'inspirer de « règles » existantes [Duclos Ph. 2002] :

- Parler d'une seule voix ;
- Se souvenir que le contenu scientifique de l'argument avancé est tout aussi important que l'outil de communication lui-même ;

- S'appuyer sur une expertise nationale et internationale libre de tout conflit d'intérêt ;
- Respecter le souhait de transparence de la part du public ;
- En cas de problème, assurer des communications directes, claires et rapides ;
- Garder en tête l'impact qu'une expérience peut avoir dans le domaine juridique et dans d'autres pays ;
- Préparer sa « politique » de communication à l'avance.

5.4.2 Expériences recensées dans la littérature

L'histoire nous montre que quelle que soit la situation épidémiologique d'un pays donné, il y aura toujours un « noyau dur » d'opposants à la vaccination qu'il est pratiquement impossible d'influencer. Cependant, pour ce qui concerne les « opposants hésitants », de nombreuses études ont montré que le médecin traitant constitue *in fine* la source d'information la plus sûre pour le patient. Or, les résultats des études menées par le CFES/INPES indiquent que :

- ◆ Le pourcentage des médecins moyennement favorables – ou favorables avec des réserves – à la vaccination a tendance à augmenter ;
- ◆ Environ 5% des médecins sont défavorables à la vaccination contre la rougeole ;
- ◆ Une seconde dose de vaccin contre la rougeole est loin d'être proposée systématiquement même parmi ceux qui proposent la première dose.

Par ailleurs on sait que :

- ◆ Il existe une différence entre une opinion déclarée et la mise en pratique de cette opinion ;
- ◆ Les médecins ont naturellement tendance à attirer une clientèle qui partage une même conception des soins (ainsi, des parents ne voulant pas faire vacciner leur enfant chercheront logiquement à le faire soigner par un médecin réticent vis-à-vis de la vaccination).

En ce qui concerne la vaccination contre la rougeole, on peut estimer qu'il existe trois catégories de personnes qui ne font pas vacciner leurs enfants :

- ◆ Celles qui sont opposées à la vaccination en tant que telle ou à la vaccination contre la rougeole spécifiquement ;
- ◆ Celles qui estiment que la rougeole ne présente aucun risque ;
- ◆ Celles qui « oublient » de faire vacciner.

Si l'on considère l'ensemble des données présentées dans ce rapport, trois domaines d'action ressortent très clairement :

- ◆ La communication avec le grand public sur les risques liés aux maladies à prévention vaccinale ;
- ◆ La communication ciblée avec les parents à travers les professionnels de santé ;
- ◆ L'amélioration de la formation des professionnels de santé en matière de vaccinologie.

Nous présentons sous forme de tableau les différentes interventions proposées ou menées dans divers pays pour chacune de ces catégories.

Tableau 7 - Types d'actions et interventions préconisées et/ou pratiquées en vue d'augmenter la couverture vaccinale

Type d'action	Interventions possibles
Formation des praticiens	<ul style="list-style-type: none"> - En amont : introduire la vaccinologie dans le cursus des études de médecine [Balinska MA. 2003] [Hellebrand W. 2003] - En aval : organiser des ateliers spéciaux pour les praticiens dans les régions sous-vaccinantes [Spika JS. 2003] - En général : assurer l'accès à des informations rapides et mises à jour par des experts [Balinska MA. 2003] [Petrovic M. 2001] [Swennen B. 2001]
Communication ciblée avec les parents	<ul style="list-style-type: none"> - Organiser l'envoi de rappels systématique (en particulier pour la seconde dose de vaccin anti-rougeole) [Mason BW. 2000] [Szilagyi 2002]⁶. En France, ces relances sont réalisés par les Caisses d'Assurance Maladies. - Encourager [Baromètre santé médecins pharmaciens 2002][Poland GA. 2001] ou obliger légalement [Hellebrand W. 2003] le praticien à informer le patient sur la vaccination - Assurer une base légale aux recommandations formulées par les comités techniques des vaccinations [Hellebrand W. 2003] - Demander aux parents de signer un document de « consentement éclairé » mais aussi de « refus éclairé » de la vaccination [Poland GA. 2001]
Communication avec le grand public	<ul style="list-style-type: none"> - Organiser des « Journées de la Vaccination »⁷ - Travailler avec les médias spécialisés dans l'événementiel dans l'organisation d'événements, d'émissions et de documents, à l'échelle nationale et régionale [Hellebrand W. 2003]

⁶ Une revue « Cochrane » des initiatives mises en place auprès a) des patients, b) du personnel soignant et c) du système visant à faire augmenter la couverture vaccinale a trouvé que l'intervention la plus efficace était celle de l'envoi de rappels systématique [Szilagyi 2002]. Par contre, l'évaluation d'un projet d'envoi de rappels systématique de la vaccination Rougeole Oreillons Rubéole chez les enfants âgés < 2 ans en Grande-Bretagne a trouvé que celui-ci était inefficace [Mason BW. 2000] (cependant, il ne faut pas perdre de vue le contexte spécifique du Rougeole Oreillons Rubéole dans ce pays).

⁷ De telles journées sont organisées au Canada, aux Etats-Unis et maintenant en Allemagne [Hellebrand W. 2003] pour sensibiliser à l'intérêt de la vaccination.

Annexe 3 : Détail du calcul de l'intérêt d'une double dose de vaccin chez les 14-25 ans

Considérant

- une efficacité vaccinale de 95% après une dose et de 98% après deux doses,
- une proportion de réceptifs à la rougeole entre 14 et 25 ans en 2005 de 8% (ESEN),
- la survenue annuelle de 300 cas de rougeole parmi les réceptifs de cette tranche d'âge (5000 éruptions morbilliformes, 20% de rougeoles vraies, 30% de cas chez les plus de 14 ans),
- une population de 9.360.000 personnes âgées entre 14 et 25 ans inclus.

On obtient

Nombre de cas attendus par an dans cette tranche d'âge si la population a reçu 1 dose :

$$9\ 360\ 000 * 0.08 * (1-0.95) * (300/9\ 360\ 000*0.08) = 300 * (1-0.95) = 15 \text{ cas}$$

Nombre de cas attendus par an dans cette tranche d'âge si la population a reçu 2 doses :

$$9\ 360\ 000 * 0.08 * (1-0.98) * (300/9\ 360\ 000*0.08) = 300 * (1-0.98) = 6 \text{ cas}$$

Nombre de cas évités sur un an par l'ajout d'une 2^{ème} dose pour la tranche d'âge 14-25 ans = 15 - 6 = 9 cas
= 300*(0.98 - 0.95)

Cette estimation est basée sur des hypothèses qui rendent maximum la différence entre le nombre de cas de chaque stratégie :

- couverture vaccinale de 100% pour chaque dose
- conditions épidémiologiques actuelles (sachant que si des niveaux de couverture vaccinale plus élevés sont atteints chez les enfants, la circulation virale sera plus faible donc le risque de contracter la rougeole sera diminué chez les réceptifs de 14-25 ans)

Annexe 4 : Etudes de faisabilité d'une surveillance exhaustive

Etude de faisabilité d'une surveillance exhaustive dans 3 départements français à couverture vaccinale élevée [CIEF 1997]

Une étude a été conduite par le Centre international de l'enfance et de la famille (Cidef) et le Réseau national de santé publique (RNSP) entre mai 1996 et mai 1997 dans trois départements français pour tester la faisabilité de la mise en place d'un système de surveillance exhaustif avec confirmation biologique des cas et ainsi définir les modalités et les composantes d'un système optimal de surveillance applicable à l'ensemble du territoire national.

L'étude s'est déroulée de mai 1996 à mai 1997, dans les départements du Cher, du Val d'Oise et Paris.

Les Médecins inspecteurs de santé publique (Misp) des Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Ddass) et des Conseils généraux participaient à cette surveillance, ainsi que les médecins généralistes, les pédiatres (praticiens de ville et hospitaliers), les médecins de PMI, de crèches et les médecins scolaires. La coordination était assurée par un médecin de santé publique, et la supervision par un comité de pilotage.

Etait inclus tout patient, quel que soit son âge, suspect de rougeole, y compris les cas survenant dans les 5 à 21 jours après une vaccination contre la rougeole.

Pour chaque cas, le médecin remplissait un questionnaire et faisait éventuellement un écouvillonnage gingival. Le kit de prélèvement était mis gratuitement à disposition. Le prélèvement était ensuite envoyé et analysé au laboratoire de microbiologie de la faculté de pharmacie de Tours. Les questionnaires remplis étaient adressés au médecin coordinateur au Cidef, après validation des Ddass.

Au cours de cette surveillance active, des rappels ont été réalisés au dernier trimestre 1996 (articles dans les bulletins des Conseils de l'ordre et des Unions professionnelles, dans les quotidiens médicaux, la presse spécialisée), ainsi qu'une enquête auprès d'un échantillon aléatoire de 262 médecins non-répondants (décembre 1996 à février 1997), et enfin l'envoi d'une lettre de relance personnalisée à tous les médecins en fin d'étude.

Résultats :

De mai 1996 à mai 1997, 242 déclarations ont été reçues.

Les résultats ont confirmé une nette augmentation de l'âge des malades (moyenne d'âge à 8 ans, médiane à 7 ans), reconnue dans d'autres études. Sur l'ensemble des cas, 67% avaient plus de 5 ans, et 16% plus de 15 ans. La description clinique des patients restait le plus souvent typique. Les formes compliquées représentaient 10% des cas.

La proportion des médecins déclarants et de ceux qui ont demandé des tests figure ci-après.

Proportion de médecins ayant déclaré des cas de rougeole et ayant fait une demande pour des kits de prélèvement de salive par département – Cidef – RNSP, 1996-97

	Paris	Val d'Oise	Cher
Nombre de médecins	3 156	903	280
Médecins déclarants des cas	0,9%	2,4%	6,9%
Médecins demandant des tests	3,3%	7,3%	12,0%

La qualité des médecins déclarant les cas est variable d'un département à l'autre. Dans le Cher, 88% des cas déclarés l'ont été par des médecins généralistes et 12% par des pédiatres. A Paris, 54% des cas ont été déclarés par des pédiatres ; 36% des cas par des généralistes, 5% par des médecins de crèche, et 5% par des médecins de PMI. Dans le Val d'Oise 58% des cas déclarés l'ont été par des médecins généralistes, 40% par des pédiatres, 2% (1 cas) par un médecin de crèche.

Les délais moyens d'acheminements des déclarations ont été calculés en excluant les cas où l'envoi a été fait directement au Cidef (n = 120). Ils varient d'un département à l'autre, et sont globalement longs.

Délais moyens d'acheminement en jours (médiane) des déclarations entre les différents acteurs par département – Cidef – RNSP 1996-97

Délais d'acheminement	Cher	Paris	Val d'Oise	Total
Consultation -----> Ddass	9 (7)	23 (14)	16 (8)	19 (11)
Ddass ----> Cidef	18 (14)	7 (6)	13 (10)	11 (6)

Les foyers épidémiques ont été identifiés par les médecins hospitaliers à 6 reprises et par l'enquête auprès des non répondants dans un cas. Deux de ces foyers étaient situés dans des écoles parisiennes, les 5 autres étaient situés hors des départements pilotes.

Cent vingt et un échantillons de salive ont été analysés (surveillance + épidémies). Quatre-vingt dix des cas testés répondaient à la définition clinique de rougeole du Centre for Disease Control avec fièvre supérieure à 38,5°C, éruption morbilliforme d'au moins 3 jours, accompagnées de coryza, toux ou conjonctivite. Seuls 50% de ces cas cliniques typiques étaient des rougeoles confirmées.

- Enquête auprès des 262 médecins non répondants et mailings de fin d'enquête :
 - Seuls 49 médecins (19%) se souvenaient de documents concernant l'enquête, et 38 médecins (14,5%) avaient vu des cas depuis mai 1996. Le total des cas attendus a pu être estimé à 777 (IC à 95% : 588-965), soit 3 fois le nombre effectivement déclaré.
 - Le mailing de fin d'enquête auprès de tous les médecins a eu un faible taux de réponse (37%), 13% d'entre eux avaient vu des cas (de 1 à 6 cas par médecin) et 1/3 de ces derniers ne les avaient pas déclarés.
 - Un mailing complémentaire auprès de 53 services de médecine adulte des trois départements a été réalisé afin de rechercher des cas éventuellement hospitalisés qui n'auraient pas été déclarés par les omnipraticiens : 72% des services ont répondu, aucun d'eux n'a signalé de cas.

Ainsi, l'évaluation de ce système de surveillance a conduit à plusieurs constats.

- > L'augmentation de la spécificité de la définition de cas clinique par une confirmation biologique des cas suspects s'avère nécessaire.
- > L'existence d'une sous-déclaration importante des cas (moins d'un tiers des cas attendus ont été déclarés) a souligné l'importance de la qualité de l'information et de la sensibilisation des cliniciens à la rougeole et la surveillance des cas.
- > La difficulté à identifier en temps réel des foyers épidémiques qui sont souvent reconnus de manière rétrospective. Ainsi, une composante « signalement des cas » est indispensable pour détecter des situations de cas groupés ou épidémiques, et mettre en œuvre des mesures de contrôle adaptées.
- > Le faible intérêt des médecins à la confirmation du diagnostic à partir d'un prélèvement de salive, qui n'est expliqué qu'en partie par des difficultés logistiques ayant entraîné un délai important entre le prélèvement et la disponibilité du résultat.

Etude auprès de médecins généralistes en Région Provence-Alpes-Côte d'Azur (CIRE-Sud) [InVS 2003-2004]

Dans le cadre de l'investigation par la CIRE-Sud de flambées de rougeole en région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) au printemps 2003, une enquête a été réalisée auprès d'un échantillon de 147 médecins généralistes des 3 chefs-lieux de départements (Marseille, Digne, Avignon) [InVS 2003-2004].

L'objectif était d'estimer la proportion de 147 médecins généralistes ayant identifié des cas de rougeole au cours des 6 premiers mois de 2003 et d'évaluer la faisabilité de mise en place d'un système de surveillance faisant appel au signalement et à la confirmation biologique sur prélèvements salivaires.

Après plusieurs relances (courrier, fax., téléphone), 88 (60%) des médecins généralistes ont répondu. La majorité de ces médecins (89% des 88 répondants) accepterait de participer à une surveillance prospective avec signalement des cas à l'aide d'une fiche. Soixante-six soit 75% des répondants accepteraient d'effectuer un prélèvement salivaire.

> REFERENCES

- [Alaszewski A. 2003] Alaszewski A, Horlick-Jones T. How can doctors communicate information about risk more effectively? *Br Med J.* 2003;327:728-31.
- [Antona D. 1999] Antona D, Guérin N. Couverture vaccinale rougeole-rubéole-oreillons en France en 1998 : première et deuxième doses. *BEH* 1999;19:74-75.
- [Antona D. 2003] Antona D, Bussière E., Guignon N., Badeyan G., Lévy-Bruhl D. La couverture vaccinale en France en 2001. *BEH* 2003;36:169-72.
- [Arista S. 1995] Arista S, Ferraro D, Cascio A, Vizzi E, di Stefano R. Detection of IgM antibodies specific for measles virus by capture and indirect enzyme immunoassays. *Res Virol* 1995;146(3):225-232.
- [Asari S. 2003] Asari S, Deguchi M, Tahara K, Taniike M, Toyokawa M, Nishi I, Watanabe M, Iwatani Y, Makimoto K. Seroprevalence survey of measles, rubella, varicella, and mumps antibodies in health care workers and evaluation of a vaccination program in a tertiary care hospital in Japan. *Am J Infect Control* 2003;31(3):157-62.
- [Autret E. 1996] Autret E and al. Aseptic meningitis after mumps vaccination. *Therapy* 1996;51(6):681-3.
- [Balinska MA. 2003] Balinska MA. Vaccination in tomorrow's society. *Lancet Inf Dis* 2003;3:443-447.
- [Barlow WE. 2001] Barlow WE and al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001;345(9):656-61.
- [Baromètre santé 2000] Baromètre santé 2000. Institut BVA-CFES . Editions CFES 4^e tri. 2001 : enquête transversale quantitative portant sur les attitudes, connaissances, opinions et comportements, réalisée tous les 5 ans, auprès d'un échantillon aléatoire représentatif de la population générale ; en 2000, l'échantillon était de 13685 personnes, âgées de 15 à 75 ans ; durée moyenne d'interview : 30 mn.
- [Baromètre santé médecins 1998] Baromètre santé médecins 1998. Institut BVA-CFES. Editions CFES 4^e tri. 1999 : étude quantitative téléphonique réalisée tous les 4 à 5 ans auprès d'un échantillon représentatif de 2000 médecins généralistes, sur divers sujets de prévention (vaccination, dépistages cancers, prescription des sérologies, pratiques de prévention...); durée moyenne d'interview : 20 mn.
- [Baromètre santé médecins pharmaciens 2002] Baromètre santé médecins pharmaciens 2002. Institut Ipsos-CFES. Editions INPES en cours : étude quantitative réalisée auprès d'un échantillon représentatif de 2000 médecins généralistes.
- [Bartos H. 1972] Bartos H. Thrombocytopenia associated with rubella vaccination. *NY State J Med* 1972;72(4):499.
- [Bellaby P. 2003] Bellaby P. Communication and miscommunication of risk: understanding UK parents' attitudes to combined MMR vaccination. *Br Med J.* 2003;327:725-8.
- [Best JM. 1989] Best JM, Banatvala JE, Morgan-Capner P, Miller E. Foetal infection after maternal reinfection with rubella: Criteria for defining reinfection. *Br Med J* 1989;299:773-5.
- [Bohlke K. 2003] Bohlke K and al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003 Oct;112(4) 815-20.
- [Bussière E. 2000] Bussière E. Principaux indicateurs issus des certificats de santé. DREES, collection Statistiques, document de travail 2000;n°17, 47 pages.
- [Carapetis JR. 2001] Carapetis JR, Curtis N, Royle J. MMR immunization. True anaphylaxis to MMR vaccine is extremely rare. *Br Med J.* 2001;323(7371):869.
- [CDC 1997] Centres for Disease control and Prevention-Measles-USA 1996 and the interruption of the indigenous transmission. *JAMA*1997;277:1345-6.
- [CDC 1998] Centres for Disease Control. Measles, Mumps, and Rubella – Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. *MMWR* 1998 May 22;47(RR-8).
- [CepiDC] <http://sc8.vesinet.inserm.fr:1080> (CepiDC).
- [Ceyhan M. 2001] Ceyhan M, Kanra G, Erdem G, Kanra B. Immunogenicity and efficacy of one dose measles-mumps-rubella (MMR) vaccine at twelve months of age as compared to monovalent measles vaccination at nine months followed by MMR revaccination at fifteen months of age. *Vaccine* 2001;19:4473-8.
- [CFES non publié] Prêtest du Guide des vaccinations grand public 2001. Institut Ipsos – CFES. non publié : enquête qualitative réalisée auprès de trois groupes d'adultes: 10 personnes de catégories socioprofessionnelles moyennes et inférieures, 10 mères impliquées dans le suivi vaccinal de leurs

- enfants, 10 personnes âgées de différentes catégories socioprofessionnelles, ayant oublié de faire effectuer les rappels de leurs vaccinations.
- [CFES 1990] Etude pour la mise au point d'une stratégie de communication pour la vaccination ROR. 1990. Institut Sorgem – CFES. non publié : étude qualitative réalisée auprès d'un échantillon de 20 mères : interview d'une heure et demie suivie de deux groupes projectifs.
 - [CFES 1998] Evaluation du programme de vaccination ROR 1998. FNORS – CFES ; double étude, non publiée, comportant :
 - une étude quantitative, par entretien téléphonique, réalisée auprès d'un échantillon de 3703 parents, ayant au moins une naissance en 1994 et résidant dans 12 départements sous-vaccinants ; 6 d'entre eux devaient bénéficier d'actions locales de promotion de la vaccination (« départements pilotes ») et 6 étaient choisis comme départements témoins ; en complément, une enquête par voie postale était réalisée auprès des non-répondants ;
 - une étude qualitative (questionnaire + entretien semi-directif) en direction de 120 personnes impliquées localement dans la mise en œuvre de la politique vaccinale au niveau de ces mêmes départements : professionnels de santé exerçant au Conseil Général, personnels de santé scolaire, pédiatres libéraux, médecins généralistes, médecins conseils, Ddass, Codes,...
 - [CFES 2001] Post-test de l'outil pédagogique « Vaccinations ouvrons le dialogue. 2001. Institut Research International- CFES . non publié : étude qualitative réalisée avec un groupe de 15 médecins généralistes et étude quali/quantitative réalisée auprès d'un échantillon de 90 médecins utilisateur de l'outil.
 - [Chantler JK. 1997] Chantler JK. Detection of rubella virus infection by polymerase chain reaction. In: Becker Yad G, ed. PCR: protocols for diagnosis of human and animal virus diseases. Berlin: Springer-Verlag, 1997;pp 335-346.
 - [Chen RT. 1991] Chen RT and al. Adverse events following measles-mumps-rubella and measles vaccinations in college students. *Vaccine* 1991 May;9:297-99.
 - [Cherry. 1997] Cherry. Textbook of pediatric infectious diseases. 3rd ed, Vol 2. Philadelphia:Saunders, 1997;1591-1609.
 - [CIEF 1997] Centre International de l'Enfance et de la Famille. Etude pilote de surveillance des cas de rougeole dans trois départements à couverture vaccinale élevée. 15-12-1997.
 - [Cilla G. 2004] Cilla G, Dorronsoro M, Saenz-Dominguez JR, Serrano E, Perez-Trallero E. Increase of immunity to rubella and interruption of rubella transmission in Gipuzkoa (Basque Country, Spain) after an enhanced vaccination programme. *Epidemiol Infect* 2004;132(4):685-92.
 - [Ciofi Degli Atti ML. 2002] Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S, Bella A et al. Pediatric sentinel surveillance of vaccine-preventable diseases in Italy. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:763-69.
 - [Cohn ML.1994] Cohn ML and al. Measles vaccine failures: lack of sustained measles-specific immunoglobulin G responses in revaccinated adolescents and young adults. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:34-8.
 - [Côté TR. 1993] Côté TR and al. Evaluation of a two-dose measles, mumps, and rubella vaccination schedule in a cohort of college athletes. *Public Health Rep* 1993;108(4):431-35.
 - [CRES 1993] Etude sur les freins à la vaccination ROR. 1993. Institut Sorgem – CRES, non publié : étude qualitative réalisée auprès de deux échantillons de 24 mères et de 20 médecins généralistes, défavorables à la vaccination ROR.
 - [Cruz RC. 2003] Cruz RC, Rodriguez IM, Olvera J, Alvarez GM. Study of the immune response engendered by different combined measles, mumps and rubella (MMR) vaccines in an area of Andalusia (Spain). *Vaccine* 2003;22(2):280-6.
 - [D'Amelio R. 2000] D'Amelio, Biselli R, Fascia G, Natalicchio S. Measles-Mumps-Rubella vaccine in the Italian armed forces. *JAMA* 2000;284(16):2059.
 - [Dai B. 1991] Dai B, Chen ZH, Liu QC, Wu T, Guo CY, Wang XZ et al. Duration of immunity following immunization with live measles vaccine: 15 years of observation in Zhejiang Province, China. *Bull. World Health Organisation* 1991;69(4):415-423.
 - [Dales L. 2001] Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA* 2001;285(9):1183-5.
 - [Dales LG. 1993] Dales LG, Kizer KW, Rutherford GW, Pertowski CA, Waterman SH, Woodford G. Measles epidemic from failure to immunize. *West J Med* 1993;159(4):455-64.
 - [Davies P. 2002] Davies P, Chapman S, Leask J. Antivaccination activists on the World Wide Web. *Arch Dis Child* 2002;87:22-5.
 - [Davis RL. 1997] Davis RL and al. MMR2 immunization at 4 to 5 years and 10 to 12 years of age : a comparison of adverse clinical events after immunization in the Vaccine Safety Datalink project. The Vaccine Safety Datalink Team. *Pediatrics* 1997;100(5):891-2.
 - [Davis RL. 2003] Davis RL *and al.* Placing the risk of seizures with pediatric vaccines in a clinical context. *Paediatr Drugs* 2003;5(11):717-22.

- [De Melker H. 2001] De Melker H., Pebody RG, Edmunds WJ et al. The seroepidemiology of measles in Western Europe. *Epidemiol Infect* 2001;126:249-259.
- [De Quadros CA. 1996] De Quadros CA, Olive JM, Hersh BS, Strassburg MA, Henderson DA, Brandling-Bennett D, Alleyne GA. Measles elimination in the Americas. Evolving strategies. *JAMA* 1996;275(3):224-9.
- [De Stefano F. 2001] De Stefano F and al. Autism and measles-mumps-rubella vaccination: controversy laid to rest? *CNS Drugs* 2001;15(11):831-7.
- [De Stefano F. 2002] De Stefano F and al. MMR vaccination and autism: is there a link? *Expert Opin drug Saf* 2002;1(2):115-20.
- [De Stefano F. 2004] De Stefano F and al. MMR vaccine and autism: an update of the scientific evidence. *Expert Rev Vaccines* 2004;3(1):19-22.
- [De Swart RL. 2001] De Swart RL, Nur Y, Abdallah A, Kruijning H, et al. Combination of reverse transcription PCR analysis and immunoglobulin M detection on filter paper blood samples allows diagnostic and epidemiological studies of measles. *J Clin Microbiol* 2001;39:270-3.
- [De Wilde S. 2001] De Wilde S. and al. Do children who become autistic consult more often after MMR vaccination? *Br J Gen Pract* 2001;51(464):226-7.
- [Del Mar Mosquera M. 2002] Del Mar Mosquera M, De Ory F, Moreno M, Echevarria JE. Simultaneous detection of measles virus, rubella virus, and parvovirus B19 by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2002;40:111-6.
- [Données Rénaroug] Données Rénaroug (réseau de laboratoires de virologie coordonné par le Réseau National de Santé Publique).
- [Duclos P. 1998] Duclos P. and al. Measles vaccines: a review of adverse events. *Drug Safety* 1998;19(6):435-54.
- [Duclos Ph. 2002] Duclos Ph. How to improve communication on vaccine safety at an international level? *Vaccine* 2002;20:S96-S97.
- [Ernst E. 2002] Ernst E. Rise in popularity of complementary and alternative medicine: reasons and consequences for vaccination. *Vaccine* 2002; 20:S90-S93.
- [Evans M. 2001] Evans M, Stoddart H, Condon L *et al.* Parents' perspectives on the MMR immunization: a focus group study. *Br J Gen Pract* 2001;51(472):904-10.
- [Farrington CP. 2001] Farrington CP and al. MMR and autism: further evidence against a causal association. *Vaccine* 2001;19(27):3632-5.
- [Fescharek R. 1990] Fescharek R and al. Measles-mumps vaccination in the FRG: an empirical analysis after 14 years of use. II. Tolerability and analysis of spontaneously reported side effects. *Vaccine* 1990;8:446-456.
- [Fombonne E. 2001] Fombonne E and al. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics* 2001;108(4):E58.
- [Forleo-Neto E. 1997] Forleo-Neto E, Carvalho ES, Fuentes IC, Precivale MS, Forleo LH, Farhat CK. Seroconversion of a trivalent measles, mumps, and rubella vaccine in children aged 9 and 15 months. *Vaccine* 1997;15(17-18):1898-901.
- [Gans H. 2001] Gans H, Yasukawa L, Rinki M et al. Immune responses to measles and mumps vaccination of infants at 6, 9, and 12 months. *J Infect Dis* 2001;184:817-26.
- [Gans HA. 1999] Gans HA *et al.* II-12, IFN-gamma, and T cell proliferation to measles in immunised infants. *J Immunol* 1999;162(9):5569-75.
- [Gans HA. 2004] Gans HA et al. Humoral and cell-mediated immune responses to an early 2-dose measles vaccination regimen in the USA. *J Infect. Dis* 2004;190:83-90.
- [Gdalevitch 2002] Gdalevitch et al. Measles Ab prevalence rates among young adults in Israel. *Am J Infect Control* 2002;30:165-9.
- [Gilbert 2001] Gilbert. Impact of the Australian measles campaign on immunity to measles and rubella. *Epidemiol Infect* 2001;127:297-303.
- [Gindler JS. 1992] Gindler JS et al. Epidemiology of measles in the United States in 1989 and 1990. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(10):841-6.
- [Gregg NM. 1941] Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Austr* 1941;3:35-46.
- [Griffin MR. 1991] Griffin MR and al. Risk of seizures after measles-mumps-rubella immunization. *Pediatrics* 1991;88:881-885.
- [Guignon N. 2002] Guignon N, Badeyan G, DREES. La santé des enfants de 6 ans à travers les bilans de santé des écoles. *Etudes et résultats* 2002;N°155, 8 pages.
- [Guterriez J. 1999] Guterriez J, Rodriguez MJ, De Ory F et al. Reliability of low-avidity IgG and of IgA in the diagnosis of primary infection by rubella virus with adaptation of a commercial test. *J Clin Lab Anal* 1999;13:1-4.

- [Hatakeyama S. 2004] Hatakeyama S, Moriya K, Itoyama S, Nukui Y, Uchida M, Shintani Y, Morisawa Y, Kimura S. Prevalence of measles, rubella, mumps, and varicella antibodies among healthcare workers in Japan. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(7):591-4.
- [Heinonen OP. 1998] Heinonen OP, Paunio M, Peltola H. Total elimination of measles in Finland. *Ann Med* 1998;30(2):131-3.
- [Helfand RF. 1996] Helfand RF, Kebede S, Alexander JP, Jr., Alemu W, Heath JL, Gary HE, Jr. et al. Comparative detection of measles-specific IgM in oral fluid and serum from children by an antibody-capture IgM EIA. *J Infect Dis* 1996;173(6):1470-1474.
- [Helfand RF. 1997] Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, Maes EF, Guris D, Bellini WJ. Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: the optimal timing of specimen collection after rash onset. *J Infect Dis* 1997;175(1):195-199.
- [Hellebrand W. 2003] Hellebrand W, Siedler A, Tischer A et al. Progress toward Measles Elimination in Germany. *J Inf Dis* 2003;187(Suppl 1):S208-S216.
- [Hutchins SS. 2001] Hutchins SS, Dezayas A, Le Blond K, Heath J, Bellini W, Audet S, Beeler J, Wattigney W, Markowitz L. Evaluation of an early two-dose measles vaccination schedule. *Am J Epidemiol* 2001;154:1064-71.
- [InVS 2001 journée de réflexion] Surveillance de la rougeole en France. Institut de Veille Sanitaire. Journée de réflexion du 28 février 2001. 1-11-2001.
- [InVS 2001 Enquêtes et Etudes] Mesure de la couverture vaccinale en France : bilan des outils et méthodes en l'an 2000. Institut de Veille Sanitaire, Enquêtes et études février 2001;56 pages.
- [InVS 2003-2004] Institut de veille sanitaire. Investigation de cas de rougeole en région Provence-Alpes-Côte d'Azur. Janvier-juin 2003-2004.
- [Jadavji T. 2001] Jadavji T and al. Thrombocytopenia after immunization of Canadian children, 1992 to 2001. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(2):119-22.
- [James JM. 1995] James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995;332:1262-6.
- [Janaszek W. 2003] Janaszek W, Slusarczyk J. Immunity against measles in populations of women and infants in Poland. *Vaccine*. 2003;21(21-22):2948-53.
- [Jansen VA. 2003] Jansen VA, Stollenwerk N, Jensen HJ, Ramsay ME, Edmunds WJ, Rhodes CJ. Measles outbreaks in a population with declining vaccine uptake. *Science* 2003;301(5634):804.
- [Jaye A. 1998] Jaye A, Magnusen AF, Sadiq AD, Corrah T, Whittle HC. Ex vivo analysis of cytotoxic T lymphocytes to measles antigens during infection and after vaccination in Gambian children. *J Clin Invest* 1998;102(11) 1969.
- [Jefferson T. 2003] Jefferson T and al. Unintended events following immunization with MMR: a systematic review. *Vaccine* 2003; 21(25-26):3954-60.
- [Jenkin GA. 1999] Jenkin GA and al. What is the cause of a rash after measles-mumps-rubella vaccination? *Med J Aust* 1999;171(4):194-5.
- [Jonville-Bera AP. 1996] Jonville-Bera AP and al. Aseptic meningitis following mumps vaccine. A retrospective survey by the French Regional Pharmacovigilance centres and by Pasteur-Merieux serums & vaccines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1996;5(1):33-7.
- [Kaye JA. 2001] Kaye JA, del Mar Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 2001 Feb 24;322(7284): 460-3.
- [Kilic A. 2003] Kilic A, Altinkaynak S, Ertekin V, Inandi T. The duration of maternal measles antibodies in children. *J Tro Pediatr* 2003;49:302-5.
- [Klinge J. 2000] Klinge J, Lugauer S, Korn K, Heining U, Stehr K. Comparison of immunogenicity and reactogenicity of a measles, mumps and rubella (MMR) vaccine in German children vaccinated at 9-11, 12-14 or 15-17 months of age. *Vaccine* 2000; 18: 3134-40.
- [Kuczyk MA. 1994] Kuczyk MA and al. Orchitis following mumps vaccination in an adult. *Urol Int* 1994;53:179-180.
- [Labeyrie C. 2004] Labeyrie C, Niel X. La santé des enfants scolarisés en CM2 à travers les enquêtes de santé scolaires en 2001-2002. *Etudes et résultats (DREES)*, juin 2004;N°313.
- [Lévy-Bruhl D. 1997] Lévy-Bruhl D et al. Modélisation de la rougeole en France et conséquences pour l'âge d'administration de la seconde vaccination rougeole-oreillons-rubéole. *BEH* 1997;29.
- [Lokietz H. 1965] Lokietz H and al. Post-rubella thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1965;85:226-30.
- [Madsen KM. 2002] Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, Olsen J, Melbye M. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002;347(19):1477-82.
- [Makela A. 2003] Makela A and al. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):206.

- [Markowitz LE. 1996] Markowitz LE, Albrecht P, Rhodes P, Demonteverde R, Swint E, Maes EF et al. Changing levels of measles antibody titers in women and children in the United States: impact on response to vaccination. *Pediatrics* 1996;97(1):53-58.
- [Mason BW. 2000] Mason BW, Donnelly PD. Targeted mailing of information to improve uptake of measles, mumps and rubella vaccine: a randomized controlled trial. *Commun Dis Public Health*. 2000;3(1):67-8.
- [Matter 1999] Matter et al. L Decay of passively acquired maternal antibodies against measles, mumps, and rubella viruses. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6(6):868-71.
- [Miller C. 1989] Miller C and al. Surveillance of symptoms following MMR vaccine in children. *Practitioner* 1989;233:69-73.
- [Miller CL. 1978] Miller CL. Severity of notified measles. *Br Med J* 1978 May 13;1(6122):1253.
- [Miller CL. 1983] Miller CL. Convulsions after measles vaccination. *Lancet* 1983; 2(8343) : 215.
- [Miller E. 2003] Miller E. Measles-mumps-rubella vaccine and the development of autism. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14(3):199-206.
- [MMWR 2003] Measles epidemic attributed to inadequate vaccination coverage – Campania, Italy, 2002. *MMWR* October 31, 2003 /§ 52(43):1044-1047.
- [Murray CJL. 2001] Murray CJL, Lopez AD, Mathers, CD, Stein C. The global burden of disease 2000 project: aims, methods and data sources. Discussion paper 36. WHO 2001.
- [Muscat M. 2003] Muscat M, Glismann S, Bang H. Measles in Europe in 2001-2002. *Euro Surveil* 2003;8(6):123-129.
- [Nabe-Nielsen J. 1988] Nabe-Nielsen J and al. Unilateral total deafness as a complication of the measles-mumps-rubella vaccination. *Scand Audiol* 1988;Suppl 30:69-70.
- [Nalin D. 1989] Nalin D. Mumps vaccine complications: which strain? [Letter comments]. *Lancet* 1989;2:1396.
- [Ovetchkine P. 1999] Ovetchkine P. Secondary effects of vaccinations. *Arch Pediatr* 2001 Mar;8(3):316-20.
- [Pabst HF. 1999] Pabst HF, Spady DW, Carson MM, Krezolek MP, Barreto L, Wittes RC. Cell-mediated and antibody immune responses to AIK-C and Connaught monovalent measles vaccine given to 6 month old infants. *Vaccine* 1999;17(15-16):1910-8.
- [Parent du Châtelet I. in press] Parent du Châtelet I, Bouraoui L, Lévy-Bruhl D. Les infections rubéoleuses chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine : synthèse des données 2001-2003. *Surveillance nationale des maladies infectieuses 2001-2003*. Editions InVS (in press).
- [Patja A. 2000] Patja A and al. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12):1227-34.
- [Peltola H. 2000] Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heinonen OP. Mumps and rubella eliminated from Finland. *JAMA* 2000;284(20):2643-47.
- [Petrovic M. 2001] Petrovic M, Roberts R, Ramsay M. Second dose of measles, mumps, and rubella vaccine: questionnaire survey of health care professionals. *Br Med J* 2001 Jan 13;322: 82-5.
- [Pink book] Measles – chapter 9, Pink book <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/meas.pdf>.
- [Plotkin SA. 2004] Plotkin SA. Mumps vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines* 4th ed. Philadelphia, Pa : Elsevier 2004;p 441-469.
- [Poland GA. 2001] Poland GA, Jacobson RM. Understanding those who do not understand: a brief review of the anti-vaccine movement. *Vaccine* 2001;19:2440-2445.
- [Poland GA. 2002] Poland GA. Effects of differing immunisation policies on circulating measles Ab levels in USA and Canada. *Mayo Clin Proc* 2002;77:446-52.
- [Pool V. 2002] Pool V and al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2002 Dec;110(6):E71.
- [Pringle CR. 1991] Pringle CR. The genetics of Paramyxoviruses. In: D. Kingsbur, ed. *The Paramyxoviruses*, Plenum Press, New York, NY 1991;pp1-39.
- [Rager-Zisman B. 2003] Rager-Zisman B, Bazarsky E, Skibin A, Chamney S, Belmaker I, Shai I, Kordysh E, Griffin DE. The effect of measles-mumps-rubella (MMR) immunization on the immune responses of previously immunized primary school children. *Vaccine* 2003; 21(19-20):2580-8.
- [Raithatha N. 2003] Raithatha N, Holland R, Gerrard S, Harvey I. A quantitative investigation of vaccine risk perception amongst parents who immunize their children: a matter of public health concern. *J Pub Health Med* 2003;25(2):61-4.
- [Ramsay M. 1997] Ramsay M, Brugh R, Brown D. Surveillance of measles in England and Wales: implications of a national saliva testing programme. *Bulletin of the World Health Organization* 1997;75(6):515-521.

- [Ramsay ME. 2002] Ramsay ME, Yarwood J, Lewis D *et al.* Parental confidence in measles, mumps, and rubella vaccine: evidence from vaccine coverage and attitudinal surveys. *Br J Gen Pract* 2002; 52(484):912-6.
- [Revello MG. 1997] Revello MG, Baldanti F, Sarasini A, Zavattoni M, *et al.* Prenatal diagnosis of rubella virus infection by direct detection and semiquantitation of viral RNA in clinical samples by reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 1997;35:708-13.
- [Richard JL. 2003] Richard JL, Boubaker K, Doutaz M, Schubiger G. Déclaration obligatoire de la Rougeole en Suisse : forte augmentation du nombre de cas au printemps 2003. *Bulletin des médecins suisses* 2003;84(27):1445-1450.
- [Riddell MA. 2002] Riddell MA, Leydon JA, Catton MG, Kelly HA. Detection of measles virus-specific immunoglobulin M in dried venous blood samples by using a commercial enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 2002;40:5-9.
- [RNSP 1998] Réseau National de Santé Publique. Surveillance de la rougeole en France - Etat actuel et perspectives - Journées de réflexion du 20 juin 1997. 1-1-1998.
- [Roberts RJ. 1995] Roberts RJ, Sandifer QD, Evans MR *et al.* Reasons for non-uptake of measles, mumps, and rubella catch up immunization in a measles epidemic and side effects of the vaccine. *Br Med J* 1995;310:1629-39.
- [Rota JS. 1992] Rota JS, Hummel KB, Rota P., Bellini WJ. Genetic variability of the glycoprotein genes of current wild-type measles isolates. *Virology* 1992;188:135-142.
- [Rotily M. 1999] Rotily M, Yau C, Baudier F. Vaccinations : opinions et pratiques. In : *Baromètre santé, médecins généralistes 98/99*. Editions CFES 1999, Vanves, pp 53-73.
- [Rotily M. 2001] Rotily M, Guagliardo V, Fontaine D *et al.* Evaluation de la couverture vaccinale rougeole-oreillons-rubéole chez les enfants de 3 ans dans douze départements français. Evolution temporelle et facteurs associés. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2001;49:331-341.
- [Ruckdeschel 1975] Ruckdeschel *et al.* Additional evidence that the cell-associated immune system is the primary host defense against measles (rubeola). *Cell Immunol* 1975;17:11-8.
- [Ruuskanen O. 1978] Ruuskanen O, Salmi TT, Halonen P. Measles vaccination after exposure to natural measles. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14(3):203-9.
- [Samb B. 1995] Samb B, Aaby P, Whittle HC, Seck AM, Rahman S, Bennett J, Markowitz L, Simondon F. Serologic status and measles attack rates among vaccinated and unvaccinated children in rural Senegal. *Pediatr Inf Dis J* 1995;14:203.
- [Seager C. 1994] Seager C and *al.* Low incidence of adverse experiences after measles or measles-rubella mass revaccination at a college campus. *Vaccine* 1994;12(11):1018-20.
- [SESI/DREES 1992-2001] SESI/DREES Bureau de l'état de santé de la population et la prévention : Certificats de santé du 24^{ème} mois couverture vaccinale ; examens de santé en école maternelle : Analyses annuelles, France Métropolitaine 1992-2001.
- [Six C. 2003] Six C, Bouraoui L, Lévy-Bruhl D *et les biologistes du réseau Rénarub* – La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2000. *Surveillance nationale des maladies infectieuses 1998-2000*. Editions InVS, Saint-Maurice 2003.
- [Spier RE. 2001] Spier RE. Perception of risk of vaccine adverse events: a historical perspective. *Vaccine* 2001; 20(Suppl 1):S78-84.
- [Spika JS. 2003] Spika JS, Wassilak S, Pebody R *et al.* Measles and Rubella in the World Health Organization European Region: diversity creates challenges. *J Infect Dis* 2003;187(Suppl 1):S191-S197.
- [Stewart BJA. 1993] Stewart BJA and *al.* Reports of sensorineural deafness after measles, mumps and rubella immunisation. *Arch Dis Child* 1993;69:153-154.
- [Strebel PM. 2004] Strebel PM and *al.* In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines 4th ed.* Philadelphia, Pa : Elsevier;2004:389-440.
- [Su 2002] Su *et al.* Seroprevalence of rubella among women of childbearing age in Taiwan after nationwide vaccination. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67(5):549-53.
- [Sugiura A. 1991] Sugiura A and *al.* Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(3):209-13.
- [Swennen B. 2001] Swennen B, Van Damme P, Vellinga A *et al.* Analysis of factors influencing vaccine uptake: perspectives from Belgium. *Vaccine* 2001;20(Suppl 1):S5-S7.
- [Szenborn 2003] Szenborn *et al.* Passive-acquired immunity to measles in infants born to naturally infected and vaccinated women. *Med Sci Monit* 2003;9:CR541-6.
- [Szilagyi 2002] Szilagyi, Vann J, Chelminski A *et al.* Interventions aimed at improving immunization rates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;4:CD003941.
- [Taylor B. 1999] Taylor B and *al.* Autism and measles, mumps and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999 Jun 12;353(9169):2026-9.
- [Taylor B. 2002] Taylor B and *al.* Autism and MMR vaccination in North London: no causal relationship. *Mol Psychiatry* 2002;7 suppl2:S7-8.

- [Taylor B. 2003] Taylor B and al. Measles, mumps and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *Mol Psychiatry* 2003;8(2):133-4.
- [Taylor JA. 2002] Taylor JA, Darden PM, Brooks DA et al. Association between parents' preferences and perceptions of barriers to vaccination and the immunization status of their children: a study from Pediatric Research in Office Settings and the National Medical Association. *Pediatrics* 2002;110(6):1110-6.
- [Tischer A. 2000] Tischer A, Gerike E. Immune responses after primary and revaccination with different vaccines against measles, mumps and rubella. *Vaccine* 2000;18:1382-92.
- [Tsai HY. 1999] Tsai HY, Huang LM, Shih YT, Chen JM, Jiang TM, Tsai CH *et al.* Immunogenicity and safety of standard-titre AIK-C measles vaccine in nine-month-old infants. *Viral Immunology* 1999;12(4):343-348.
- [u444.jussieu] <http://www.u444.jussieu.fr/sentiweb>.
- [Usonis V. 1999] Usonis V and al. Reactogenicity and immunogenicity of a new live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(1):42-8.
- [Van Binnendijk RS. 2003] Van Binnendijk RS, Van den HS, Van den KH, Kohl RH, Woonink F, Berbers GA et al. Evaluation of serological and virological tests in the diagnosis of clinical and subclinical measles virus infections during an outbreak of measles in The Netherlands. *J Infect Dis* 2003;188(6):898-903.
- [Vitek CR. 1997] Vitek CR, Redd SC, Redd SB, Hadler SC. Trends in importation of measles to the United States, 1986-1994. *JAMA* 1997;277(24):1952-6.
- [Wakefield AJ. 1998] Wakefield AJ and al. Ileal-lymphoid-nodula hyperplasia, non-specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351(9103):637-41.
- [Wallace DC. 1964] Wallace DC. A case of thrombocytopenic purpura due to rubella. *Med J Austr* 1964;16:97-8.
- [Wallace SJ. 1963] Wallace SJ. Thrombocytopenic purpura after rubella. *Lancet* 1963;1:139-41.
- [Watson GI. 1963] Watson GI. Protection after exposure to measles by attenuated vaccine without gamma-globulin. *Br Med J* 1963;5334:860-1.
- [Wellington K. 2003] Wellington K and al. Measles, mumps, rubella vaccine (Priorix ; GSK-MMR): a review of its use in the prevention of measles, mumps and rubella. *Drugs* 2003;63(19):2107-26.
- [WHO 1999] Health 21 – the health for all policy for the WHO European Region. *European Health for all Series, no.6* Copenhagen: WHO regional Office for Europe, 1999.
- [WHO 2001] The WHO position paper on mumps virus vaccines. *WER* 2001;76 (45):346- 355.
- [Wilson CB. 2001] Wilson CB, Marcuse EK. Vaccine safety – vaccine benefits: science and the public's perception. *Nat Rev Immunol* 2001;1(2):160-5.
- [Wilson K. 2003] Wilson K and al. Association of autistic spectrum disorder and the measles, mumps and rubella vaccine: a systematic review of current epidemiological evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(7):628-34.
- [Wolfe RM. 2002] Wolfe RM, Sharp Lisa K, Lipsky MS. Content and Design Attributes of Antivaccination Web Sites. *JAMA*. 2002; 287(24):3245-8.
- [Wysokinska T. 2004] Wysokinska T, Janaszek W, Bucholc B, Gorska P, Gniadek G, Slusarczyk J, Rawicz M. The prevalence of anti-rubella antibodies in women of childbearing age in Poland. *Vaccine* 2004;22(15-16):1899-902.
- [Zanetta DM. 2003] Zanetta DM, Cabrera EM, Azevedo RS, Burattini MN, Massad E. Seroprevalence of rubella antibodies in the State of Sao Paulo, Brazil, 8 years after the introduction of vaccine. *Vaccine* 2003;21(25-26):3795-800.