

Recherche d'effets secondaires du vaccin combiné anti-Rougeole-Rubéole-Oreillons

Marc Bolens, François Borst*, Claire-Anne Siegrist**, Genève

Introduction

Le but de cette étude est de chercher les possibles effets secondaires du vaccin, en comparant les incidences de six pathologies avant et après vaccination. De grandes études ont montré le risque extrêmement faible de complications majeures¹⁾, avant tout neurologiques, du vaccin. Cependant, par analogie à l'effet immuno-dépresseur du

virus de la rougeole²⁾, une banale infection fébrile est facilement vue comme résultant d'une dépression immunitaire due vaccin.

Méthode

Cette étude est fondée sur les données cliniques détaillées recueillies au moyen d'un dossier électronique décrit ailleurs³⁾. Du 1.6.1991 au 31.12.2006, 463 enfants ont reçu une première dose de vaccin combiné Rougeole-Rubéole-Oreillons: MMR II (souches: Enders-Edmonston, Wistar RA 27/3 et Jeryl Lynn B) ou Triviraten (souches:

Edmonston-Zagreb, Wistar 27/3, Rubini) de 1991 à 1999, puis Priorix de 2000 à 2006 (souches: Schwarz, TCID 50 de la souche WISTAR RA 27/3 et RIT 4385). L'âge moyen était de 17 mois, extrêmes: 9 et 24 mois. 94% (435/463) des enfants ont été suivis pendant 4 ans au minimum après la vaccination (6% des enfants n'ont pas été revus après la vaccination); 93% (430/462) ont été suivis depuis la naissance; 7% des enfants ont été vaccinés lors d'une première consultation.

Ont été recensés les symptômes et signes cliniques associés à une fièvre $\geq 38,5^\circ$ survenant pendant la période de virémie: exanthème, signes d'atteinte bronchique (+/- râles +/- sibilances bronchiques), signes cliniques d'atteinte ORL (toux laryngée et/ou otite moyenne aiguë [liquide rétro-tympanique + perte du reflet + couleur anormale du tympan]), signes cliniques d'atteinte du tractus digestif (+/- diarrhées +/- vomissements).

* Unité d'informatique, Hôpital Cantonal

** Département de l'Enfant et de l'Adolescent

Intervalle (jours)	-120 à -91	-90 à -61	-60 à -31	-30 à -1	+4 à +21	+22 à 51	+52 à 81	+82 à 111	+112 à 141	-120 à 142
N.Consultations	265	306	255	297	127	197	233	212	219	1985*
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Fièvre $\geq 38,5^\circ$	0.24	0.27	0.3	0.32	0.42	0.25	0.29	0.19	0.28	0.27
Sy. digestifs										
Diarrhées	0.045	0.055	0.067	0.05	0.11	0.07	0.08	0.028	0.055	0.06
Vomissements	0.091	0.055	0.078	0.06	0.12	0.07	0.07	0.04	0.087	0.07
Diarrh. + Vom.	0.038	0.013	0.035	0.02	0.08	0.04	0.03	0.014	0.032	0.03
Di. et/ou Vo.	0.098	0.098	0.102	0.087	0.16	0.1	0.12	0.057	0.105	0.1
Diarrh. seules	0.01	0.033	0.035	0.023	0.07	0.04	0.039	0.024	0.032	0.03
Dig 0 R.O ORL	0.06	0.065	0.08	0.051	0.094	0.076	0.069	0.052	0.09	0.07
Sy. respiratoires										
Râles	0.038	0.055	0.039	0.054	0.06	0.05	0.07	0.03	0.06	0.05
Sibilances	0	0	0	0.01	0	0.005	0.009	0.005	0.009	0.005
Râles + Sibil.	0	0	0	0.007	0	0.005	0.009	0.005	0.009	0.004
Râles +/- Sibil.	0.038	0.55	0.039	0.057	0.06	0.05	0.06	0.03	0.06	0.05
P. Dig.+ Resp.	0.026	0.023	0.012	0.013	0.02	0.015	0.02	0.005	0.009	0.02
Otites	0.034	0.042	0.055	0.097	0.078	0.07	0.05	0.03	0.064	0.05
Laryngite	0.015	0.007	0.008	0.007	0.01	0.005	0.008	0	0.009	0.08
ORL	0.049	0.049	0.063	0.1	0.09	0.08	0.056	0.03	0.068	0.06
Erythème	0.019	0.026	0.043	0.047	0.09	0.05	0.02	0.03	0.05	0.03

* Calcul fait sur les consultations des huit intervalles de 30 jours après exclusion de la période de virémie (+4 à + 21 jours).

Di: diarrhées; Vo: vomissement; Sibil: sibilances bronchiques; Path. Dig. et Resp: F $\geq 38,5^\circ$ +/- diarrhées

+/- vomissements +/- râles +/- sibilances; ORL: otites moyennes aiguës + laryngite;

Dig. 0 R. 0 ORL: diarrhées +/- vomissements + Fièvre $\geq 38,5^\circ$ sans pathologie respiratoire ni pathologie ORL.

Tableau 1: Incidence des pathologies étudiées.

L'incidence calculée est le quotient: nombre de consultations où ont été observées une ou plusieurs des pathologies étudiées/ nombre total de consultations pour un intervalle déterminé. Ces incidences ont été calculées pour quatre intervalles de 30 jours avant la vaccination, pour un intervalle de 17 jours correspondant à la virémie – comptés du 4^{ème} au 21^{ème} jour après vaccination – et pour quatre intervalles de 30 jours après la virémie.

Résultats

Les incidences des pathologies étudiées ne montrent aucune différence significative entre les 9 intervalles étudiés avant et après vaccination (Tableau 1), sauf pour: a) les otites et b) les pathologies digestives.

a) L'incidence des otites est moins élevée pendant la période de virémie que celle du mois précédant. La comparaison des incidences du 1^{er}, du 2^{ème} et du 3^{ème} mois

précédant le vaccin montre une différence très significative entre le 3^{ème} et le 1^{er} mois précédant la vaccination (p < 0.02). Enfin, par rapport à l'incidence moyenne des otites, calculée pour les 8 intervalles de 30 jours, l'incidence du 1^{er} mois avant la vaccination est significativement plus élevée (p < 0.003). L'incidence pendant la période de virémie n'est pas significativement augmentée par rapport à l'incidence moyenne: 10/127 vs 99/1985 (p = 0.25).

b) L'incidence des pathologies fébriles digestives (fièvre > = 38,5° +/- diarrhées +/- vomissements) sans association avec une pathologie respiratoire, une otite ou une laryngite passe de 0.051 pour le mois précédant le vaccin à 0.094 pendant la période de virémie (p < 0.17); l'incidence de l'association diarrhées + vomissements augmente de 0.02 à 0.08 (p < 0.01). La comparaison avec l'incidence moyenne du collectif

étudié montre également une augmentation significative: 10/127 vs 60 /1985 (p < 0.01).

Discussion

Contrairement à l'hypothèse d'un affaiblissement du système immunitaire suite à une vaccination ROR, les symptômes bronchiques, les laryngites et les éruptions cutanées ont des incidences variant sans différence significative entre les neuf intervalles étudiés avant et après vaccination. L'incidence des otites n'est pas augmentée mais diminuée, quoique de manière non significative, pendant la période de virémie. Elle est par contre augmentée pendant les deux mois précédant la vaccination, ceci à cause d'un biais de sélection: un enfant en âge d'être vacciné souffrant d'une otite était traité et les parents invités à ramener l'enfant deux à trois semaines après le début du traitement pour la vaccination. Il

N° Patient	Âge Mois ¹⁾	Diar.av. MMR ²⁾	Vo. av. MMR ³⁾	Interv. Mois ⁴⁾	Date MMR	Diar.pdt. Vir. ⁵⁾	Vo.pdt. Vir. ⁶⁾	Interv. Jours ⁷⁾	Assoc. Br. ⁸⁾	Assoc. ORL ⁹⁾	Assoc. Ex. ¹⁰⁾	N.C.pdt. Vir. ¹¹⁾	AB pdt. Vir. ¹²⁾
1	19	-	+	3,5	09.10.1995	+	-	4,0	-	-	-	1	0
2	12	+	-	2,5	02.02.2005	+	+	5,0	+	-	+	3	Am.Cl.
3	14	+	+	1,5	02.02.2006	+	+	4,0	-	-	-	1	0
4	15	+	+	1,0	13.06.2003	-	+	4,0	-	+	-	3	Am.Cl.
5	13	+	-	4,5	23.02.2000	+	-	6,0	-	-	-	1	0
6	16	+	-	4,0	05.03.1997	+	-	8,0	-	+	-	2	Cefpod
7	24	-	-	0,0	09.02.1996	+	+	8,0	-	-	-	0	0
8	18	-	-	0,0	29.01.1993	+	+	6,0	-	+	-	0	Am.Cl.
9	17	+	+	3,5	08.05.1992	+	+	8,0	-	-	-	1	0
10	12	+	+	4,0	07.06.2004	+	+	9,0	-	-	-	3	0
11	16	+	+	1,25	13.05.1997	+	-	10,0	-	-	-	0	0
12	17	-	-	0,0	07.05.1992	+	+	11,0	-	-	+	0	0
13	13	-	-	0,0	10.01.2001	-	+	8,0	+	-	+	0	Am.Cl.
14	17	-	+	3,5	26.09.1997	-	+	10,0	-	+	+	0	Am.Cl.
15	17	-	+	2,5	01.06.1992	+	-	15,0	-	-	+	0	0
16	22	-	-	0,0	30.03.2000	+	+	15,0	-	-	-	0	0
17	12	-	-	1,25	12.01.1999	+	+	18,0	-	-	+	0	0
18	18	+	+	1,25	28.06.1995	+	-	15,0	-	-	-	0	0
19	21	+	-	2,5	02.06.1993	-	+	21,0	-	-	-	0	0

1) Au moment de la vaccination; 2) Diarrhées avant la vaccination; 3) Vomissements avant la vaccination; 4) Intervalle entre le dernier épisode digestif fébrile et la vaccination; 5) Diarrhées pendant la période de virémie; 6) Vomissements pendant la période de virémie; 7) Intervalle entre la vaccination et les symptômes digestifs; 8) Association de symptômes digestifs et de symptômes bronchiques; 9) Association de symptômes digestifs et de symptômes ORL; 10) Association de symptômes digestifs et d'exanthème; 11) Nombre de consultations supplémentaires pendant la période de virémie; 12) Antibiotiques administrés pendant la période de virémie (Am.Cl: Amoxicilline-Acide Clavulinique; Cefpod: Cefpodoxime).

Tableau 2: Pathologies digestives et leurs associations.

Il y a donc une sur-représentation d'enfants qui ont eu une otite dans les deux mois précédant le vaccin, avec un risque mineur de récurrence au moment du vaccin («syndrome du vacciné en bonne santé⁴⁾»).

Pendant la période de virémie suivant la première dose de vaccin ROR, 19/463 (4%) enfants ont présenté une gastro-entérite fébrile. L'augmentation de l'incidence des symptômes digestifs fébriles pourrait refléter un effet direct du vaccin, bien qu'une grande étude finlandaise (1,8 million de patients) recueillant tous les effets secondaires après la première et la deuxième dose de vaccin n'aie signalé la survenue que de 31 gastro-entérites fébriles pendant la période de virémie⁵⁾. Elle pourrait cependant s'expliquer aussi par le biais de sélection décrit ci-dessus: l'enfant en âge d'être vacciné présentant une gastro-entérite était traité et les parents invités à ramener l'enfant «bien»guéri. Le délai entre l'épisode aigu et le vaccin s'avère être de plusieurs semaines ce que reflète l'incidence légèrement plus élevée des symptômes digestifs (sans symptômes respiratoires ni ORL) dans le 2^e et 3^e mois avant vaccination, respectivement 0.065 et 0.08 (*Tableau 1*) et sa diminution dans le mois précédant le vaccin: 0.051. Or 13/19 (68%) des enfants présentant cette pathologie pendant la période de virémie ont eu une gastro-entérite fébrile 1,25 à 4,5 mois avant le vaccin (*Tableau 2*).

Chez 6 patients, les symptômes digestifs étaient associés à une pathologie respiratoire ou ORL justifiant un traitement antibiotique, pouvant être alors des symptômes d'accompagnement d'une infection. Pour 6/19 (31%) patients il y a association des symptômes digestifs avec un exanthème, dont 3 sont aussi associés à une pathologie respiratoire et/ou ORL (*Tableau 2*). Le déroulement de chacune de ces pathologies a été bénin et rapide. A noter enfin que 17/19 des enfants ayant présenté une gastro-entérite ont été vaccinés pendant les 6 premiers mois de l'année, donc à une période de fréquence élevée de diverses viroses.

Conclusions

La vaccination Rougeole-Rubéole-Oreillons de 463 enfants étudiés avant et après leur vaccination n'a pas entraîné d'augmentation significative d'infections pédiatriques pendant la période de virémie ni pendant les quatre mois suivants. Deux variations concernant les otites et les gastro-entérites

peuvent s'expliquer par des biais de sélection. Cette étude clinique, qui a le mérite rare d'avoir suivi des enfants pendant de nombreux mois avant et après la vaccination, confirme donc les données immunologiques affirmant que la vaccination ROR n'est pas suivie d'une immuno-dépression au contraire de la rougeole.

Bibliographie

- 1) A. Patja, I. Davidkin, T. Kurki, M.J.T. Kallio, M. Valle, H. Peltola. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a four-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J*, 2000; 19: 1127-34.
- 2) Asaria P, MacMahon E. Measles in the United Kingdom: can we eradicate it by 2010/2006 *BMJ* 333: 890-895.
- 3) M. Bolens, Fr Borst, J-R Scherrer, Organizing the clinical data in the medical record. *M.D. Computing*, 1992; 9: 149-155.
- 4) M. Virtanen, H. Peltola, M. Paunio, O.P. Heinonen. Day-to-day reactogenicity and the healthy vaccine effect of measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*, 2000 Nov; 106(5): E62.
- 5) H. Peltola, A. Patja, P. Leinikki, M. Valle, I. Davidkin, M. Paunio. No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet*, 1998; 351: 1327-28.

Correspondance:

Dr. Marc Bolens

Rte. Crédery 12

1242 Satigny

Tél: 022 753 16 16

Fax: 022 753 16 22

marc.bolens@freesurf.ch