



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION VACCINALE

**Vaccination contre la rougeole avant
l'âge de 12 mois suite à l'arrêt de
commercialisation du vaccin
monovalent ROUVAX**

Mars 2018

Document n'ayant pas encore fait l'objet d'une relecture orthographique et typographique

Cette recommandation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service Communication – Information

5 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Messages clés	5
Introduction	6
1. Complications de la rougeole chez les nourrissons de moins de 12 mois	7
2. Recommandations en vigueur avant l'arrêt de commercialisation du vaccin monovalent ROUVAX	8
3. Immunogénicité et efficacité des vaccins comportant la valence rougeole avant l'âge de 12 mois	9
4. Tolérance des vaccins comportant la valence rougeole avant l'âge de 12 mois	12
5. Usage des vaccins comportant la valence rougeole avant l'âge de 6 mois	13
6. Recommandations internationales.....	14
6.1 Recommandations de l'OMS avant l'âge de 9 mois	14
6.2 Autres recommandations internationales.....	15
Annexe 1. Saisine de la DGS relative à la vaccination contre la rougeole avant l'âge de 12 mois suite à l'arrêt de commercialisation du vaccin monovalent ROUVAX.....	16
Annexe 2. Méthode de travail	18
Références	19

Abréviations et acronymes

AMM Autorisation de mise sur le marché

ANSM ... Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CTV..... Commission technique des vaccinations

DGS Direction générale de la santé

HAS Haute Autorité de Santé

HCSP Haut conseil de la santé publique

OMS..... Organisation mondiale de la santé

RIVM..... *National Institute for Public Health and Environment, Netherlands*

ROR Rougeole-Oreillon-Rubéole

RCP Résumé des caractéristiques du produit

Messages clés

Recommandations de vaccination contre la rougeole avant l'âge de 12 mois

Suite à l'**arrêt de commercialisation du vaccin monovalent rougeoleux ROUVAX** par le laboratoire Sanofi Pasteur et considérant :

- le risque accru de complications de la rougeole chez les nourrissons avant l'âge de un an ;
- l'immunogénicité conférée par la vaccination avant l'âge de 12 mois malgré l'absence d'AMM et le manque de données disponibles avec les vaccins trivalents ROR avant l'âge de 9 mois ;
- le profil de tolérance de la vaccination ROR avant l'âge de 12 mois, comparable à celui observé chez les nourrissons et enfants plus âgés ;
- les recommandations internationales et la position de l'OMS ;

La HAS actualise les situations pour lesquelles une vaccination contre la rougeole est requise avant l'âge de 12 mois :

- **prophylaxie post-exposition** ;
- **voyage en zone d'endémie** ;
- **infection par le VIH ou attente de transplantation.**

Dans ces situations, la HAS recommande désormais que les nourrissons âgés de moins de 12 mois reçoivent un **vaccin trivalent ROR**. Comme précédemment, ils devront recevoir par la suite les deux doses de vaccin trivalent ROR prévues par le calendrier vaccinal en vigueur (une dose à partir de 12 mois et une dose entre 16 et 18 mois) en respectant un intervalle minimal de un mois entre les doses.

Ainsi, le vaccin trivalent ROR remplace le vaccin monovalent rougeoleux lorsque la vaccination contre la rougeole est requise avant l'âge de 12 mois. La HAS rappelle que la vaccination n'est pas recommandée pour les nourrissons avant l'âge de 6 mois.

Enfin, la HAS déplore l'arrêt de commercialisation du vaccin ROUVAX et l'absence de demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette classe d'âge par les laboratoires commercialisant les vaccins trivalents ROR.

Introduction

Dans un contexte d'arrêt de commercialisation du vaccin monovalent rougeoleux ROUVAX par le laboratoire Sanofi Pasteur, le Directeur général de la santé a saisi la Haute Autorité de santé (HAS) en date du 13 décembre 2017 afin d'actualiser les recommandations vaccinales chez les nourrissons de moins de 12 mois (Annexe 1).

Actuellement, la prévention de la rougeole chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois repose sur la vaccination avec une dose de vaccin monovalent ROUVAX suivie de deux doses de vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) à l'âge de 12 mois puis entre 16 et 18 mois dans les situations suivantes (1) :

- Prophylaxie post-exposition (2) ;
- Voyage en zone d'endémie (3).

Le vaccin ROUVAX est le seul vaccin rougeoleux monovalent à disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention de la rougeole chez les nourrissons âgés de 6 à 8 mois. La HAS déplore donc son arrêt de commercialisation.

Les deux autres vaccins contenant la valence rougeoleuse commercialisés en France sont les vaccins trivalents PRIORIX et M-M-RVAXPRO qui disposent d'une AMM à partir de l'âge de 9 mois.

1. Complications de la rougeole chez les nourrissons de moins de 12 mois

La rougeole est une infection virale hautement contagieuse. Son évolution est le plus souvent simple. Cependant, des complications surviennent dans 30 à 40 % des cas.

Les formes compliquées sont plus fréquentes chez les nourrissons âgés de moins de un an et les sujets âgés de plus de 20 ans. Les complications les plus fréquentes sont les diarrhées (5-13 %), l'otite moyenne aiguë (3-5 %) et les pneumopathies qui compliquent la rougeole dans 1 à 7 % des cas (4, 5).

Des complications neurologiques plus sévères sont également observées. La plus fréquente est l'encéphalomyélite post-rougeoleuse qui survient dans 0,5 à 1 cas sur 1 000. Elle se traduit par de la fièvre, des convulsions et des troubles neurologiques divers (atteintes médullaires, atteintes pyramidales et extrapyramidales) et conduit à des séquelles dans 20 à 40 % des cas, voire au décès. Une des complications neurologiques les plus graves chez l'enfant est la panencéphalite subaiguë sclérosante (PESS). C'est une affection dégénérative rare du système nerveux central liée à la persistance d'un virus morbilleux défectif. Elle complique un cas sur 10 000 à 100 000 de rougeole avec une incidence qui varie de 18 cas pour 100 000 si la rougeole est survenue avant un an à 1,1 sur 100 000 en cas de survenue de la rougeole après 5 ans (4). Une analyse récente des cas de PESS en Californie a estimé son incidence à 1/1 367 chez les enfants infectés par la rougeole avant 5 ans et à 1/609 chez les nourrissons infectés avant 12 mois (6).

2. Recommandations en vigueur avant l'arrêt de commercialisation du vaccin monovalent ROUVAX

La vaccination antirougeoleuse repose sur l'administration d'une dose de vaccin trivalent PRIORIX ou M-M-RVAXPRO, à l'âge de 12 mois pour tous les nourrissons, suivie d'une seconde dose entre 16 et 18 mois (7).

Pour les nourrissons âgés de 6 à 11 mois, la vaccination antirougeoleuse avec une dose de vaccin monovalent ROUVAX est recommandée :

- dans les 72 heures suivant le contact présumé, en cas de contact avec un cas de rougeole (2) ;
- avant un voyage en zone de forte endémicité (3).

Ils devront recevoir par la suite deux doses de vaccin trivalent ROR à l'âge de 12 mois puis entre 16 et 18 mois (1).

Cette recommandation a été établie en 2013 par le Haut conseil de la santé publique en considérant les éléments suivants :

- l'immunogénicité de la vaccination contre la rougeole est fonction de l'âge auquel cette vaccination est débutée, les enfants vaccinés avant l'âge de 12 mois ayant une réponse immunitaire significativement inférieure à celle des enfants vaccinés à 12 mois ou plus (8, 9) ;
- l'efficacité vaccinale après une dose est également moindre chez les enfants vaccinés entre 9 et 11 mois par rapport à celle observée chez les enfants vaccinés à 12 mois ou plus, et le risque d'échec vaccinal après 2 doses de vaccin est d'autant plus élevé que la vaccination a été débutée plus tôt (10, 11) ;
- l'absence de bénéfice des valences rubéole et oreillons dans les situations où la vaccination avant l'âge de 12 mois est jugée nécessaire, y compris chez les nourrissons âgés de 9 à 12 mois pour lesquels les vaccins ROR disposent d'une AMM, puisqu'une vaccination ultérieure par deux doses de vaccin trivalent est nécessaire pour une protection efficace contre ces maladies.

3. Immunogénicité et efficacité des vaccins comportant la valence rougeole avant l'âge de 12 mois

3.1.1 Données issues du Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Concernant les nourrissons âgés de moins de 12 mois, le RCP du vaccin trivalent PRIORIX, indique :

- « Nourrissons âgés de 9 à 12 mois : les nourrissons dans leur première année de vie peuvent ne pas répondre suffisamment aux composants des vaccins. Dans le cas d'une situation épidémiologique nécessitant la vaccination de nourrissons dans leur première année de vie (par exemple en cas d'épidémie ou de voyage en zone d'endémie), une seconde dose de PRIORIX doit être administrée dans la deuxième année de vie, de préférence dans les trois mois suivant la première dose. En aucun cas l'intervalle entre les deux doses ne doit être inférieur à 4 semaines.
- Nourrissons âgés de moins de 9 mois : la sécurité et l'efficacité de PRIORIX chez les nourrissons âgés de moins de 9 mois n'ont pas été établies » (8).

Le RCP du vaccin trivalent M-M-RVAXPRO indique :

- « Nourrissons âgés de 9 à 12 mois : des données d'immunogénicité et de tolérance ont montré que M-M-RVAXPRO peut être administré aux nourrissons âgés entre 9 et 12 mois, selon les recommandations officielles ou lorsqu'une protection précoce est considérée comme nécessaire (par exemple : garde en collectivités, situations épidémiques, ou voyage dans une région à forte prévalence de rougeole). Ces nourrissons doivent être revaccinés entre 12 et 15 mois. La nécessité d'une dose additionnelle, avec un vaccin contenant la valence rougeole, doit être envisagée conformément aux recommandations officielles.
- Nourrissons âgés de moins de 9 mois : il n'existe pas actuellement de données d'efficacité et de tolérance relatives à l'administration de M-M-RVAXPRO pour des enfants âgés de moins de 9 mois » (12).

3.1.2 Données complémentaires

► Etudes observationnelles

En complément des données prises en compte dans les précédentes recommandations et dans les RCP des produits concernés, une recherche documentaire (Annexe 2) a permis d'identifier deux études observationnelles ayant évalué l'immunogénicité ou l'efficacité de vaccins ROR chez les nourrissons âgés de plus de 6 mois.

Une étude de Woudenberg *et al.* (13) a évalué l'efficacité de la vaccination avec une dose de ROR chez des nourrissons âgés de 6 à 14 mois lors d'une épidémie de rougeole survenue aux Pays-Bas en 2013-2014. Parmi les 1 080 nourrissons ayant eu une rougeole confirmée biologiquement, 3 étaient vaccinés et 10 n'étaient pas vaccinés, correspondant à une efficacité vaccinale de 94 % (IC 95 % [79 ; 98]), liée en partie à l'immunité de groupe. Selon une analyse ajustée sur le statut vaccinal de la fratrie et la religion, l'efficacité vaccinale observée vis-à-vis des rougeoles confirmées au laboratoire a été de 71 % (IC 95 % [-72 ; 95]).

Une étude de He *et al.* (14) réalisée en Chine a permis d'observer un taux de séroprotection de 100 % chez 140 nourrissons vaccinés avec une première dose de ROR à l'âge de 8 mois.

Compte tenu de la faiblesse méthodologique de ces études, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence.

► Méta-analyse du RIVM

Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse, commanditées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ont été menées par l'institut national de santé publique et de l'environnement (*National Institute for Public Health and the Environment - RIVM*) aux Pays-Bas (15). Elles visaient à évaluer l'efficacité d'une première dose de vaccin contenant une valence

rougeole chez les nourrissons de moins de 9 mois par rapport à la stratégie de vaccination recommandée à 9-12 mois. Les principales conclusions de cette méta-analyse sont les suivantes :

- l'immunogénicité humorale dépend de l'âge auquel la première dose de vaccin rougeoleux est administrée, de la souche vaccinale et de la présence d'anticorps maternels ;
- à partir des 20 articles retenus pour la méta-analyse, la proportion de nourrissons ayant séroconverti a été de 50 % à 4 mois, de 67 % à 5 mois, de 76 % à 6 mois, de 72 % à 7 mois, de 85 % à 8 mois ;
- les taux de séroconversion ont été inférieurs au taux de référence de 92 % établi par l'OMS et au taux obtenu lors de l'administration d'une dose de vaccin à 9 et 11 mois ;
- ces taux de séroconversion dépendent également de la souche vaccinale. Des données limitées issues de comparaisons directes de l'immunogénicité de deux souches vaccinales (Schwarz et Edmonston-Zagreb) indiquent que les taux de séroconversion des nourrissons vaccinés avec la souche Edmonston-Zagreb sont supérieurs de 18 % (IC95 % [3 ; 34]) par rapport à ceux vaccinés avec la souche Schwarz. Des moyennes géométriques des titres en anticorps IgG anti-rougeoleux plus faibles sont également observées chez les nourrissons vaccinés avant 9 mois (283 mUI/mL) comparées à celles observées chez les nourrissons vaccinés après 9 mois (615 mUI/mL). Enfin, le déclin de l'immunité apparaît également plus rapide chez les nourrissons vaccinés avant 9 mois dans une étude sur trois.

Ainsi, à partir d'un niveau de preuve considéré comme faible voire très faible, les auteurs concluent qu'une première dose administrée précocement de vaccin rougeoleux n'apparaît pas aussi efficace qu'une première dose à un âge plus avancé (≥ 9 mois).

Il convient toutefois de noter que les conclusions de cette revue systématique ne sont pas extrapolables à la question de l'efficacité et de la tolérance des vaccins ROR chez les nourrissons de moins de 9 mois. En effet, ces données proviennent presque exclusivement d'études évaluant l'utilisation des vaccins rougeoleux monovalents. Parmi les études sélectionnées, une seule a évalué l'utilisation d'un vaccin trivalent ROR chez les nourrissons de moins de 9 mois.

3.1.3 Cas particulier des personnes immunodéprimées

La rougeole est particulièrement sévère chez la personne immunodéprimée, avec un risque plus élevé de formes encéphalitiques (16), en particulier chez le patient transplanté rénal (17). C'est une maladie potentiellement mortelle chez les personnes porteuses d'un déficit de l'immunité cellulaire, comme chez les personnes infectées par le VIH (4).

L'immunogénicité du vaccin contre la rougeole est diminuée chez les patients adultes infectés par le VIH (18).

Une revue systématique et une méta-analyse portant sur l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins rougeoleux chez les enfants infectés par le VIH, commanditées par le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) de l'OMS, ont indiqué qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque d'événements indésirables graves suite à la vaccination des enfants infectés par le VIH par rapport à des enfants non infectés par ce virus (19). Si l'incidence des événements indésirables n'a pas pu être estimée avec un bon degré de confiance en raison du caractère incomplet figurant dans les études, aucune étude n'a rapporté de décès lié à la vaccination anti-rougeoleuse chez les enfants infectés par le VIH et seul un cas d'événement indésirable grave possiblement relié à la vaccination a été identifié. Il s'agissait d'une maladie ressemblant à la rougeole survenue après la vaccination chez un nourrisson de 14 mois, chez qui le virus vaccinal de la rougeole a été séquencé à partir du sang périphérique.

Parmi les enfants infectés par le VIH, 59 % (IC95 % [46 ; 71]) étaient séropositifs à la rougeole après avoir reçu 2 doses de vaccin contre la rougeole à 6 mois et 64 % (IC 95 % [49 % – 78 %]) étaient séropositifs après avoir reçu 2 doses de vaccin contre la rougeole à l'âge de 9 mois (20), taux comparables à la proportion d'enfants séropositifs à la rougeole infectés par le VIH et vaccinés à l'âge de 9 mois dans les 8 autres études disponibles et à l'âge de 12 mois dans les 10 autres études disponibles.

A l'âge de 6 mois, les niveaux de protection chez les enfants infectés et non infectés par le VIH étaient similaires (RR = 0,96 ; IC 95 % [0,77 ; 1,19]).

L'OMS recommande donc la vaccination antirougeoleuse chez les nourrissons infectés par le VIH dès l'âge de 6 mois, sauf en cas d'immunodépression sévère.

En France, le rapport du Haut conseil de la santé publique sur la vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques précise les situations pour lesquelles la vaccination contre la rougeole peut être recommandée chez les nourrissons de moins de 12 mois (21).

► **Nourrissons infectés par le VIH**

Pour les nourrissons de moins de 12 mois, la vaccination est recommandée en l'absence d'immunodépression, soit dès lors que le taux de CD4 est supérieur ou égal à 25 %. Si le taux de CD4 est inférieur à 25 %, la vaccination ne doit pas être réalisée et les immunoglobulines polyvalentes pourront être proposées en cas d'exposition à un cas de rougeole (21).

► **Nourrissons en attente de transplantation**

L'âge de la vaccination contre la rougeole par le vaccin monovalent peut être avancé à 6 mois, en cas de probabilité forte de transplantation avant l'âge de 1 an. Dans tous les autres cas, la première dose doit être réalisée à 12 mois, conformément au calendrier vaccinal en vigueur (21).

A noter qu'après transplantation d'organe solide, la vaccination ROR est contre-indiquée quel que soit l'âge.

4. Tolérance des vaccins comportant la valence rougeole avant l'âge de 12 mois

Le suivi de pharmacovigilance réalisé grâce à un questionnaire adressé aux parents des nourrissons vaccinés lors de l'épidémie de rougeole survenue aux Pays-Bas en 2013-2014 a été publié par van der Maas *et al.* (22). Parmi les 962 questionnaires portant sur des nourrissons âgés de 6 à 14 mois complétés, 603 (63 %) concernaient des nourrissons âgés de 6 à 8 mois. Au final, les parents de 59 nourrissons (6 %) ont déclaré au moins un événement indésirable (EI) local et 350 (36 %) au moins un EI systémique. Les déclarations d'EI systémiques ont été moins fréquentes pour les nourrissons vaccinés entre 6 et 8 mois (32 %) que pour les nourrissons vaccinés entre 9 et 11 mois (45 %) ou entre 12 et 14 mois (43 %). La fréquence des déclarations d'EI locaux a été comparable entre les différentes classes d'âge (5 à 10 %). Les EI systémiques les plus fréquents ont été : apathie (28 %), fièvre (19 %), pleurs (19 %), éruption cutanée (12 %), et problèmes de sommeil (10 %).

L'analyse des données nord-américaines de pharmacovigilance issues du *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) réalisée par Woo *et al.* (23) a permis d'identifier 204 cas d'événements indésirables survenus entre 1990 et 2014 après une vaccination ROR ou ROR-Varicelle chez des enfants âgés de moins de 9 mois. Les événements les plus fréquents ont été une erreur d'administration sans effet indésirable (89 cas) et la survenue de fièvre (44 cas dont 34 rapportés lors d'une co-administration avec un autre vaccin).

L'analyse des données européennes de pharmacovigilance colligées entre 2012 et juin 2017 et réalisée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé n'a pas mis en évidence de signal de tolérance spécifique aux nourrissons âgés de moins de 9 mois pour la vaccination ROR.

Au final, les données disponibles ne mettent pas en évidence de signal particulier chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois. Le profil de tolérance de la vaccination ROR observé dans cette tranche d'âge est comparable à celui observé chez les nourrissons et enfants plus âgés. Pour rappel, selon le RCP des vaccins PRIORIX et M-M-RVAXPRO (8, 12), les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1/10$) lors de la vaccination ROR sont des réactions au site d'injection à type d'érythème, de douleur et/ou d'œdème et de la fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$ transitoires. Des effets indésirables rares identifiés dans le cadre du suivi de pharmacovigilance des vaccins ROR sont également intégrés au RCP de ces vaccins notamment : purpura thrombocytopeniques et encéphalites. Il est à noter que les cas d'encéphalite ont été rapportés avec une fréquence inférieure à 1 sur 10 millions de doses. Le risque d'encéphalite suite à l'administration du vaccin est bien inférieur au risque d'encéphalite causé par les infections naturelles (rougeole : 1 sur 1 000 à 2 000 cas ; oreillons : 2-4 sur 1 000 cas ; rubéole : environ 1 sur 6 000 cas).

Il convient de se reporter au RCP des vaccins PRIORIX et M-M-RVAXPRO pour l'ensemble des informations relatives à leurs effets indésirables.

5. Usage des vaccins comportant la valence rougeole avant l'âge de 6 mois

Les données de remboursement du ROUVAX en France, ainsi que les déclarations de mésusage des vaccins trivalents en France et en Europe, rapportées dans la base Eudravigilance et la Base nationale de pharmacovigilance, indiquent une utilisation, certes limitée, des vaccins contenant la valence rougeoleuse chez les nourrissons de moins de 8 mois, y compris chez les nourrissons de moins de 6 mois (source : ROUVAX. Données de ventes et de remboursements en France (2016) - Profil de sécurité d'emploi des trivalents ROR chez l'enfant de moins de 9 mois, 18 janvier 2018, ANSM, données non publiées).

Une revue systématique et une méta-analyse réalisée à la demande de l'OMS par l'institut national de santé publique et de l'environnement (*National Institute for Public Health and the Environment - RIVM*) des Pays-Bas ont évalué l'utilisation des vaccins rougeoleux administrés chez les nourrissons de moins de 6 mois. Selon les résultats de cette méta-analyse, portant sur un nombre limité d'études chez les nourrissons de moins de 6 mois, la réponse immunitaire humorale des nourrissons au vaccin est dépendante de l'âge, de la souche du vaccin et du titre d'anticorps maternels (24). Selon cette méta-analyse, le taux de séroconversion¹ selon l'âge est de : 50 % à 4 mois ; 67 % à 5 mois ; 76 % à 6 mois.

Il est fréquent que la vaccination des nourrissons avant l'âge de 6 mois ne parvienne pas à provoquer une séroconversion en raison de l'immaturation du système immunitaire et de la présence d'anticorps maternels neutralisants (25). Dans une étude française, il a été mis en évidence une diminution très marquée des anticorps rougeoleux maternels neutralisants chez le nourrisson à l'âge de 6 mois (moyennes géométriques des titres de 1,740 mUI/mL pour les nouveau-nés à l'âge de 0 à 1 mois, à 223 mUI/mL pour les nourrissons âgés de 5 à 6 mois). Après l'âge de 6 mois, 90 % des nourrissons n'étaient plus protégés contre la rougeole (26).

Enfin, si les vaccins trivalents apparaissent assez bien tolérés, le mésusage constaté en France et en Europe est associé dans environ la moitié des cas à une déclaration d'événements indésirables chez les nourrissons de moins de 8 mois et dans environ 5 % des cas à un effet indésirable grave (source : ROUVAX. Données de ventes et de remboursements en France (2016) - Profil de sécurité d'emploi des trivalents ROR chez l'enfant de moins de 9 mois, 18 janvier 2018, ANSM, données non publiées).

Aussi, doit-il être rappelé que l'utilisation d'un vaccin rougeoleux avant 6 mois n'est pas justifiée scientifiquement en raison d'anticorps maternels neutralisant les antigènes vaccinaux.

¹ Le taux de séroconversion était défini comme une augmentation ≥ 4 fois du titre d'anticorps avant et après la vaccination ou par un changement de la positivité des titres après vaccination (seulement pour le test d'inhibition de l'hémagglutinine (IHA)).

6. Recommandations internationales

6.1 Recommandations de l'OMS avant l'âge de 9 mois

En avril 2017, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié une note de synthèse (27) concernant la rougeole, dans laquelle elle émet, notamment, des recommandations sur le moment optimal pour l'administration des deux doses de vaccins rougeoleux. L'OMS a également déterminé les circonstances pour lesquelles « une dose supplémentaire de vaccin contenant une valence rougeole devra être administrée aux nourrissons à partir de l'âge de 6 mois » qui sont les suivantes :

- « au cours d'une flambée de rougeole dans le cadre de l'intensification de la délivrance de services ;
- pendant les campagnes, dans les contextes où le risque de rougeole chez les nourrissons de < 9 mois reste élevé (pays d'endémie subissant des flambées régulières, par exemple) ;
- pour les populations déplacées à l'intérieur du pays et les réfugiés, et pour les populations résidant dans des zones de conflit ;
- pour les nourrissons qui individuellement sont à haut risque de contracter la rougeole qui se trouvent dans des situations comportant un risque accru d'exposition en cas de flambée, comme les garderies, par exemple) ;
- pour les nourrissons emmenés dans des pays soumis à des flambées de rougeole ;
- pour les nourrissons dont on sait qu'ils sont infectés par le VIH ou exposés à ce virus (c'est-à-dire nés d'une femme infectée par le VIH). »

« L'immunogénicité et l'efficacité des vaccins rougeoleux sont plus faibles lorsqu'ils sont administrés à 6 mois qu'à des âges plus avancés et on s'inquiète de l'efficacité à long terme d'un calendrier précoce en 2 doses et du risque d'affaiblissement par la suite de l'immunité. L'administration du vaccin contenant une valence rougeole avant 9 mois devra donc amener à envisager une dose supplémentaire et à enregistrer la première dose dans le carnet de vaccination de l'enfant en tant que « dose-0 », à moins que le pays ne dispose de données indiquant un fort taux de séroconversion lorsque la vaccination est effectuée avant 9 mois. Les enfants bénéficiant d'une dose zéro de vaccin contenant une valence rougeole devront aussi recevoir une première et une seconde dose de vaccin contenant une valence rougeole aux âges recommandés, conformément au calendrier national. Les éléments disponibles sur l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins contenant des valences rubéole et oreillons sont en faveur de leur utilisation à partir de 6 mois. Les pays utilisant les vaccins rougeole-oreillons ou ROR dans leur calendrier national devront faire appel à une association vaccinale plutôt qu'à des formulations ne contenant que l'antigène rougeoleux chez l'ensemble des enfants, y compris ceux dont l'âge est inférieur à 1 an. »

6.2 Autres recommandations internationales

Tableau 1. Synthèse des recommandations internationales

Pays	Institution	Recommandation
États-Unis	<i>Advisory Committee on Immunization Practices, 2010 (28)</i>	<p>La rougeole, la rubéole et les oreillons sont endémiques dans de nombreux pays et la protection contre la rougeole, la rubéole et les oreillons est importante avant les voyages internationaux. Il convient de s'assurer que l'on, dispose de preuves acceptables d'immunité contre la rougeole, la rubéole et les oreillons avant de partir en voyage pour tous les nourrissons âgés de moins de 6 mois qui doivent voyager ou vivre à l'étranger.</p> <p>Les voyageurs âgés de 6 mois et plus qui n'ont pas de preuves acceptables d'immunité contre la rougeole, la rubéole et les oreillons devraient être vaccinés avec le vaccin ROR. Avant de quitter les États-Unis, les enfants âgés de 6 à 11 mois devraient recevoir une dose du vaccin ROR et les enfants âgés de ≥ 12 mois et les adultes devraient recevoir deux doses du vaccin ROR séparées par au moins 28 jours, la première dose étant administrée à l'âge de ≥ 12 mois.</p> <p>Les enfants qui ont reçu le vaccin ROR avant l'âge de 12 mois devraient être considérés comme potentiellement sensibles aux trois maladies et devraient être revaccinés avec 2 doses de vaccin ROR, la première dose administrée lorsque l'enfant est âgé de 12 à 15 mois (12 mois si l'enfant demeure dans une région où le risque de maladie est élevé) et la deuxième dose au moins 28 jours plus tard.</p>
Canada	<i>Public Health Agency of Canada, 2013 (29)</i>	<p>La première dose peut être administrée à l'âge de 6 à 12 mois dans certaines situations, comme les voyages ou la survenue d'épidémie, mais doit être administrée de nouveau à l'âge de 12 mois ou après.</p> <p>Le vaccin ROR peut être recommandé chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 mois pour la prise en charge post-exposition s'il est administré dans les 72 heures suivant l'exposition.</p> <p>Les immunoglobulines humaines sont administrées aux enfants de moins de 6 mois qui se présentent plus de 72 heures après l'exposition, mais dans les 6 jours qui suivent l'exposition.</p>
Royaume-Uni	<i>Public Health England, 2017 (30)</i>	<p>Le ROR peut être administré aux nourrissons âgés de 6 à 8 mois dans les 72 heures suivant l'exposition. Concernant l'exposition au sein du foyer, les recommandations préconisent l'administration d'immunoglobulines humaines moins de 6 jours après l'exposition.</p> <p>Les nourrissons de moins de 6 mois doivent recevoir des immunoglobulines humaines moins de 6 jours après l'exposition.</p> <p>Si une dose de ROR est administrée avant le premier anniversaire de naissance, soit en raison d'un voyage dans un pays endémique, soit en raison d'une épidémie locale, deux autres doses doivent être administrées entre 12 et 13 mois puis entre trois ans et quatre mois et cinq ans.</p>
Pays-Bas	<i>National Institute for Public Health and the Environment, 2015 (15)</i>	<p>Tous les nourrissons âgés de 6 à 14 mois ayant un risque accru d'exposition à la rougeole bénéficient d'une protection supplémentaire. Cette protection consiste en une vaccination ROR supplémentaire (ROR-0) pour les nourrissons âgés de 6 à 12 mois et en une première vaccination ROR précoce pour les nourrissons âgés de 12 à 14 mois.</p>

Annexe 1. Saisine de la DGS relative à la vaccination contre la rougeole avant l'âge de 12 mois suite à l'arrêt de commercialisation du vaccin monovalent ROUVAX



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
Sous-direction de la Santé des populations
et de la prévention des maladies chroniques
Bureau SP1 : Santé des populations et politique vaccinale
Personne chargée du dossier
Dr Sylvie Floreani
Mail : sylvie.floreani@sante.gouv.fr

Paris, le

13 DEC. 2017

Sous-direction politique des produits de santé
et qualité des pratiques et des soins
Bureau PP2
Personne chargée du dossier
Dr Nadine David
Mail : nadine.david@sante.gouv.fr

Pégase D-17-030548

Madame la Présidente,

La prévention de la rougeole chez l'enfant âgé de 6 à 9 mois¹ repose :

- Chez l'enfant voyageur sur la vaccination avec le vaccin monovalent rougeoleux Rouvax®, conformément au BEH spécial vaccination des voyageurs.
- Chez l'enfant ayant été en contact avec un cas de rougeole, en fonction du délai depuis le contagé ; sur l'administration d'immunologies spécifiques ou sur la vaccination avec le vaccin monovalent Rouvax®, conformément à la circulaire du 4 novembre 2009 N°DGS/RI1/2009/334 actuellement en cours de mise à jour.

Le vaccin monovalent Rouvax®, commercialisé par le laboratoire Sanofi ne sera plus disponible à partir d'avril 2018 (prescription restreinte aux seules indications essentielles, constitution d'un stock de sécurité) ; or aucun autre vaccin ne dispose de l'AMM pour l'immunisation contre la rougeole des enfants âgés de 6 à 9 mois. En effet les vaccins trivalents protégeant contre la rougeole, les oreillons et la rubéole disposent d'une AMM européenne à partir de l'âge de 9 mois.

De ce fait les recommandations actuelles s'agissant des enfants voyageurs ou des enfants contacts d'un cas de rougeole, âgés de 6 à 9 mois ne seront plus applicables.

Madame le Professeur Dominique Le Guludec
Présidente du collège
de la Haute Autorité de Santé
5, avenue du Stade de France
93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

¹ Le vaccin trivalent est utilisable à partir de l'âge de 9 mois.

En conséquence, je sollicite votre avis s'agissant de la prévention de la rougeole chez cette population en tenant compte des données d'immunogénicité et de tolérance des vaccins trivalents chez le nourrisson de 6 à 9 mois ainsi que des expériences d'utilisation de ces vaccins dans cette tranche d'âge dans d'autres pays.

Je vous remercie de pouvoir me retourner votre avis dans les meilleurs délais.


Le Directeur Général de la Santé,

Professeur Benoît VALLET

PJ : note ANSM du 5 décembre 2017

Annexe 2. Méthode de travail

Ce travail a été coordonné par Delphine CHAVADE, Dominic THORRINGTON et Laura ZANETTI, sous la direction du Dr Olivier SCEMAMA et de Mme Catherine RUMEAU-PICHON.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Aurélien DANCOISNE, documentaliste, et Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste.

Le secrétariat a été réalisé par Sabrina MISSOUR.

La méthode de travail a été déterminée par le bureau de la Commission technique des vaccinations compte tenu du caractère urgent de la réponse à apporter à la saisine de la DGS (procédure de recommandation en situation d'urgence).

Afin de répondre à la saisine dans les délais impartis, un groupe d'experts a été constitué.

Il a été composé du Pr Élisabeth BOUVET présidente de la CTV, du Pr Daniel FLORET vice-président de la CTV, du Pr Emmanuel Grimprel, du Dr Sydney SEBBAN ainsi que de Denise ANTONA de Santé Publique France, de Cécile CHARTIER et d'Alexis JACQUET de l'Agence nationale des médicaments et des produits de santé, des chefs de services Évaluation des médicaments et Évaluation économique et santé publique et des chefs de projets concernés.

La méthode de travail repose, d'une part, sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature scientifique identifiée par recherche documentaire et, d'autre part, sur l'avis du groupe d'experts constitué.

► Recherche documentaire

La recherche documentaire a été menée à partir de la consultation des bases de données bibliographiques suivantes :

- ▶ Medline (National Library of Medicine, États-Unis) ;
- ▶ The Cochrane Library (Royaume-Uni).
- ▶ National guideline clearinghouse (États-Unis) ;

Les autres sources consultées ont été la bibliographie des articles et documents consultés ainsi que des rapports d'organisations nationales et internationales et de sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

La stratégie documentaire a couvert la période janvier 2007 - décembre 2017. Elle visait à identifier l'ensemble des études portant sur :

- l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins trivalents ROR chez les nourrissons de moins de 9 mois ;
- les recommandations étrangères sur la prophylaxie post-exposition ou sur la vaccination des voyageurs en zone d'épidémie ;
- la persistance des anticorps maternels ;
- l'efficacité des immunoglobulines en post-exposition chez les moins de 9 mois.

Références

1. Haut conseil de la santé publique. Avis du 28 juin 2013 relatif à la vaccination contre la rougeole avant l'âge de 12 mois. Paris: HCSP; 2013.
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=362>
2. Direction générale de la santé, Ministère de la santé et des sports. Circulaire n°DGS/RI1/2009/334 du 4 novembre 2009 relative à la transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas de rougeole et la mise en oeuvre de mesures préventives autour d'un cas ou de cas groupés. Paris: Ministère de la santé et des sports; 2009.
3. Santé publique France. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2017. Bull Epidemiol Hebdo 2017;HS.
4. Floret D. Rougeole. Encycl Méd Chir Pédiatrie - Maladies infectieuses 2016;4-290-A-10.
5. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. Int J Epidemiol 2007;36(6):1334-48.
6. Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, Schechter R, Hacker JK, Preas C, *et al.* Subacute sclerosing panencephalitis: the devastating measles complication that might be more common than previously estimated. Clin Infect Dis 2017;65(2):226-32.
7. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2018.
http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf
8. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. PRIORIX, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie. Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux vivant. Résumé des caractéristiques du produit. Paris: ANSM; 2013.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61896473&typedoc=R&ref=R0224131.htm>
9. European Medicines Agency. M-M-RVAXPRO measles, mumps and rubella vaccine (live). Assessment report. London: EMA; 2010.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000604/WC500110580.pdf
10. Uzicanin A, Zimmerman L. Field effectiveness of live attenuated measles-containing vaccines: a review of published literature. J Infect Dis 2011;204(Suppl 1):S133-48.
11. De Serres G, Boulianne N, Defay F, Brousseau N, Benoît M, Lacoursière S, *et al.* Higher risk of measles when the first dose of a 2-dose schedule of measles vaccine is given at 12-14 months versus 15 months of age. Clin Infect Dis 2012;55(3):394-402.
12. Agence européenne des médicaments. M-M-RVAXPRO poudre et solvant pour suspension injectable. Vaccin rougeoleux, des oreillons, et rubéoleux (vivant). Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2008.
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000604/WC500030170.pdf
13. Woudenberg T, van der Maas NAT, Knol MJ, de Melker H, van Binnendijk RS, Hahné SJM. Effectiveness of early measles, mumps, and rubella vaccination among 6-14-month-old infants during an epidemic in the Netherlands: an observational cohort study. J Infect Dis 2017;215(8):1181-7.
14. He H, Chen E, Chen H, Wang Z, Li Q, Yan R, *et al.* Similar immunogenicity of measles-mumps-rubella (MMR) vaccine administered at 8 months versus 12 months age in children. Vaccine 2014;32(31):4001-5.
15. National Institute for Public Health and the Environment, Ministry of Health, Welfare and Sport, Lochlainn LN, de Gier B, van der Maas N, Rots N, *et al.* Measles vaccination below 9 months of age: systematic literature review and meta-analyses of effects and safety. Draft 3, 28th september 2015. Bilthoven: RIVM; 2015.
http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/2_MCV1_below_9_months_Effect_safety_28092015.pdf
16. Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. JAMA 1992;267(9):1237-41.
17. Kidd IM, Booth CJ, Rigden SPA, Tong CYW, MacMahon EME. Measles-associated encephalitis in children with renal transplants: a predictable effect of waning herd immunity? [letter]. Lancet 2003;362(9386):832.
18. Belaunzarán-Zamudio PF, García-León ML, Wong-Chew RM, Villasis-Keever A, Cuellar-Rodríguez J, Mosqueda-Gómez JL, *et al.* Early loss of measles antibodies after MMR vaccine among HIV-infected adults receiving HAART. Vaccine 2009;27(50):7059-64.
19. Scott P, Moss WJ, Gilani Z, Low N. Measles vaccination in HIV-infected children: systematic review and meta-analysis of safety and immunogenicity. J Infect Dis 2011;204(Suppl 1):S164-78.
20. Helfand RF, Witte D, Fowlkes A, Garcia P, Yang C, Fudzulani R, *et al.* Evaluation of the immune response to a 2-dose measles vaccination schedule administered at 6 and 9 months of age to HIV-infected and HIV-

uninfected children in Malawi. *J Infect Dis* 2008;198(10):1457-65.

21. Haut conseil de la santé publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2^e édition. Paris: HCSP; 2014.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>

22. Van der Maas NAT, Woudenberg T, Hahné SJM, de Melker HE. Tolerability of early measles-mumps-rubella vaccination in infants aged 6-14 months during a measles outbreak in The Netherlands in 2013-2014. *J Infect Dis* 2016;213(9):1466-71.

23. Woo EJ, Winiacki SK, Arya D, Beeler J. Adverse events after MMR or MMRV vaccine in infants under nine months old. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(8):e253-7.

24. National Institute for Public Health and the Environment, Ministry of Health, Welfare and Sport, Lochlainn LN, Hahné S. Systematic literature review and meta-analyses of the benefits and risks of measles vaccination below 6 months of age. Bilthoven: RIVM; 2017.
http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/7_RIVM_MCV_Under_6months_systematic_review.pdf

25. Cáceres VM, Strebel PM, Sutter RW. Factors determining prevalence of maternal antibody to measles virus throughout infancy: a review. *Clin Infect Dis* 2000;31(1):110-9.

26. Gagneur A, Pinquier D, Aubert M, Balu L, Brissaud O, de Pontual L, *et al.* Kinetics of decline of maternal measles virus-neutralizing antibodies in sera of infants in France in 2006. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15(12):1845-50.

27. Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse de l'OMS sur les vaccins contre la rougeole – avril 2017. *Relevé Epidémiol Hebdo* 2017;92(17):205-28.

28. Advisory Committee on Immunization Practices. Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(RR-3).

29. Public Health Agency of Canada. Canadian immunization guide. Part 5. Passive immunization. Ottawa: PHAC; 2013.
<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-5-passive-immunization.html>

30. Public Health England. Guidelines on post-exposure prophylaxis for measles. London: PHE; 2017.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/637003/Guidance_for_measles_post-exposure_prophylaxis.pdf

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr