

ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE CADI AYYAD  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARRAKECH

DIPLÔME VIRTUEL  
INTER-UNIVERSITAIRE DE VACCINOLOGIE

# Vaccination rougeole

Emmanuel Grimprel

30 mars 2023



Hôpital  
Armand-Trousseau  
AP-HP





Hôpital  
Armand-Trousseau  
AP-HP

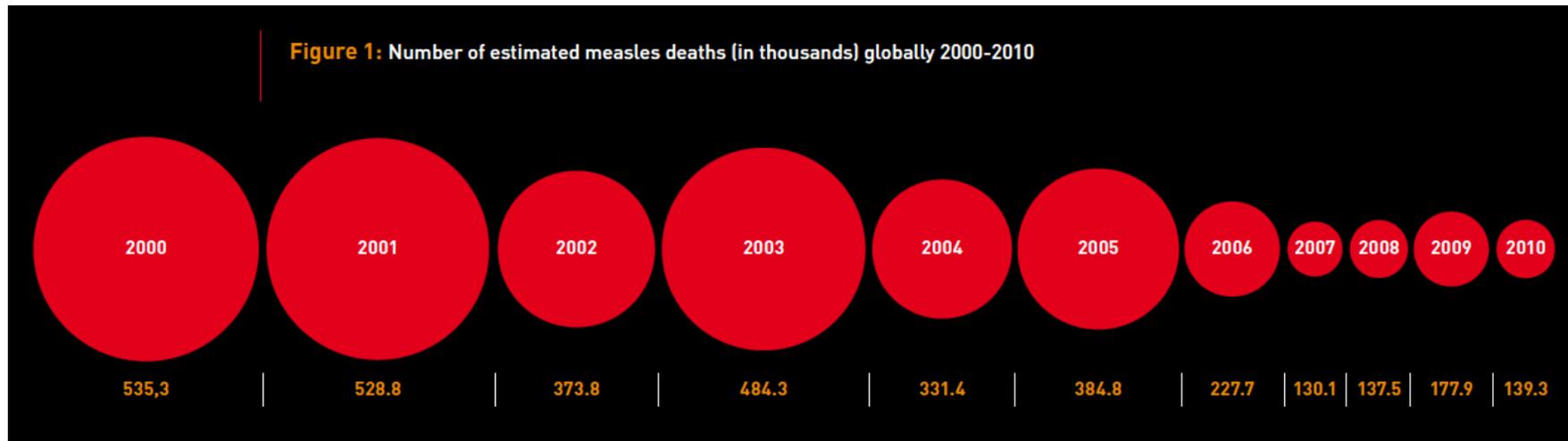


Pr. Emmanuel Grimprel  
Sorbonne Université, Paris, France  
CHU Armand-Trousseau, APHP,  
Paris, France

- Liens d'intérêt potentiels déclarés : aucun
- Déclaration Publique d'Intérêts (DPI) consultable sur :  
<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>
- Membre de la Commission Technique des Vaccinations (HAS)

# La rougeole dans le monde

- 30 millions d'enfants atteints dans le monde /an
  - 2000 : 536 000 décès estimés dont la 1/2 en Afrique
  - 2018 : 142 000 décès : principalement enfants > 5 ans
  - réduction 73% vs. 2000 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>

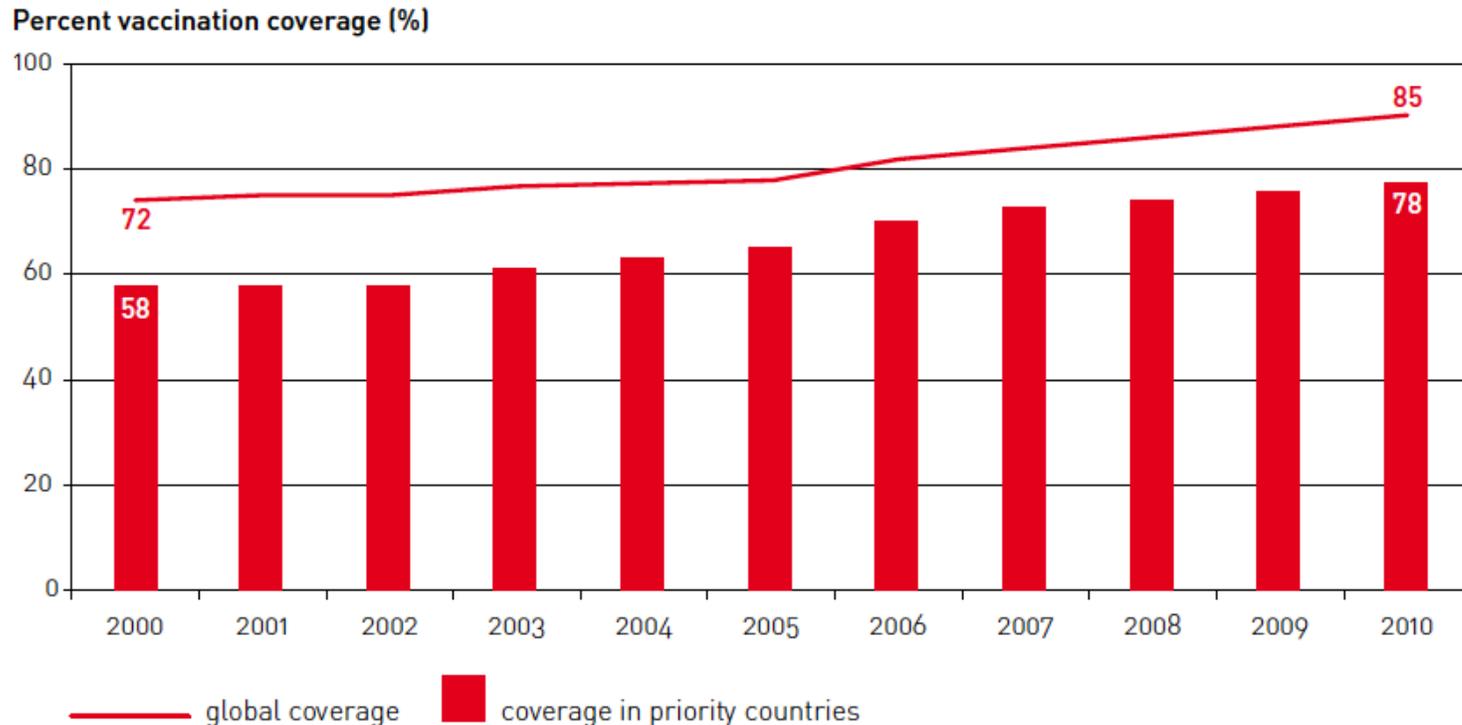


- Vaccination : 23,2 M. décès prévenus entre 2000 et 2018

[https://reliefweb.int/report/world/global-measles-and-rubella-strategic-plan-2012-2020?gclid=CjwKCAjw5pShBhB\\_EiwAvmnNV41L-o1qAiahUQdD1tqb8EJGjZvqIgjQ3HH9hlSH6eY2Fcg4qRJ\\_xBoCI2AQAuD\\_BwE](https://reliefweb.int/report/world/global-measles-and-rubella-strategic-plan-2012-2020?gclid=CjwKCAjw5pShBhB_EiwAvmnNV41L-o1qAiahUQdD1tqb8EJGjZvqIgjQ3HH9hlSH6eY2Fcg4qRJ_xBoCI2AQAuD_BwE)

# Vaccination rougeole dans le monde

**Figure 2:** 1st Dose Measles Coverage Globally and in 47 Measles Priority Countries 2000-2010



Source: WHO / UNICEF coverage estimates, 1980-2010 as of August 2011

## Couverture vaccinale 2018

- CV 1 dose = 88% vs. 72 % en 2000 ; progression maximale de la CV en Afrique
- CV 2 doses = 69%
- 19,2 M. nourrissons non vaccinés ; dont 6,1 M. en Inde, Nigéria et Pakistan

[https://reliefweb.int/report/world/global-measles-and-rubella-strategic-plan-2012-2020?gclid=CjwKCAjw5pShBhB\\_EiwAvmnNV41L-o1qAiahUQdD1tqb8EJGjZvqIgjQ3HH9hlSH6eY2Fcg4qRJ\\_xBoCI2AQAuD\\_BwE](https://reliefweb.int/report/world/global-measles-and-rubella-strategic-plan-2012-2020?gclid=CjwKCAjw5pShBhB_EiwAvmnNV41L-o1qAiahUQdD1tqb8EJGjZvqIgjQ3HH9hlSH6eY2Fcg4qRJ_xBoCI2AQAuD_BwE)

# Le virus

- Famille des paramyxoviridae, genre morbillivirus
  - avec virus de la maladie de carré du chien, de la peste bovine et des petits ruminants
- ARN simple brin, enveloppé, capsidie hélicoïdale ; 6 gènes codant 8 protéines :
  - Glycoprotéines H (hémagglutinine), F (fusion),
  - Protéines M (matrice), NP, P, L, V, C
- Importance de la réponse de l'hôte : interférons
- Virus immunosuppresseur
  - Lymphopénie T&B, réponse TH1 diminuée

# Définition OMS de la rougeole

- Toute personne présentant ;
  - **fièvre** de 38 °C ou plus
  - **éruption maculo-papulaire** (non vésiculaire)
  - *et au moins un des symptômes suivants : toux, coryza (nez qui coule) ou conjonctivite (yeux rouges) = **catarrhe***
- Sensibilité de la définition variable :
  - Forte en période épidémique
  - Faible si incidence rare : confirmation biologique indispensable

# Trois phases

- Incubation silencieuse : 10 jours (7-15),
  - Multiplication virale : cellules muqueuses puis tissu lymphatique
- Invasion : 3-4 jours = catarrhe et virémie
- Multiplication virale locale respiratoire
- Diffusion virémique (V1 & V2) vers la peau, l'arbre respiratoire, le foie et le système nerveux central
- Contagiosité aérienne respiratoire +++
- Phase d'état éruptive : 7 jours.

# Rougeole



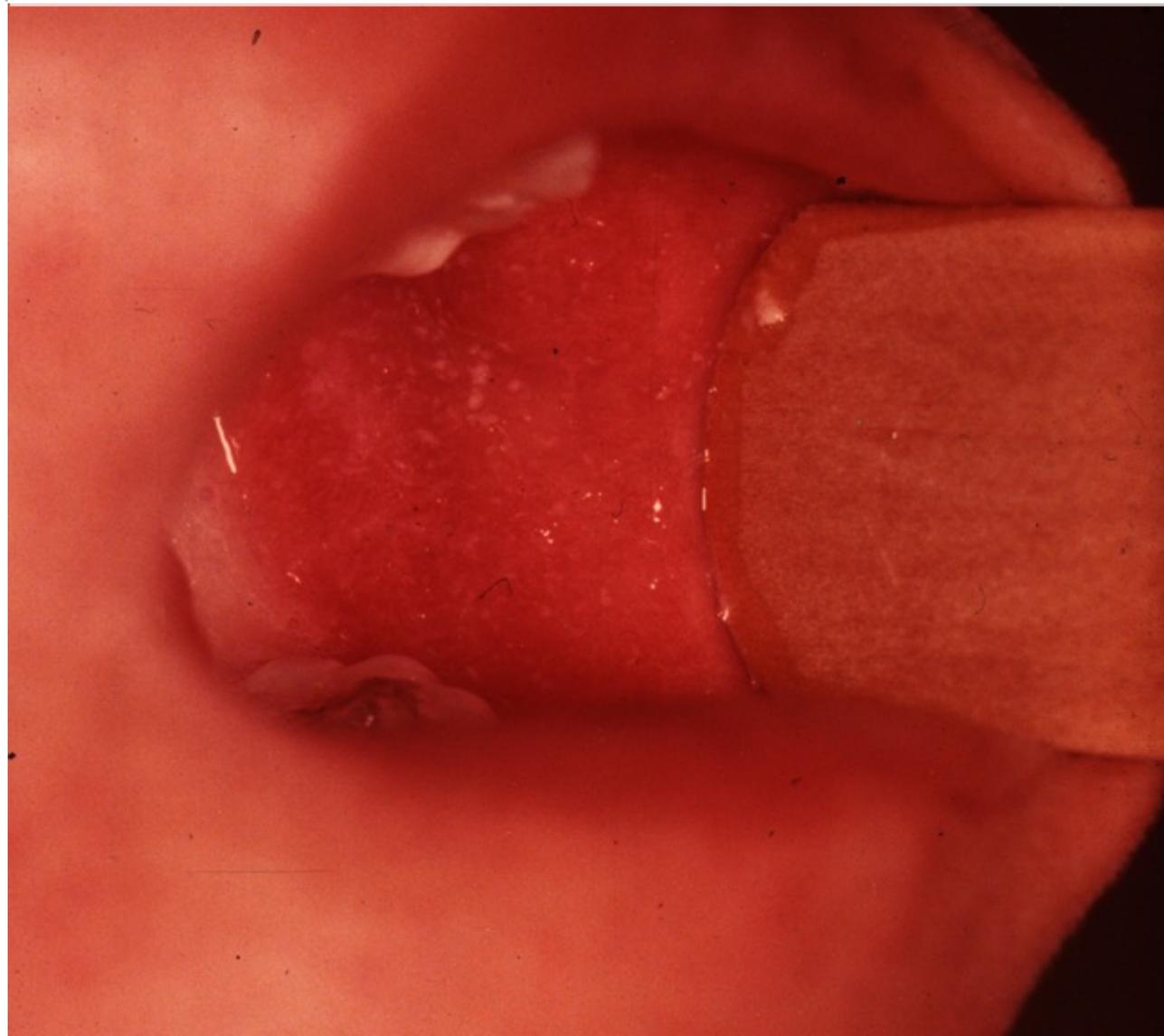
# Rougeole



© Larry Frenkel, MD



# Signe de Köplick



# Transmission

- Maladie hautement contagieuse transmissible d'homme à homme.
- Un seul virus, réservoir strictement humain
  - Éradication envisageable
- Contagiosité = malades
  - Les porteurs sains ne sont pas connus.
  - Les malades sont contagieux par la voie respiratoire : gouttelettes infectées au moment de la toux
  - Indirecte possible
  - Taux d'attaque : 90% ( varicelle : 60%, oreillons : 31%)
- La pénétration du virus a lieu au niveau de la muqueuse nasale et peut être aussi conjonctivale.

# Contagiosité de la rougeole

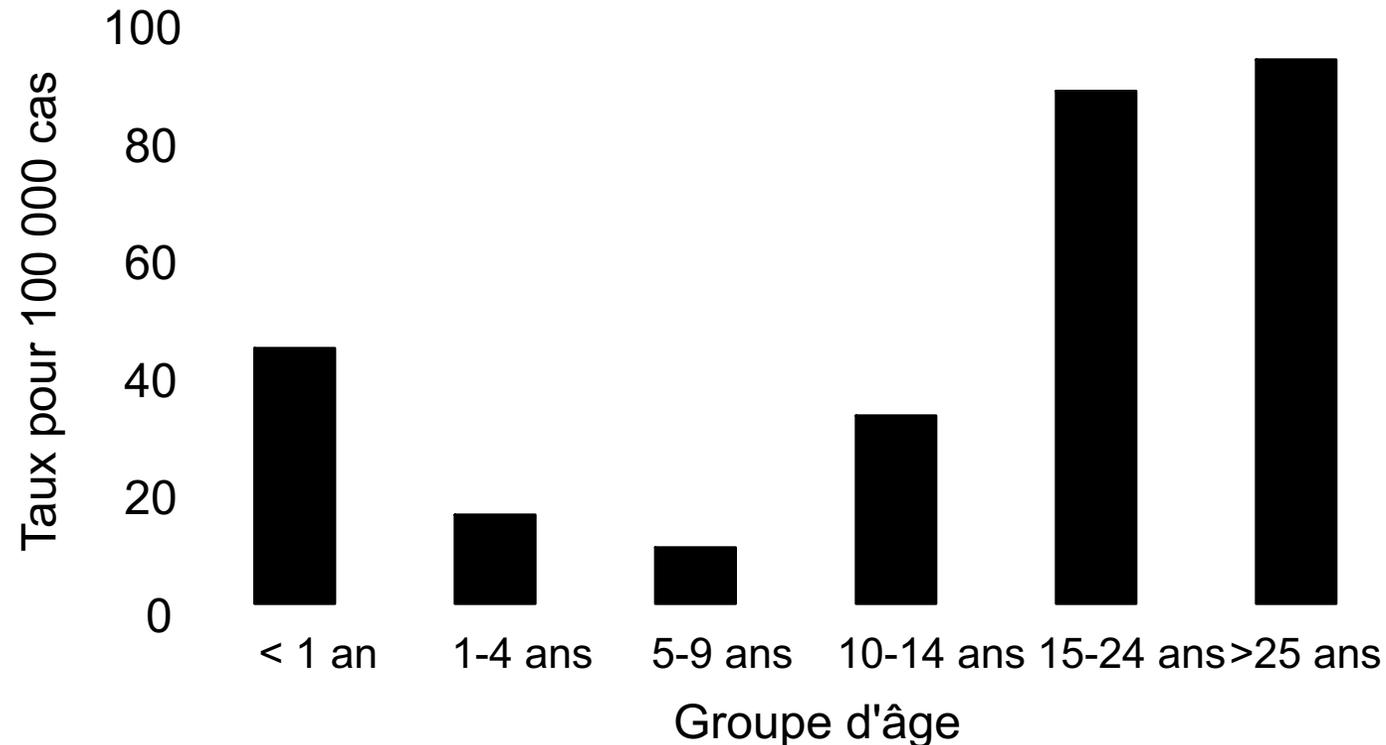
**J-5 à J+5 du début de l'éruption**

Extrême contagiosité :  $R_0 = 15 \text{ à } 20$

CV exigée =  $1 - 1/R_0 = 93 \text{ à } 95\%$

# Létalité de la rougeole selon l'âge

Données de notification anglaises  
1970-1988



*Source* : Ramsay M. et al. The epidemiology of measles in England and Wales : rationale for the 1994 national vaccination campaign. Communicable Disease Report 1994;4:R141-6.

# Autres complications de la rougeole

## – Dues au virus

- Respiratoires: otites, laryngites, bronchopneumonies, pneumopathies à cellules géantes
- Ophtalmologiques : conjonctivite, kératite
- Neurologiques : encéphalites

## – Secondaires à la surinfection bactérienne

- Respiratoires : otites, laryngo-trachéites, bronchopneumonies
- Ophtalmologiques

## – Malnutrition (pays en développement)

# Pneumonie à cellules géantes

- Pneumopathie interstitielle
- Le plus souvent précoce, dès la période d'invasion
- Progresse rapidement vers une insuffisance respiratoire entraînant le décès
- Terrain immunodéprimé, mucoviscidose, malnutrition
- Cellules syncytiales multinucléées à inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques, épaissements des septa et infiltrats lympho-plasmocytaires

# Encéphalite aiguë

- Fréquence 1/ 1000
- Précoce, post éruptive
- Leucoencéphalite périveineuse avec démyélinisation périveineuse et inflammation périventriculaire
- Origine auto-immune
- Associée avec névrite optique, myélite, autres névrites
- Séquelles 20-40%, mortalité 15%

Reuter D. Med Microbiol Immunol 2010; 199: 261-71.  
Liebert VG. Intervirology 1997; 40:176-94.  
Reinert P. mt pédiatrie 2010 ; 13: 353-8.

# Autres encéphalites

- Subaiguë
  - ✓ Retardée, 1 à 6 mois après la rougeole
  - ✓ Sujets immunodéprimés
  - ✓ Décès en quelques semaines
- Tardive (PESS ou LESS)
  - ✓ Panencéphalite Sclérosante Subaiguë de Van Bogaërt (ou leucoencéphalite)
  - ✓ 1/100.000 (! 1/6000 si rougeole avant 1 an)
  - ✓ Intervalle post-rougeole = 2 à 11 ans
  - ✓ Décès en quelques mois

# Rougeole chez l'adolescent et l'adulte

- Fréquemment compliquées :
  - Pneumopathie,
  - Hépatite 70%, bénigne,
  - Diarrhée,
  - Surinfections respiratoires hautes (otite moyenne aiguë 29% et sinusite 25%),
  - Encéphalite (0,2%),
  - Hypocalcémie : biologique 54% > clinique 1%.
- Complications sont parfois sévères et justifient les forts taux d'hospitalisation : 19-50%.

Gindler JS et al. Ped Infect Dis J 1992; 11:  
Wong RD. Am J Med 1993; 95: 377-83.

# Pneumopathie rougeoleuse de l'adulte

- Fréquente et sévère<sup>1-2</sup>
  - 1-17%
  - Bronchospasme 17%, hypoxie
  - Surinfection 30% (*Hi, Nm, Hpi, SP* )
- Rx souvent Nle => TDM<sup>3</sup>
  - Opacités en verre dépoli, nodulaires et images de condensation
- Gravité chez la femme enceinte<sup>4-5</sup>
  - Décès, accouchement prématuré et avortement

<sup>1</sup> Gremillion DH et al. American Journal of Medicine. 1981; 71: 539-42.

<sup>2</sup> Margolin FR et al. Radiology 1979; 131: 653-5.

<sup>3</sup> Tanaka H et al. Japanese Journal of Thoracic Diseases 1993; 31: 129-33.

<sup>4</sup> Atmar RL. Clin Infect Dis 1992; 14: 217-26.

<sup>5</sup> Eberhart-Phillips JE. Obstet Gynecol 1993; 82: 797-801.

**Table 2. Complications by age for reported measles cases, United States, 1987–2000.**

Complication	Overall (67,032 cases with age information)	No. (%) of persons with complication, by age group				
		<5 years ( <i>n</i> = 28,730)	5–9 years ( <i>n</i> = 6492)	10–19 years ( <i>n</i> = 18,580)	20–29 years ( <i>n</i> = 9161)	>30 years ( <i>n</i> = 4069)
Any	19,480 (29.1)	11,883 (41.4)	1173 (18.1)	2369 (12.8)	2656 (29.0)	1399 (34.4)
Death	177 (0.3)	97 (0.3)	9 (0.1)	18 (0.1)	26 (0.3)	27 (0.7)
Diarrhea	5482 (8.2)	3294 (11.5)	408 (6.3)	627 (3.4)	767 (8.4)	386 (9.5)
Encephalitis	97 (0.1)	43 (0.2)	9 (0.1)	13 (0.1)	21 (0.2)	11 (0.3)
Hospitalization	12,876 (19.2)	7470 (26.0)	612 (9.4)	1612 (8.7)	2075 (22.7)	1107 (27.2)
Otitis media	4879 (7.3)	4009 (14.0)	305 (4.7)	338 (1.8)	157 (1.7)	70 (1.7)
Pneumonia	3959 (5.9)	2480 (8.6)	183 (2.8)	363 (2.0)	554 (6.1)	379 (9.3)

Source: Centers for Disease Control and Prevention.

# Rougeole dans les PED

- Fréquente,
- Précoce : 6-9 mois
- Compliquée,
  - Surinfectée,
  - Rougeole maligne (HT maligne, bronchite capillaire, CIVD)
- Séquelles,
  - Ophtalmologiques : kérato-conjonctivites, fonte purulente de l'œil, taies cornéennes, cécité (vitamine A)
- Forte mortalité,
  - maximale au sevrage, entre 0 et 24 mois
  - vitamine A, **nutrition** et vaccin

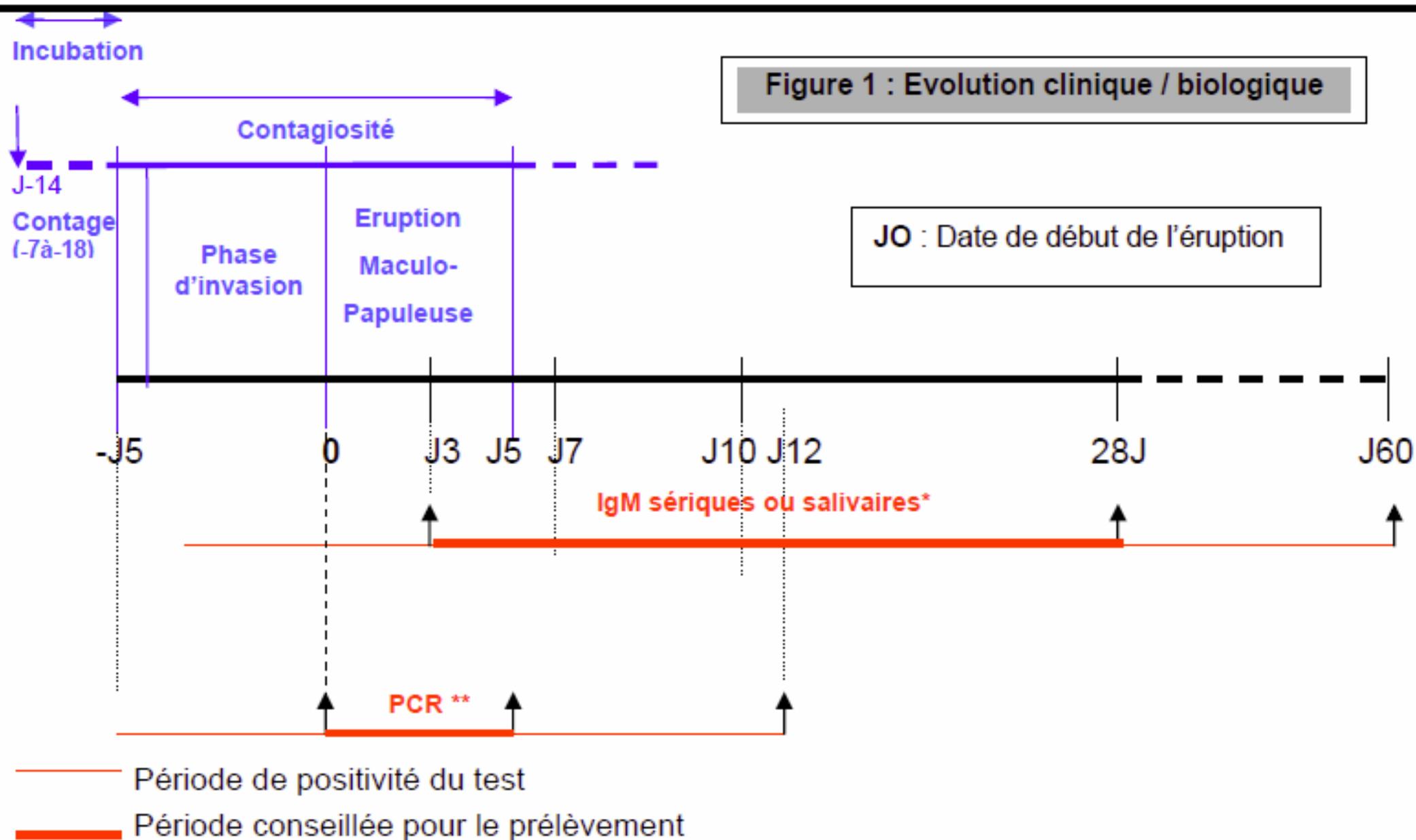
# Surinfections de la rougeole

- Otite purulente
- Laryngotrachéite bactérienne
- Bronchopneumonie
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Staphylococcus aureus*
  - *Haemophilus influenzae*.
- Adénite
- Conjonctivite purulente, kératite, ophtalmie purulente

# Tests biologiques de diagnostic

- IgM spécifiques sériques: dès les premiers jours de l'éruption et pic à 4 semaines, puis baissent Se 92% Sp 98%
- IgG: très tôt et persistance à vie
- IgM salivaires: Se 91% Sp 95%
- RT-PCR: J-5 à J+12 de l'éruption: sang, urine, salive, gorge
- Culture: J-3 à J+2 : sang, urine, salive, gorge

Figure 1 : Evolution clinique / biologique



\* Les anticorps IgM peuvent être détectés depuis l'apparition de l'éruption jusqu'à environ 60 jours après ; ils sont le plus souvent positifs entre +J3 et +J28 dans la salive et le sérum.

\*\* L'ARN viral peut être détecté dans la salive, le nez, la gorge et l'urine de environ -J5 à +J12. La période de détection optimale dans le sang, la salive le nez ou la gorge s'étend de l'apparition de l'éruption à +J5.

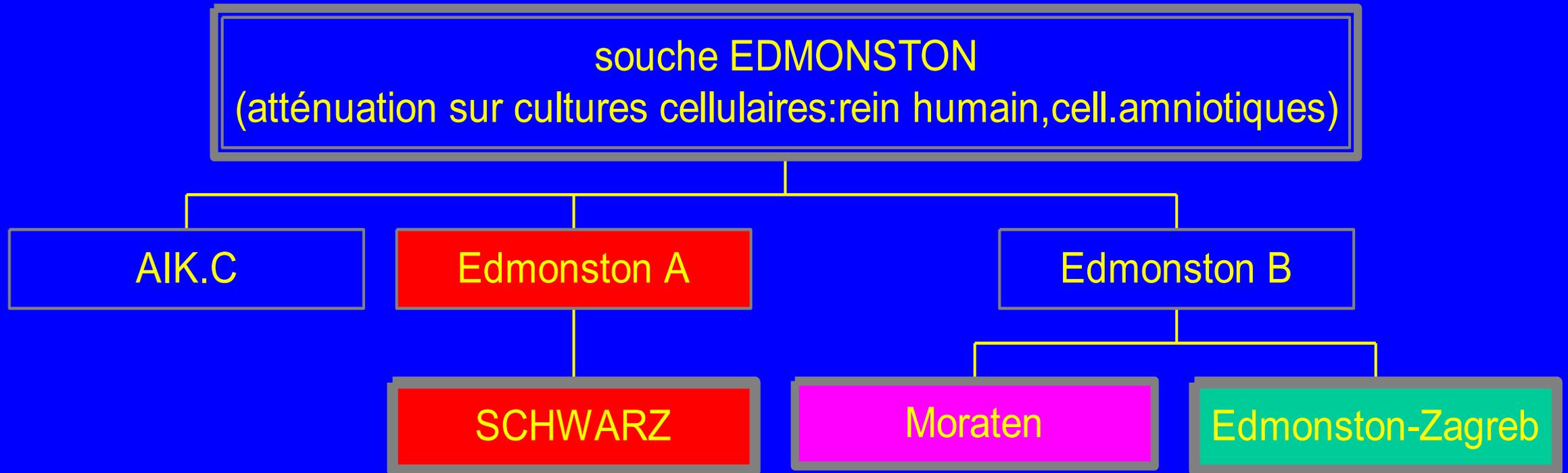
# Premières étapes de développement des vaccins rougeole

- Enders et Peeble : isolement et culture du virus (1954)
- Vaccin tué USA 1963-1967: rougeoles atypiques → abandon du vaccin
- Vaccins vivants atténués par passages nombreux sur cellules.



# Différentes souches de vaccins rougeole

souches vaccinales



# Thermostabilité des vaccins rougeole

- Premiers vaccins fragiles mais vaccins actuels plus stables, conservés à 2-8° C, **jamais congelés**
- Titre minimum : 1000 DICT 50 (Tissue Culture Infectious Dose)
- OMS : titre requis après 8 mois à T° ambiante et 1 mois à 37° C pour vaccin lyophilisé
- Vaccin reconstitué :
  - ✓ 2 mois à 2-8° C
  - ✓ 2 jours à 20-25° C
  - ✓ 7 heures à 37° C

# Vaccins disponibles

	<b>MMRvax-Pro®</b>	<b>Priorix®</b>
Souche rougeole	Edmonston Enders	Schwartz
Souche rubéole	Wistar (RA27/3)	Wistar (RA27/3)
Souche oreillons	Jeryl Lynn	RIT 4385 (dérivé Jeryl Lynn)
Souche varicelle Oka	<b>ProQuad®</b>	<b>Priorix-Tetra®</b>

Les 3 valences sont des *souches virales vivantes atténuées*

Le vaccin ne contient pas d'adjuvant *ni de conservateur*

***Le vaccin ROR® et le vaccin Rouvax® n'existent plus***

# Efficacité après une dose du vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole

Efficacité protectrice	Rougeole	Oreillons	Rubéole
Efficacité sérologique	> 95%	> 95%	> 95%
Efficacité clinique	90-95%	75-85%	95%

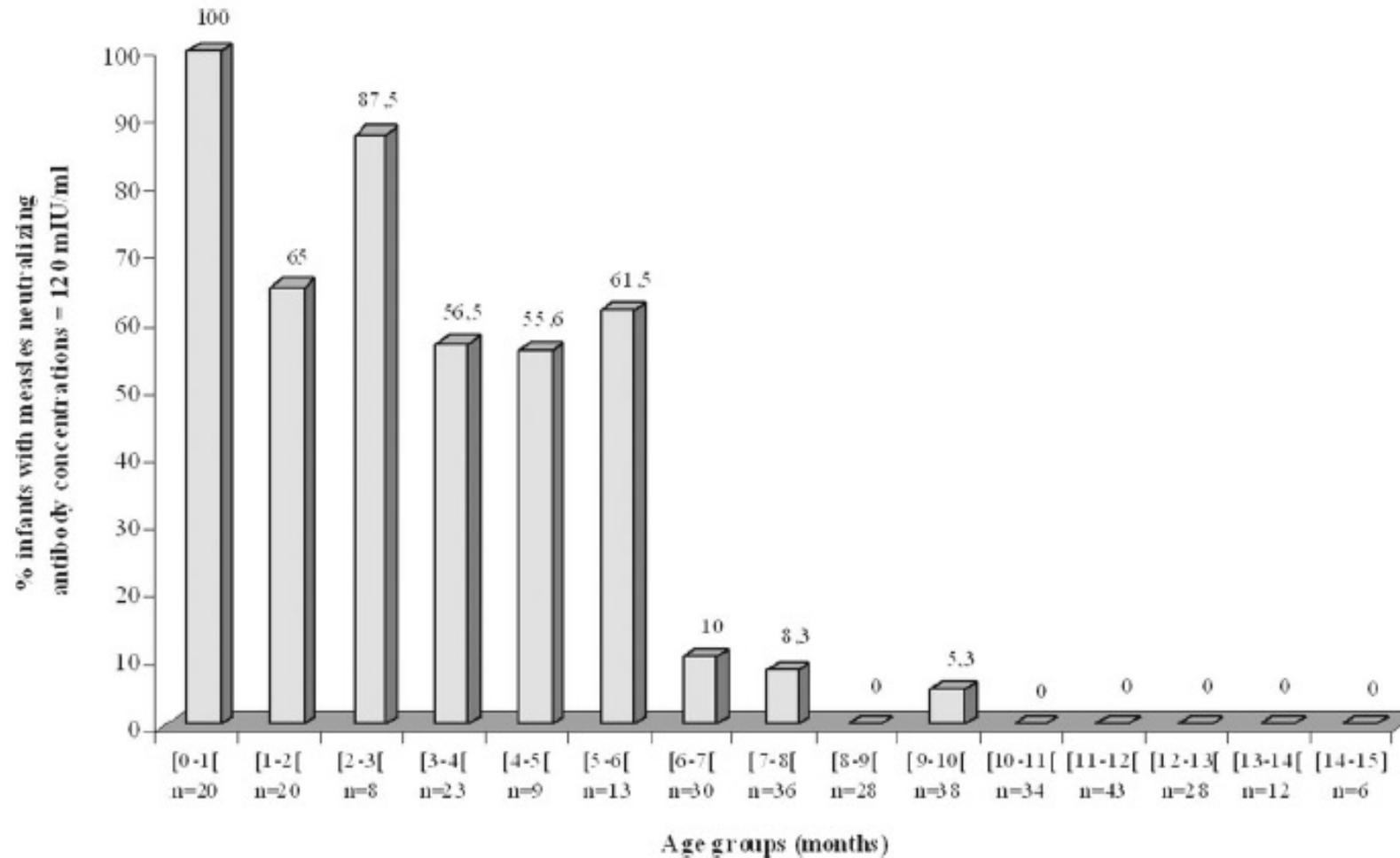
# Vaccination rougeole et immunodépression

- L'infection VIH diminue l'immunogénicité du vaccin rougeole
- Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de déficit immunitaire sévère :
  - chez l'enfant âgé de moins de 12 mois : taux de CD4 inférieur à 25 % ;
  - chez l'enfant entre 12 et 35 mois : taux de CD4 inférieur à 20 % ;
  - chez l'enfant entre 36 et 59 mois : taux de CD4 inférieur à 15 % ;
  - chez l'enfant à partir de l'âge de 5 ans et chez l'adulte, taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>
- Mais en l'absence d'immunodépression on vaccine selon les recommandations (avis HCSP)

# Immunogénicité du vaccin rougeole et âge

- L'immunogénicité de la vaccination contre la rougeole est fonction de l'âge auquel cette vaccination est initiée, les enfants vaccinés avant l'âge de 12 mois ayant une réponse immune significativement inférieure à celle des enfants vaccinés à 12 mois ou plus.
- L'efficacité vaccinale est également moindre chez les enfants vaccinés entre 9 et 11 mois par rapport à celle constatée chez les enfants vaccinés à 12 mois ou plus, du moins après une dose.

# Persistence des AC rougeole maternels chez le nourrisson de moins d'un an en France



# Age de la vaccination et protection

- Québec 2011 : > 750 cas de rougeole (/8.000.000 h)
- Calendrier vaccinal : 12 m/18 mois
- Couverture vaccinale : élevée
- 1306 étudiants : 110 cas de rougeole
- Taux d'attaque
  - Non vaccinés : 82%
  - Vaccinés : 4,8%
  - Selon l'âge lors de la vaccination
    - 12 mois : 5,8%
    - >15 mois : 2%

Efficacité vaccinale  
12 mois : 93%  
>15 mois : 97,5%

# Réponses Ac Rougeole selon l'âge de début de la vaccination

		Groupe 1 9 mois		Groupe 2 11 mois		Groupe 3 12 mois	
		N	n (% de séroconversion) [95% CI]	N	n (% de séroconversion) [95% CI]	N	n (% de séroconversion) [95% CI]
Rougeole	Après 1 <sup>ère</sup> dose	508	369 (72.6%) [68.5; 76.5]	455	400 (87.9%) [84.6; 90.8]	438	395 (90.2%) [87.0; 92.8]
	Après 2 <sup>ème</sup> dose	490	465 (94.9%) [92.6; 96.7]	440	431 (98.0%) [96.2; 99.1]	434	429 (98.8%) [97.3; 99.6]

		Groupe 1 9 mois		Groupe 2 11 mois		Groupe 3 12 mois	
		N	GMT [95% CI]	N	GMT [95% CI]	N	GMT [95% CI]
Rougeole (mIU/mL)	Après 1 <sup>ère</sup> dose	508	942 [808;1098]	455	1977 [1736;2252]	438	2500 [2199;2841]
	Après 2 <sup>ème</sup> dose	490	1817 [1645;2006]	440	2320 [2129;2529]	434	2703 [2492;2933]

# Vaccination après contage des nourrissons

- Vaccination dans les 3 jours (72 heures)
- Nourrissons de **6 à 11 mois** : 1 dose de vaccin trivalent, puis 2 doses de vaccin trivalent suivant les recommandations du calendrier vaccinal (France)
- Sujets **> 1 an** : mise à jour du calendrier vaccinal (2 doses de vaccin trivalent).

# Immunoprophylaxie passive après exposition à un cas de rougeole

- Posologie : 200 mg/kg d'IgIV polyvalentes
- Dans les 6 jours post-contact.
- Indications :
  - femme enceinte non protégée (non vaccinée et sans antécédents de rougeole),
  - sujet immunodéprimé, quel que soit son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole,
  - enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole, ou dont la mère n'est pas protégée (dans le doute une sérologie maternelle IgG peut être demandée en urgence),
  - enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en post-exposition dans les 72 h après contact.

[http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/caf8523049ed2d38026f6d5d4631c06e.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/caf8523049ed2d38026f6d5d4631c06e.pdf)

# Vaccins rougeole: tolérance

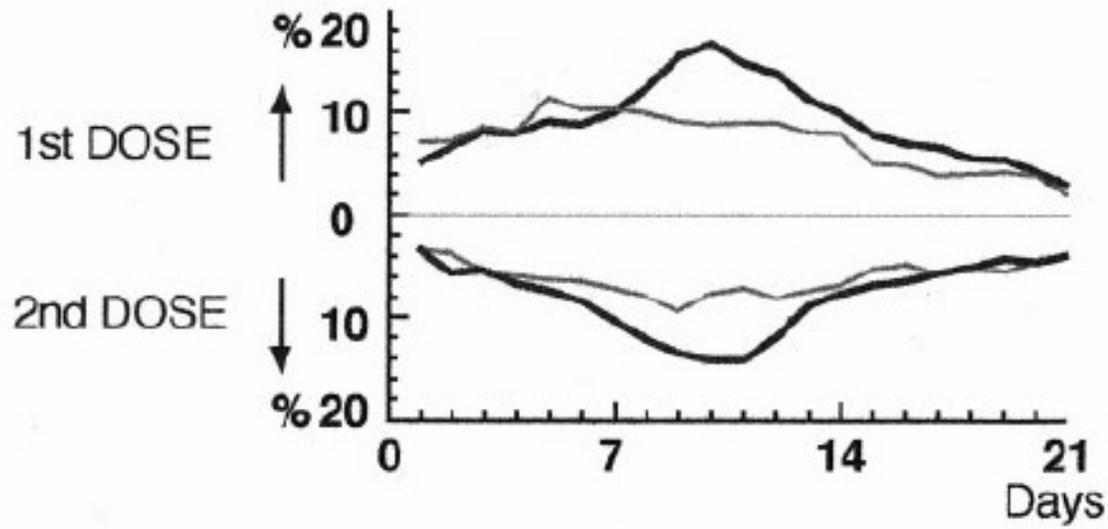
- Effets connus bénins :
  - Fièvre  $> 39^{\circ}$  C : 5 à 15% , du 7<sup>ème</sup> au 10<sup>ème</sup> jour
  - **Exanthèmes**, catarrhe : 5%
  - Convulsions fébriles: 1 sur 4 millions
  
  - Il n'y a pas d'adjuvant .

# Day-to-Day Reactogenicity and the Healthy Vaccinee Effect of Measles-Mumps-Rubella Vaccination

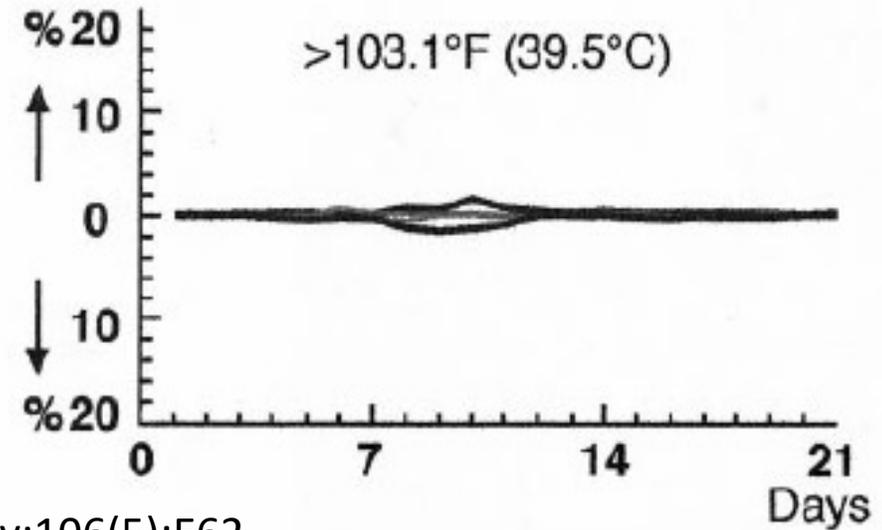
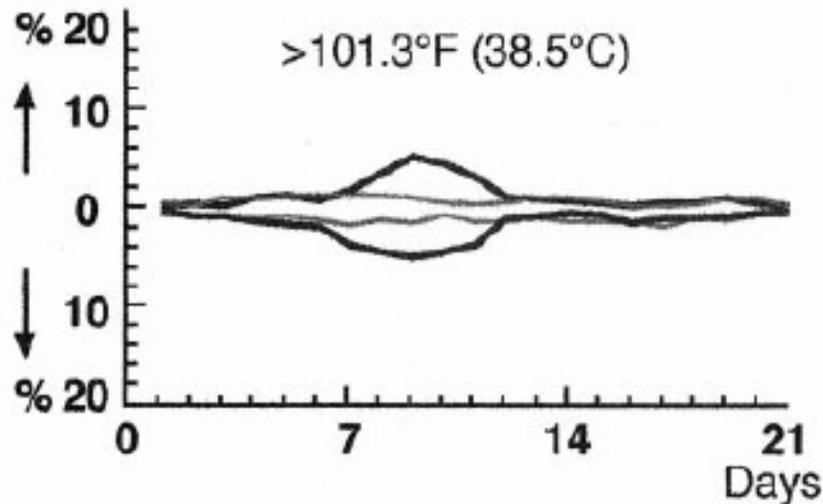
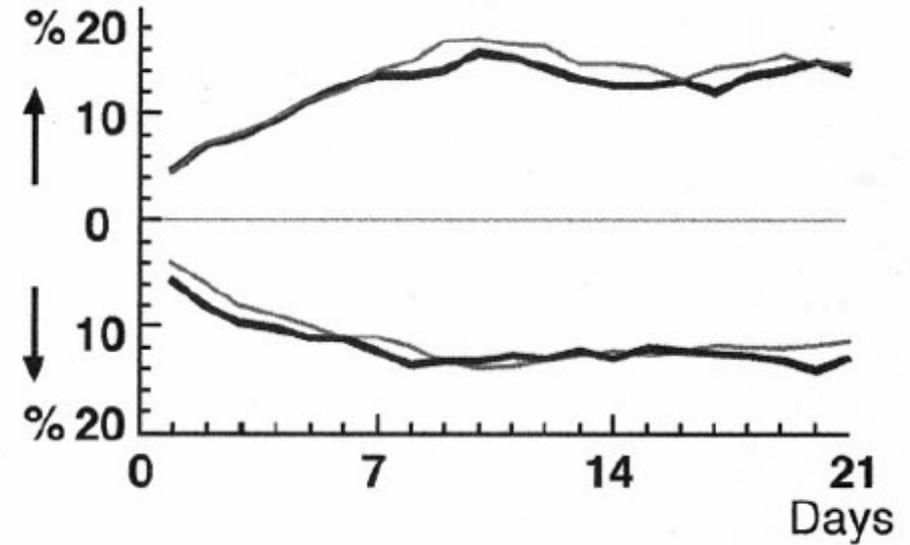
Martti Virtanen, MD\*‡; Heikki Peltola, MD‡§; Mikko Paunio, MD||; and Olli P. Heinonen, MD||

- 1162 jumeaux monozygotes et hétérozygotes.
- Chacun auront reçu au hasard un placebo, puis le vaccin RRO, ou vice-versa, à 3 semaines d'intervalle, entre 14 et 83 mois,
- Les symptômes et les signes ont été enregistrés quotidiennement par les parents sur des formulaires structurés.
- Les événements systémiques font référence aux événements liés au RRO, qui comprennent une fièvre supérieure à 38,5 ° C (101,3 ° F), une éruption cutanée, des arthralgies, une conjonctivite, le fait de rester au lit, la somnolence et l'irritabilité.

### SYSTEMIC



### RESPIRATORY SYMPTOMS



# Réactogénicité légitime du vaccin RRO

	Fréquence dans le RCP	Différence de % d'effets indésirables entre les vaccinés et les non vaccinés
Fièvre	> 10 %	+ 6%
Eruption	1 à 10%	+ 1,6%
Infections des voies respiratoires	1 à 10%	- 1,5%
Troubles digestifs	1/1000 à 1 %	- 0,8%

« événement » ne signifie pas « effet »

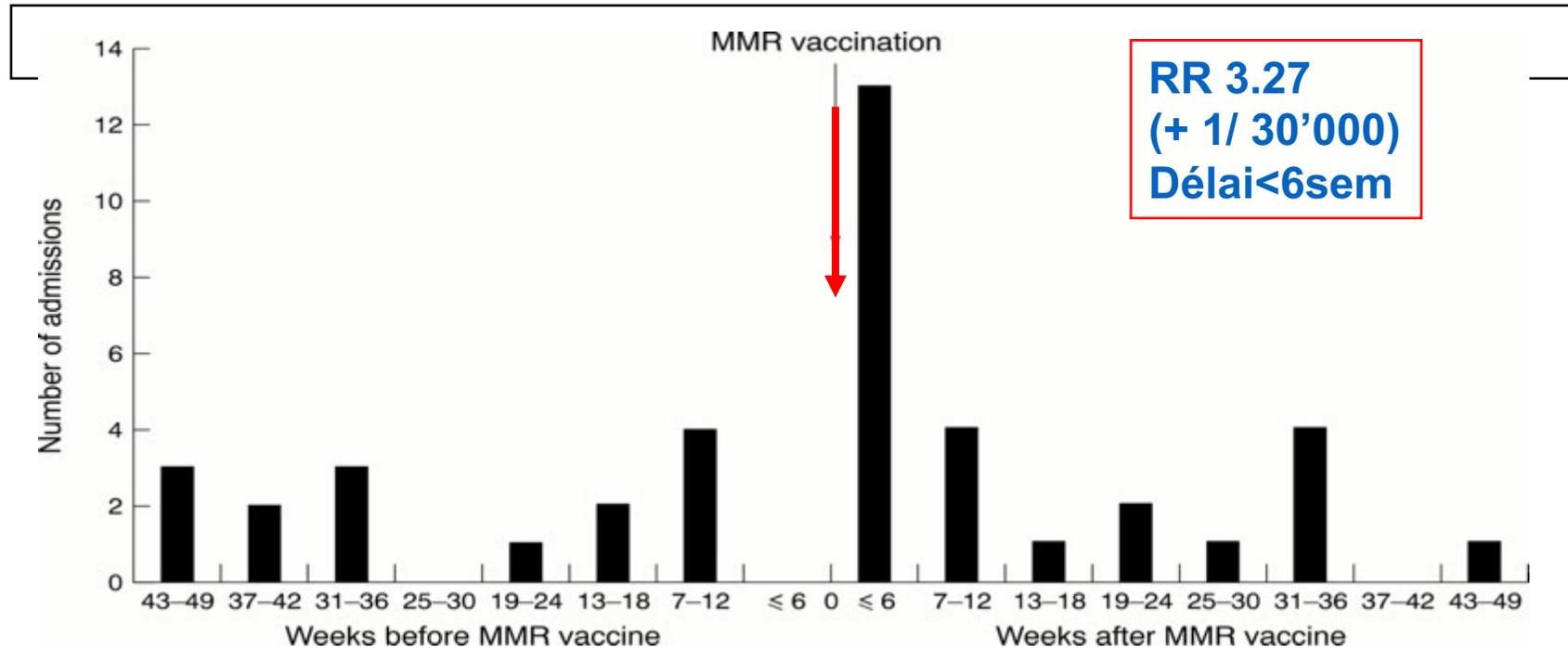
# Effets indésirables sévères

- Encéphalite aiguë : 1 cas pour 2 millions de doses, < au nombre de maladies neurologiques sévères chez les non vaccinés.
- P.E.S.S: impossible de savoir si les enfants vaccinés n'avaient pas contracté la rougeole avant la vaccination ou s'ils étaient des non répondeurs : 0.7 vs. 8.5 / Million
- Purpura thrombopénique immunologique aigu : 0.95/100000 en France, 1/40000 en Suède, 1/30000 en Finlande

# Relation causale entre le vaccin RRO et le PTI

- PT après rougeole :  $\approx 1 / 6'000$
- PT après rubéole :  $\approx 1 / 3'000$
- PT après ROR :  $\approx 1 / 30'000$

Anticorps  
anti-plaquettes



# Allergie à l'œuf et vaccin ROR

- Sur le plan de la composition, il convient d'établir une distinction entre les vaccins "rougeole-oreillons-rubéole (MMRVax-Pro et Priorix®), dont les virus sont cultivés sur fibroblastes de poulet, et les vaccins dirigés contre les virus influenza et la fièvre jaune, dont les virus sont cultivés sur des oeufs embryonnés. Les vaccins triples ne contiennent que des traces d'ovalbumine, contrairement aux autres vaccins.
- Il est maintenant démontré que le risque d'anaphylaxie après vaccination triple ROR n'est pas plus grand chez les sujets allergiques aux protéines aviaires que les sujets non allergiques (risque environ 1 / million).
- **Pas de contre-indication à vacciner contre rougeole-oreillons-rubéole un enfant allergique aux protéines aviaires, ni de précautions particulières à prendre.**

# ROR et autisme : le point de départ de la polémique

Publication « ileal lymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis, and pervasive developmental disorder in children »

*Wakefield A & Al Lancet 1998; 351:637-41*

- 12 enfants dont 8 avec autisme et régression du développement dans un délai court (quelques jours à 2 mois) après MMR et avec maladie inflammatoire du tube digestif.

Contexte :

- Augmentation de la fréquence du diagnostic d'autisme entre 1980 et 1998 sans explication satisfaisante
- Age du diagnostic de l'autisme et âge du ROR

## Tableau I

### La cascade des hypothèses qui relierait la vaccination ROR à l'autisme

---

- 1) La vaccination ROR, par sa nature trivalente, modifierait les réponses immunes antivirales normalement induites contre le virus de la rougeole rencontré à l'état sauvage.
- 2) Cette réponse immune inappropriée conduirait à une infection virale persistante par la souche vaccinale contre la rougeole.
- 3) Cette infection persistante déclencherait des troubles inflammatoires digestifs chroniques.
- 4) Ces troubles digestifs modifieraient la perméabilité intestinale, permettant à des substances neurotoxiques de passer de la lumière intestinale dans le sang.
- 5) Ce passage de substances toxiques suffirait à provoquer des lésions neuronales et un arrêt du développement neurologique chez de jeunes enfants de quinze à vingt-quatre mois.

## Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association

- Augmentation des diagnostics d'autisme depuis 1979 mais sans accélération depuis 1988
- A 2 ans : couverture MMR identique chez les autistes et pour la cohorte d'enfants du même âge dans la région entière
- Aucune démonstration de lien entre la vaccination et la survenue d'autisme chez le nourrisson (<12 mois et < 24 mois)

# Time Trends in Autism and in MMR Immunization Coverage in California

Cohorte de naissances de 1980 à 1994

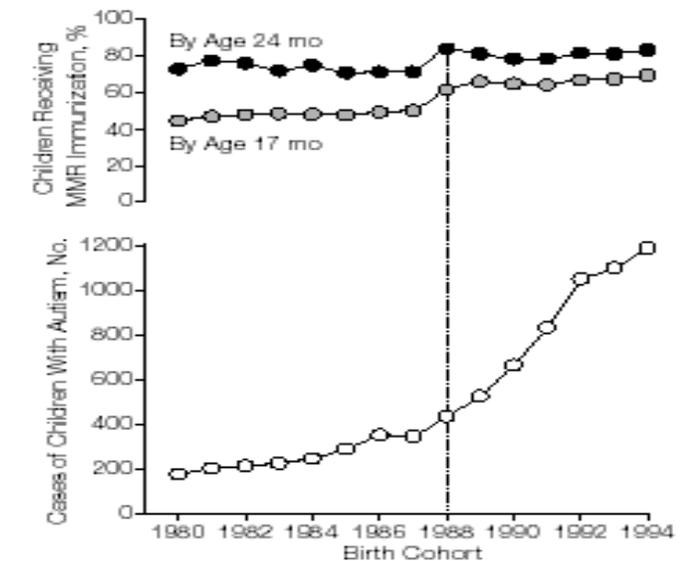
Année	prévalence	couverture /MMR
1980	44 / 100 000	72%
1994	208 / 100 000	82%
	+ 373%	+ 14%

MMR introduit en 1971

Vaccin identique utilisé depuis 1979

Résultats ne suggérant pas d'association entre MMR et l'augmentation de prévalence de l'autisme

**Figure.** Percentage of Children Receiving Measles-Mumps-Rubella (MMR) Immunization in Second Year of Life and Caseload of Children With Autism, by Year of Birth, California, 1980-1994



The upper 2 curves indicate the percentages of children receiving MMR immunization by 17 and 24 months of age, respectively. The lower curve indicates the number of cases of children with autism<sup>2</sup> (and California Department of Development Services, unpublished data, 2000). The vertical dotted line at birth year 1988 is provided as a temporal reference point in comparing the shapes of these curves.

# A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism

- 573 303 enfants nés au Danemark
- Janvier 1991 et Décembre 1998
- 440 655 (82%) ont reçu MMR
- 738 autismes (316 typiques, 422 SAA)
  
- **Risque Relatif**                      vaccinés / non vaccinés
  - autisme typique      0.92 (IC 0.68-1.24)
  - SAA                      0.83 (IC 0.65-1.07)
  
- **Pas d'association avec** l'âge à la vaccination, le délai ou la date de celle-ci et le développement de l'autisme

# Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study

- Pas d'association entre MMR et régression autistique ou symptôme digestif
- Pas de relation avec la date de vaccination

	Vaccine before parental concern (n=257)	Vaccine after parental concern (n=129)	No vaccine (n=57)	Overall (n=443)*
Bowel problems	50 (19)	19 (15)	9 (16)	78 (18)
Regression	68 (26)	33 (26)	17 (30)	118 (27)

- Pas d'argument pour l'existence d'un nouveau variant d'autisme :
  - Vacciné MMR
  - Autisme avec régression
  - Triade entérocolitique autistique

# Conclusion

## Pas de démonstration d'un lien causal

- Les arguments biologiques sont insuffisants ou réfutés
- Concept physiopathologique non démontré
- Pas de démonstration épidémiologique

## Rejet du lien de causalité

- Plusieurs études épidémiologiques concordantes en faveur de l'absence de lien de causalité pour l'autisme en général et l'autisme atypique avec régression

## Lien non exclu pour un faible nombre d'enfants

- Etudes épidémiologiques insuffisantes pour confirmer la survenue de rares cas
- Les modèles biologiques ne réfutent pas l'hypothèse

# Les malversations

- Wakefield et ses études ont été financés par un consortium d'avocats réclamant une indemnisation à l'état
- Wakefield avait déposé un brevet pour un vaccin rougeole monovalent
- Des malades ont été recrutés parmi les familles plaignantes
- Des examens (PL, endoscopies digestives) ont été faits sans avis de comité d'éthiques...



• 2010

- rapport du General Medical Council montrant de nombreuses erreurs dans la description des cas par rapport aux dossiers médicaux hospitaliers
- radiation Dr Wakefield
- retrait de l'article du Lancet

## Retraction—Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

Following the judgment of the UK General Medical Council's Fitness to Practise Panel on Jan 28, 2010, it has become clear that several elements of the 1998 paper by Wakefield et al<sup>1</sup> are incorrect, contrary to the findings of an earlier investigation.<sup>2</sup> In particular, the claims in the original paper that children were "consecutively referred" and that investigations were "approved" by the local ethics committee have been

proven to be false. Therefore we fully retract this paper from the published record.

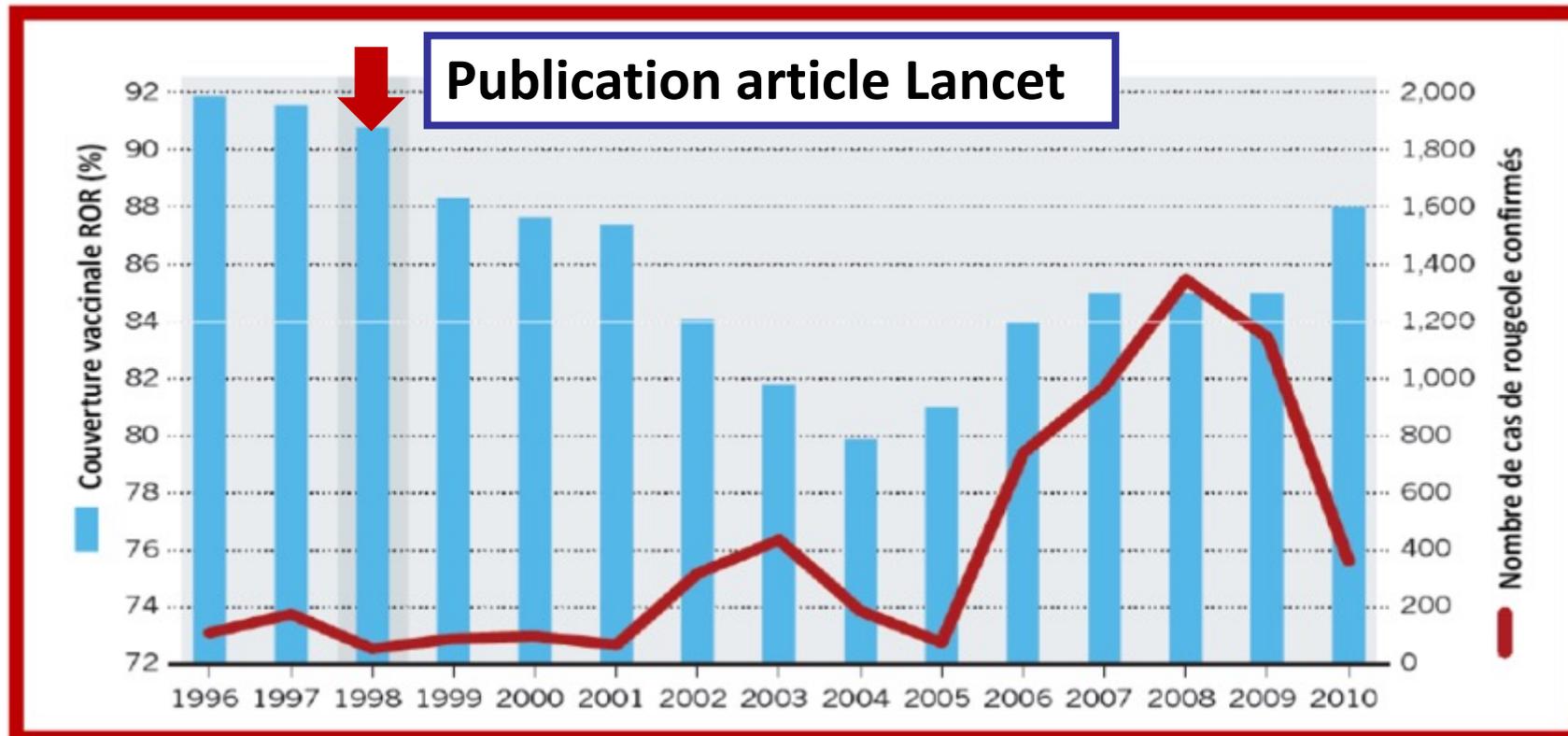
The Editors of The Lancet  
The Lancet, London NW1 7BY, UK

- 1 Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351: 637-41.
- 2 Hodgson H. A statement by The Royal Free and University College Medical School and The Royal Free Hampstead NHS Trust. *Lancet* 2004; 363: 824.



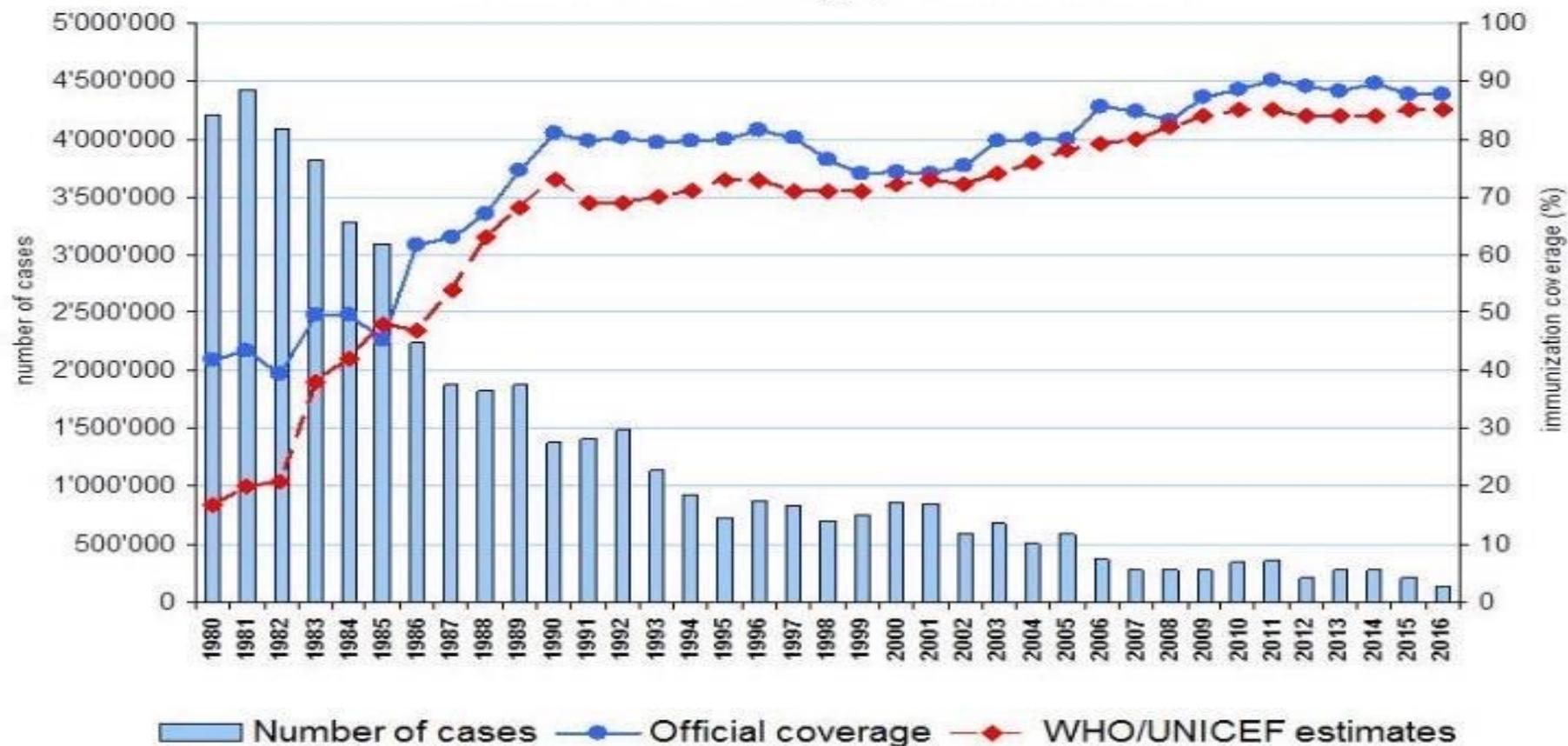
# Vaccination ROR au Royaume-Uni, « l'effet Wakefield »

*Evolution du nombre de cas de rougeole confirmés en Angleterre et au Pays de Galles entre 1996 et 2010*



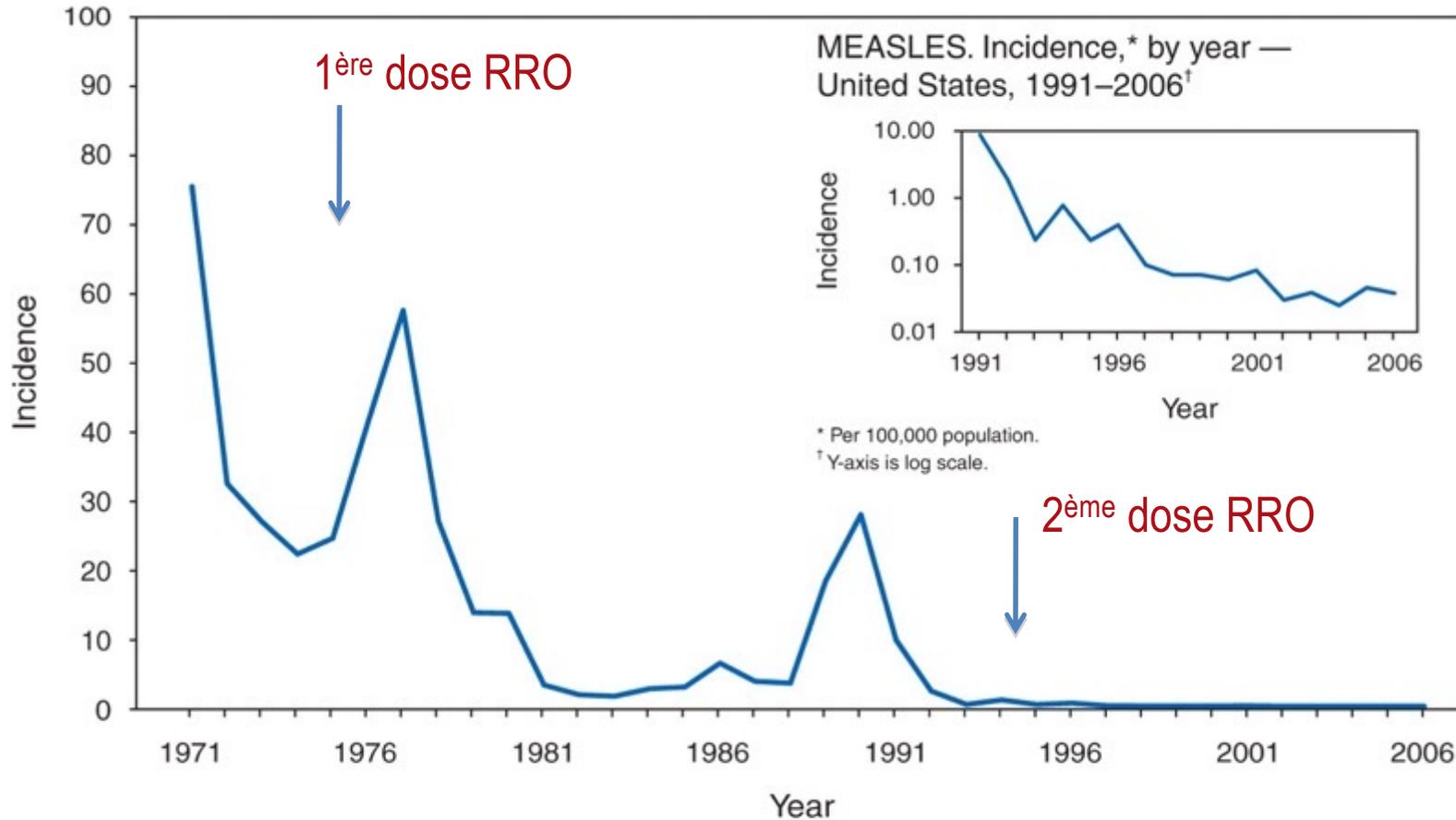
# Rougeole : couverture vaccinale mondiale et incidence

Measles global annual reported cases and MCV1 coverage, 1980-2016



# Incidence de la rougeole aux USA 1971-2006

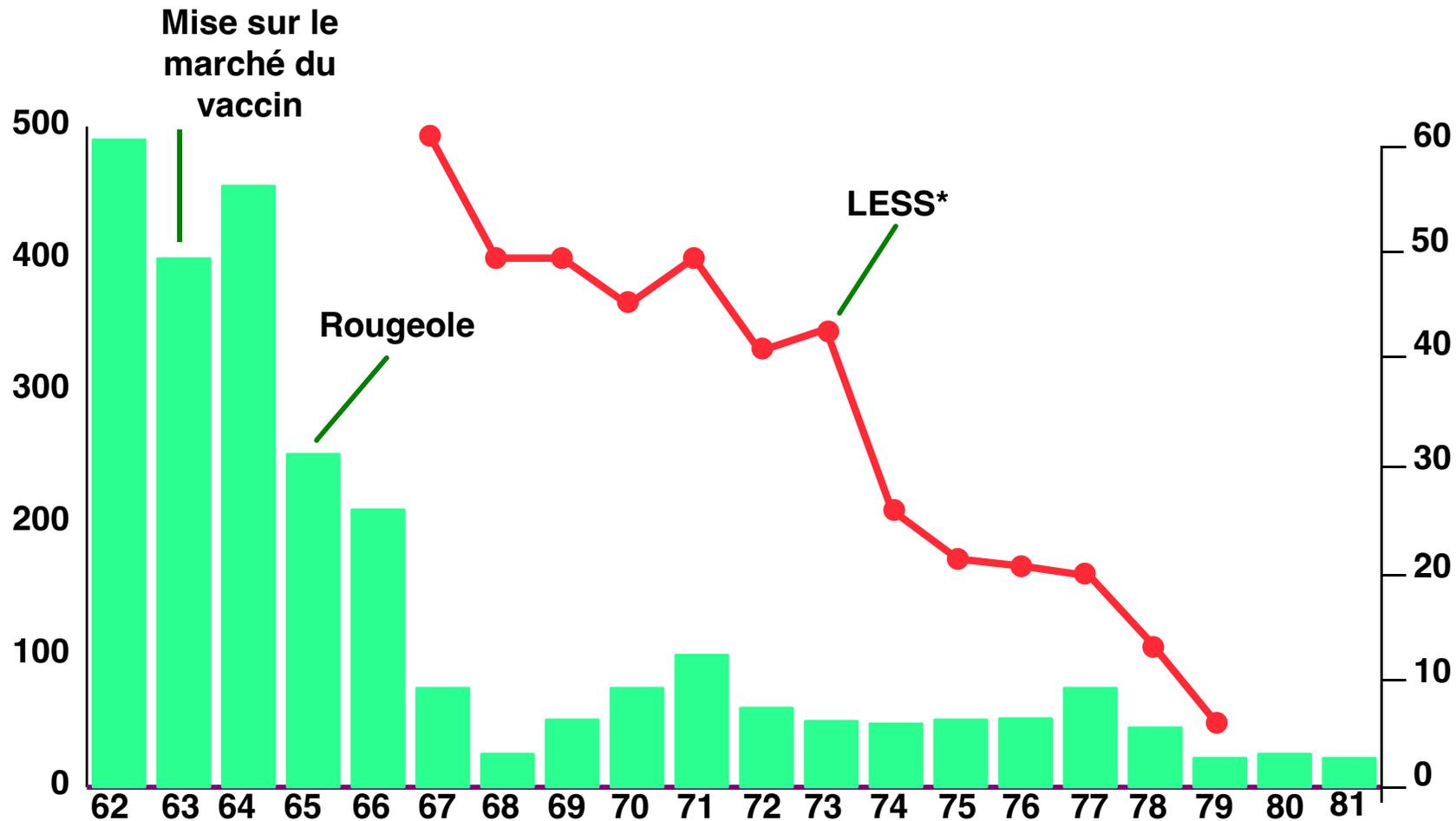
MEASLES. Incidence,\* by year — United States, 1971–2006



\* Per 100,000 population.

Measles vaccine was licensed in 1963. Evidence suggests that measles is no longer endemic in the United States.

# Epidémiologie de la rougeole aux USA

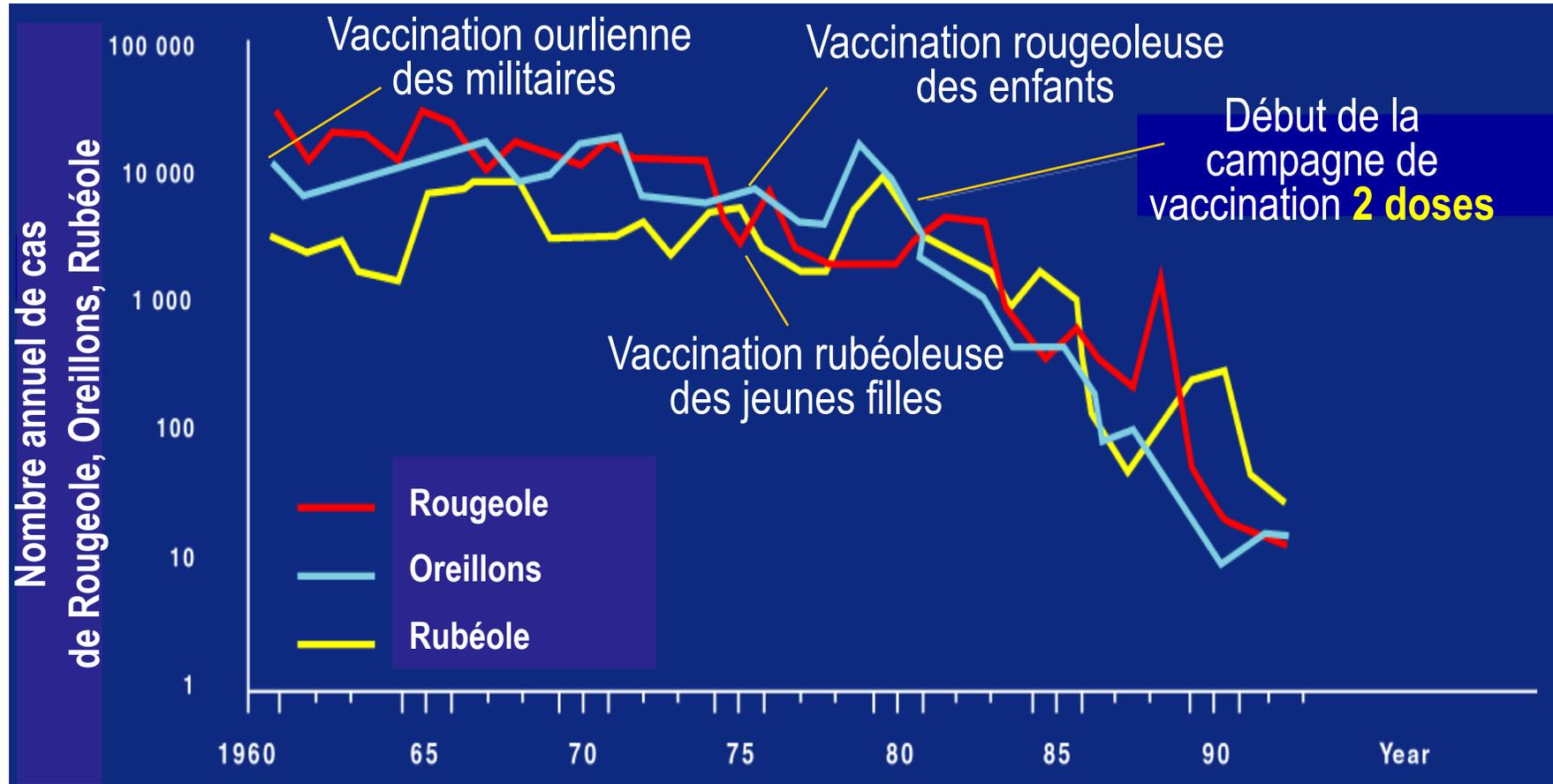


\*LESS : Leuco-Encéphalite Sclérosante Subaiguë ou maladie de Van-Bogaert

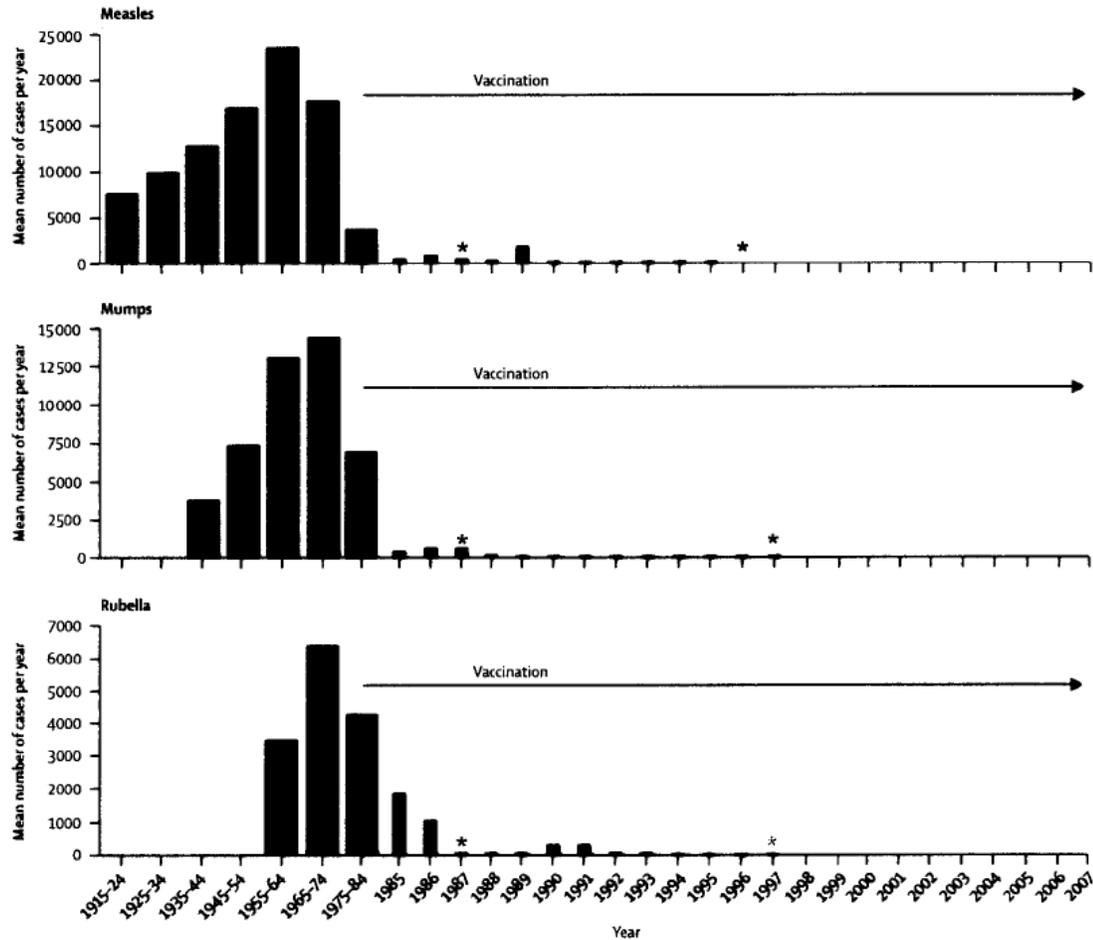
# L'exemple de la Finlande

Dès 1996, les cas de rougeole autochtone ont disparu

Résultats du programme de vaccination R.O.R.  
en 2 doses en Finlande

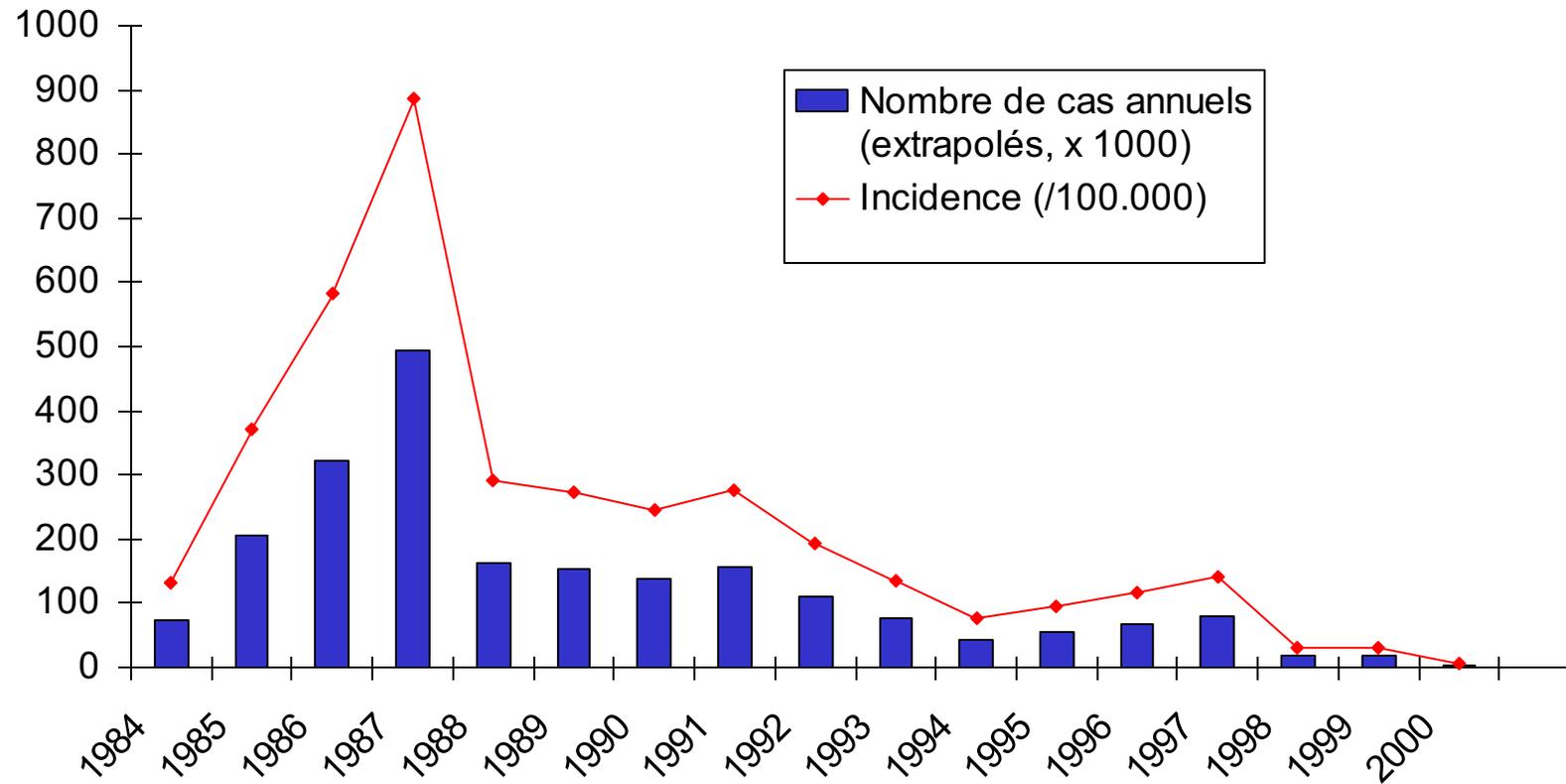


# Vaccination RRO en Finlande



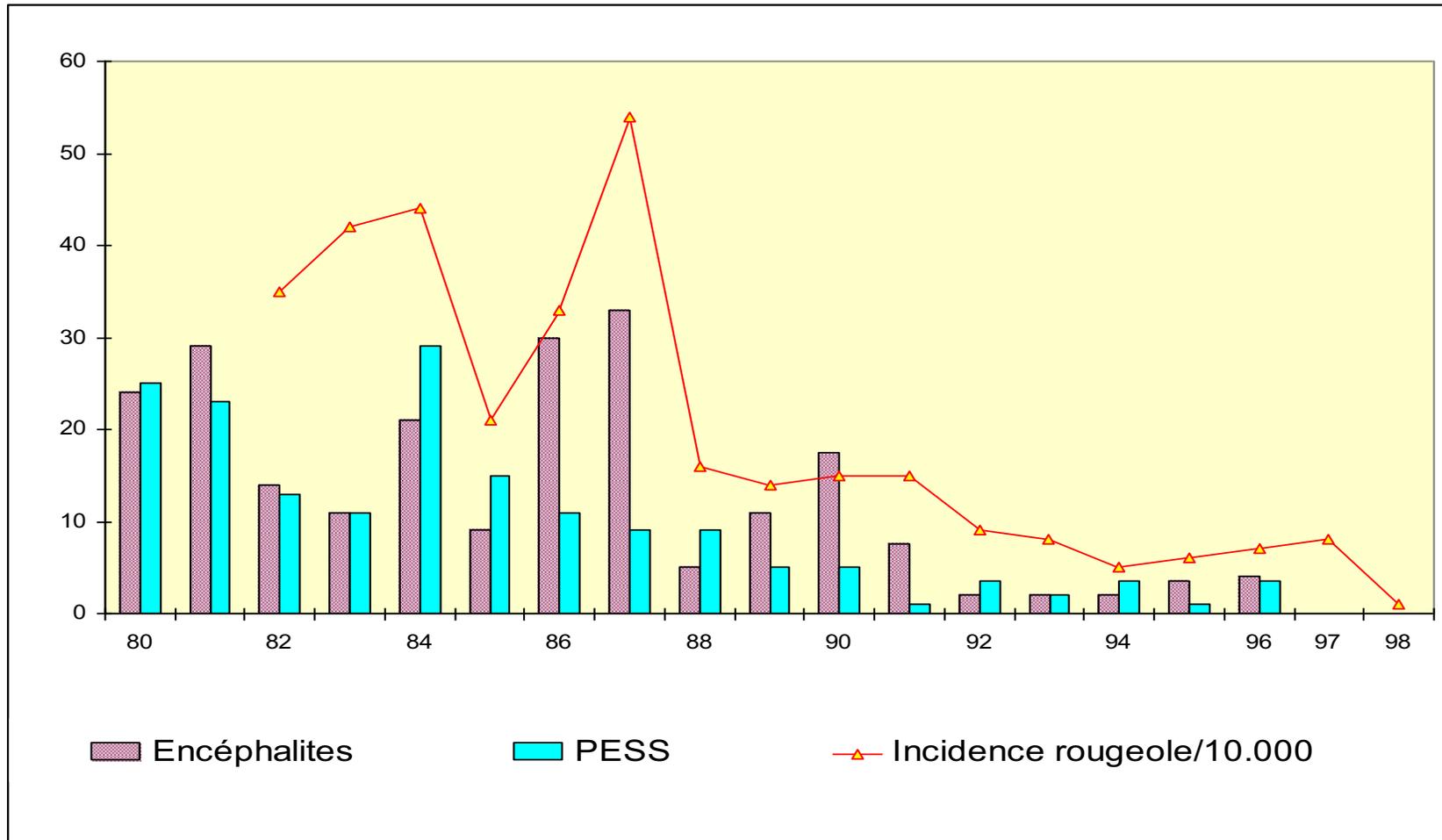
- Programme débuté en 1982
- Deux doses
  - 14-18 mois, 6 ans
  - Rattrapage années 80
- Élimination
  - Rougeole 1996
  - Rubéole 1997
- Depuis : rares échecs vaccinaux
  - 7 cas d'oreillons
  - 1 cas de rubéole
  - Absence d'épidémie

# Impact de la vaccination rougeole en France : 1984-2000



Données Sentiweb 8/3/01

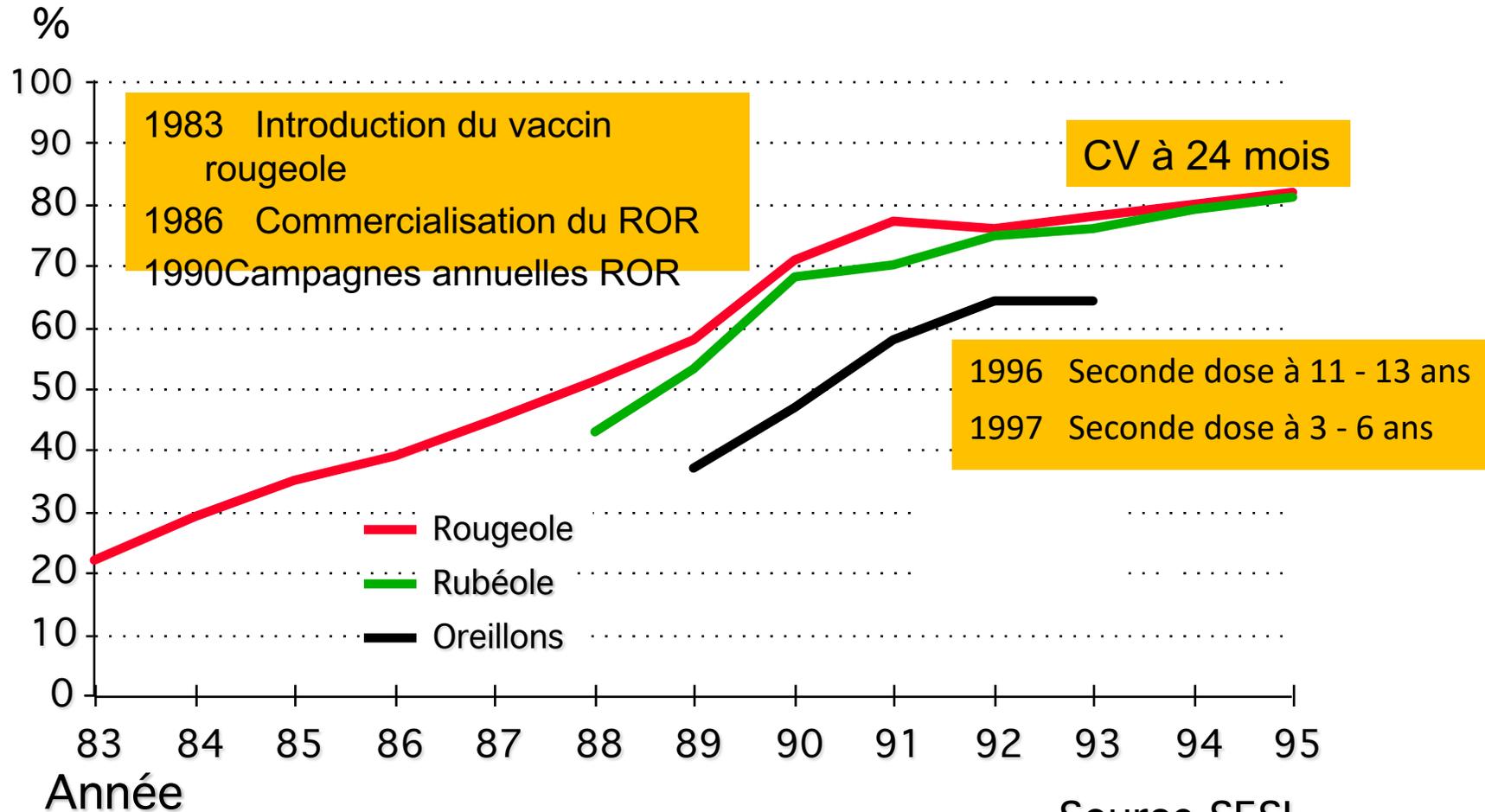
# Encéphalites Aiguës et PanEncéphalites Sclérosantes Subaiguës : France 1980/1998



CIDEF Janvier 1999

Données SESI, URBB, RNSP

# Vaccination rougeole et couverture vaccinale en France, quelques dates



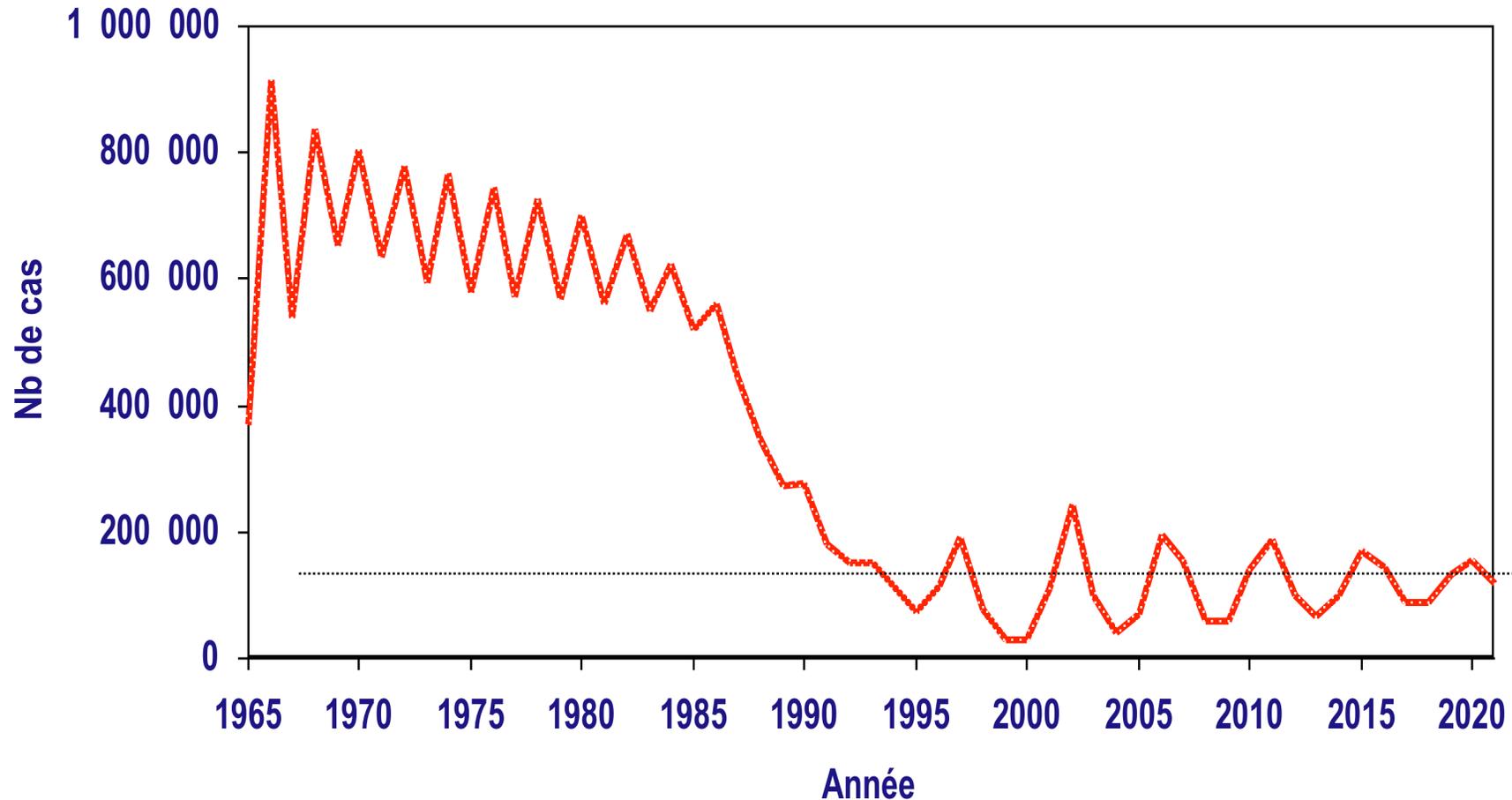
## Un rapide calcul...

- La couverture vaccinale rougeole n'a pas dépassé 80% pendant 20 ans en France :
  - $700.000 \text{ naissances} \times 0,2 \times 20 = 2,8 \text{ Millions de sujets non vaccinés}$
- Avec une seule dose, 10% ne sont pas protégés
  - $700.000 \text{ naissances} \times 0,8 \times 20 \times 0,1 = 1,12 \text{ Million de sujets vaccinés mais non protégés}$
- Résultat : environ 4 Millions de sujets « susceptibles »
- La majorité sont des grands enfants, adolescents et adultes jeunes

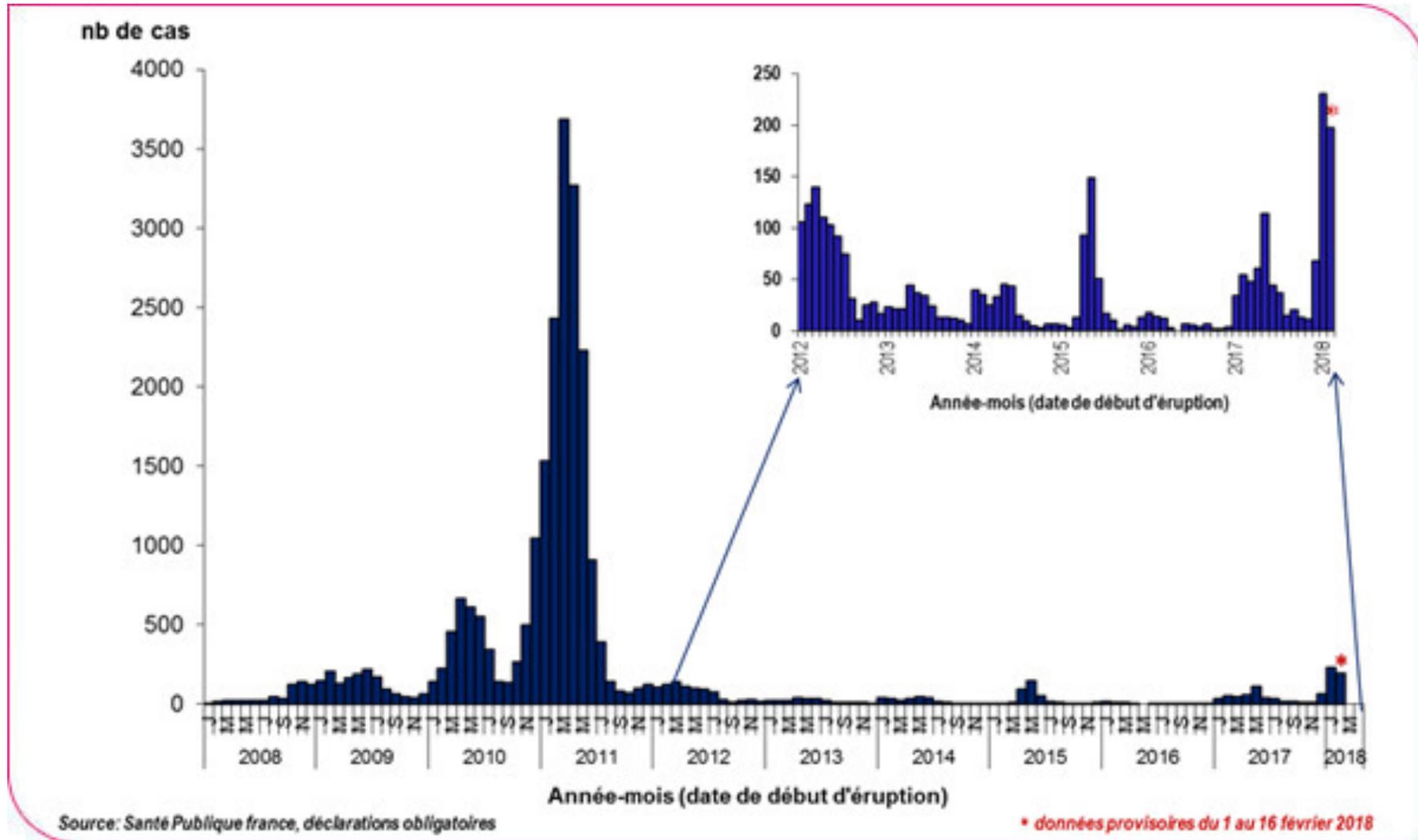
# Modélisation de la rougeole en France

Maintien des niveaux de couverture : couverture à 2 ans : 82 %, à 6 ans : 85 %

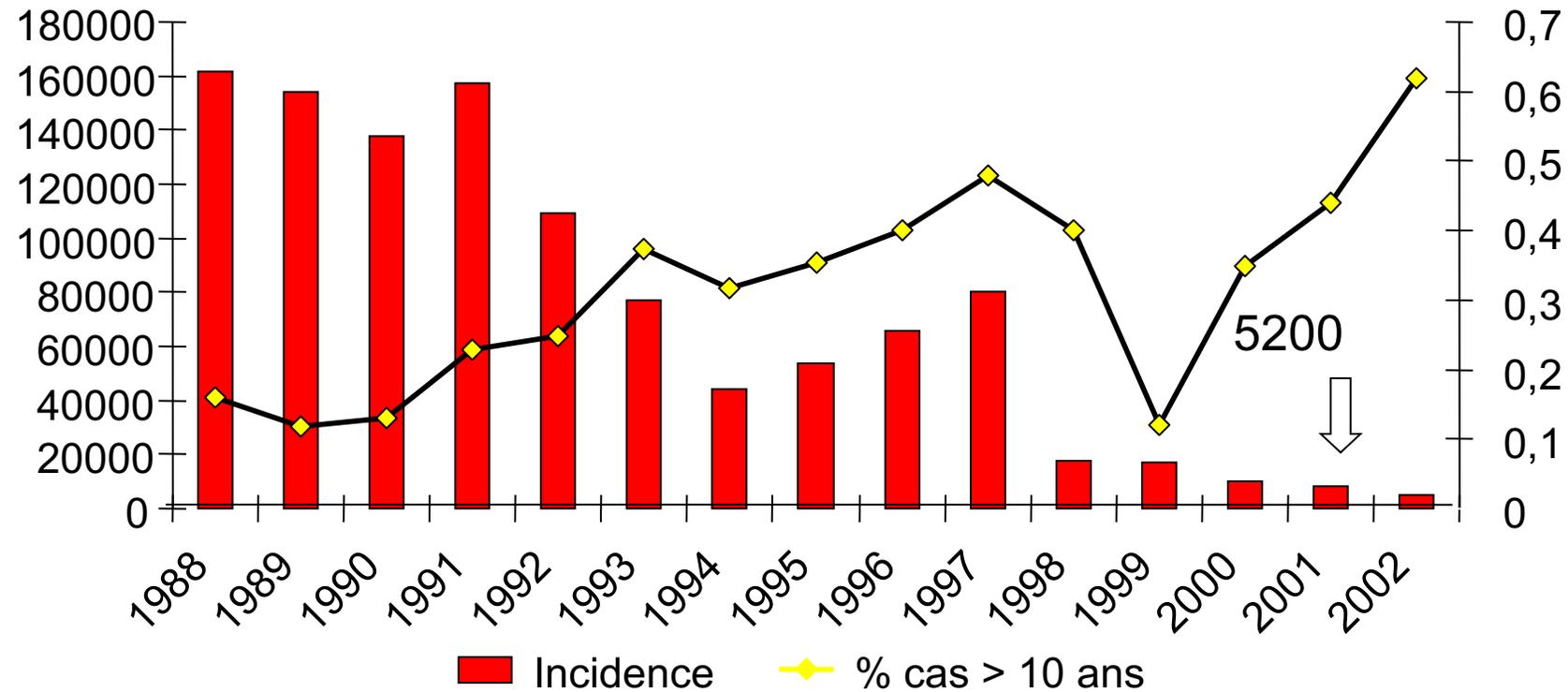
Couverture à 11-13 ans : 50 % chez déjà vaccinés, 20 % chez non vaccinés



# Une conséquence de la couverture vaccinale insuffisante : l'épidémie actuelle de rougeole en France

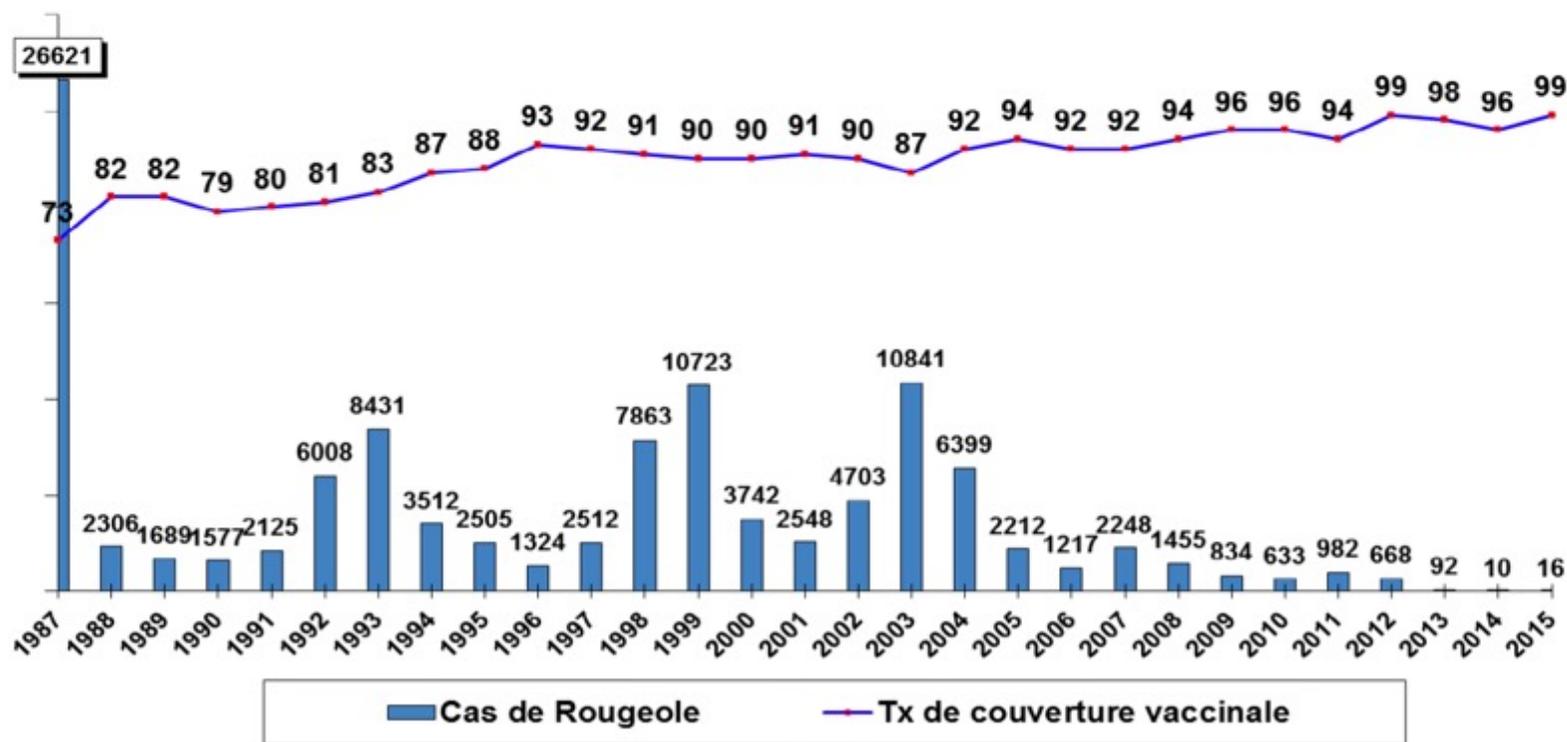


# La rougeole en France, vieillissement de la maladie



# Vaccination rougeole au Maroc

Impact de la couverture vaccinale par le VAR sur la situation des cas de fièvres éruptives  
(1987 - 2015)



Remarquable succès des campagnes de vaccination de masse pour les enfants et les adolescents :

- rubéole en 2008 : 83%
- rougeole et rubéole en **2013** : 91,2% , 11 M).

# Effet collatéral positif de la vaccination rougeole

- Réduction de la mortalité (plusieurs années)
- Réduction de la morbidité : infections respiratoires et hospitalisations
- Stimule et oriente le système immunitaire (inné et adaptatif)
- Evite l'immunosuppression post-rougeole (préserve le pool de cellules mémoires)

Benn CS et al. Expert Rev Vaccines 2018 May;17 :411-420.

Higgins PT et al. BMJ 2016 ; 355 : i5170

Mina MJ. J of Infection 2017 ; 74 : 510-517

# Conclusions

- Un objectif : élimination de la rougeole
- Maladie « éradicable en théorie » (strictement interhumaine, virale 1 seul virus)
- Importance d'une couverture vaccinale élevée
- Importance du rattrapage des non vaccinés