

AVIS

relatif à la conduite à tenir vis-à-vis des enfants ayant reçu une 1^{ère} dose de vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole avant l'âge de 12 mois

28 juin 2013

Le calendrier vaccinal 2013 [1] a supprimé la recommandation de vacciner contre la rougeole, la rubéole et les oreillons dès l'âge de neuf mois les nourrissons admis en collectivité en raison d'un risque de moindre efficacité d'une vaccination précoce. L'administration de la première dose de vaccin ROR est désormais recommandée à l'âge de 12 mois pour tous les enfants, l'administration de la seconde dose étant recommandée entre 16 et 18 mois.

Le Directeur général de la santé a saisi le Haut Conseil de la santé publique le 9 avril 2013 afin de préciser si les enfants ayant initié leur vaccination avant l'âge de 12 mois devaient recevoir une dose additionnelle de vaccin. Cette situation concerne les nourrissons de 6 mois à 11 mois qui ont dû voyager ou séjourner dans un pays de haute endémicité de la rougeole et ceux contacts d'un cas de rougeole [2].

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération

➤ Les recommandations antérieures du calendrier vaccinal

- La recommandation de vacciner à l'âge de 9 mois, avec un vaccin monovalent, les nourrissons admis en collectivité a été introduite au calendrier vaccinal dès 1983. Pour ces enfants, l'administration d'une seconde dose a toujours été recommandée à l'âge de 15 mois (avec un vaccin bivalent RR en 1983 puis trivalent ROR à partir de 1986). C'est dans le calendrier vaccinal de 2005 qu'apparaît la recommandation d'utiliser le vaccin trivalent dès l'âge de 9 mois pour les nourrissons admis en collectivité, avec une seconde dose de vaccin ROR, nécessaire et suffisante, administrée entre 12 et 15 mois.

Si le vaccin monovalent rougeoleux a été utilisé à 9 mois, l'enfant devra recevoir deux injections de vaccin trivalent à au moins un mois d'intervalle à partir de l'âge de 12 mois. A partir de 2006, il est précisé que si le vaccin monovalent rougeoleux a été utilisé entre 6 et 8 mois, l'enfant devra recevoir deux injections de vaccin trivalent à au moins un mois d'intervalle à partir de l'âge de 12 mois.

- La recommandation de vacciner avant l'âge de 12 mois les enfants voyageurs a été introduite au calendrier de voyageurs en 2002 (BEH 2002 n°24), avec une dose de vaccin monovalent entre 9 et 12 mois, puis une dose de vaccin trivalent 6 mois plus tard. La recommandation d'utiliser le vaccin trivalent dès la première dose à 9 mois apparaît dans les recommandations aux voyageurs de 2006 (BEH 2006 n° 23-24).

- **La 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 œuvre de mesures préventives autour d'un cas ou de cas groupés [3].

- Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois se rendant en voyage dans une zone de forte endémicité ou dans les pays n'ayant pas de programme d'élimination de la rougeole, une dose de vaccin monovalent peut être administrée entre 6 et 8 mois (l'enfant recevra par la suite deux doses de vaccin trivalent suivant les recommandations du calendrier vaccinal). La conduite n'est pas explicitement précisée pour les nourrissons âgés de 9 à 11 mois, mais la recommandation relative aux enfants admis en collectivité pouvait s'appliquer : une dose de vaccin trivalent. Une seconde dose de vaccin trivalent doit être administrée entre 12 et 15 mois et suffit.
- Pour les nourrissons contact d'une rougeole, les recommandations sont les suivantes :
 - **Enfants âgés de 6 à 8 mois** : une dose de vaccin monovalent dans les 72 heures suivant le contage présumé (le sujet recevra par la suite deux doses de vaccin trivalent suivant les recommandations du calendrier vaccinal) ;
 - **Enfants âgés de 9 à 11 mois non encore vaccinés** : une dose de vaccin trivalent dans les 72 heures suivant le contage présumé, la seconde dose sera administrée entre 12 et 15 mois.

En théorie, seuls sont concernés les nourrissons ayant initié leur vaccination entre 9 et 11 mois, puisque ceux âgés de 6 à 8 mois auraient dû recevoir le vaccin monovalent suivi de 2 doses de vaccin trivalent à partir de l'âge de 12 mois. En fait, en raison notamment des problèmes de disponibilité du vaccin monovalent, des nourrissons âgés de moins de 9 mois ont reçu (hors AMM) lors de la période épidémique de 2008-2011 du vaccin trivalent sans nécessairement recevoir 2 doses ultérieurement.

➤ **Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des deux vaccins disponibles en France et comportant les valences rougeole, rubéole, oreillons**

- **Pour le vaccin trivalent rougeole, rubéole, oreillons Priorix® [4]**, le RCP stipule :
 - 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.
- **Pour le vaccin trivalent rougeole, rubéole, oreillons M-M-RVAXPRO® [5]**, le RCP stipule :
 - M-M-RVAXPRO® peut être administré aux nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances...
 - 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.

➤ **Les conséquences d'une vaccination précoce (avant l'âge de 12 mois) sur l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins rougeole**

- Le dossier d'évaluation du vaccin M-M-RVAXPRO® comporte une étude d'immunogénicité comparée vis-à-vis des différentes valences du vaccin ProQuad® (RRO-Varicelle) en fonction des âges d'administration [6]. Concernant la rougeole, chez les enfants séronégatifs à l'inclusion, 6 semaines après administration de la première dose, 72,6 % [68,5-76,5] des nourrissons vaccinés à l'âge de 9 mois sont répondeurs contre 90,2 % [87,0-92,8] des nourrissons vaccinés à l'âge de 12 mois. Six semaines après administration de la seconde dose, le pourcentage de répondeurs est respectivement de 94,9 % [92,6-96,7] et 98,8 % [97,3-99,6]. Dans les deux cas, le pourcentage des répondeurs chez les enfants vaccinés à 9 mois est significativement inférieur à celui des enfants vaccinés à 12 mois. La moyenne géométrique des anticorps (MGT) a également été étudiée : chez les enfants vaccinés à l'âge de 9 mois, la MGT des anticorps 6 semaines après administration de la première dose de vaccin est de 942 [808 ; 1 098] mUI/ml *versus* 2 500 [2 199 ; 2 841] mUI/ml chez les enfants vaccinés à l'âge de 12 mois. Six semaines après administration de la seconde dose, les MGT d'anticorps sont respectivement de 1 817 [1 645 ; 2 006] mUI/ml et de 2 703 [2 492; 2 933] mUI/ml. Dans les deux cas, les différences sont statistiquement significatives. Il apparaît donc que les nourrissons vaccinés à l'âge de 9 mois présentent une réponse immunitaire au vaccin rougeole plus faible que les nourrissons vaccinés à l'âge de 12 mois. La différence d'immunogénicité persiste après administration de la seconde dose. Il est à noter que la seconde dose de vaccin rougeole manifeste un effet rappel lorsque la première dose de vaccin est administrée avant 12 mois alors que, lorsque la première dose est administrée à 12 mois ou après, la seconde n'augmente que le pourcentage de répondeurs.
- Concernant le vaccin Priorix® [4], un essai clinique a été mené sur 300 nourrissons en bonne santé âgés de 9 à 10 mois au moment de la première dose de vaccin. Parmi eux, 147 ont reçu Priorix® et Varilrix® simultanément. Les taux de séroconversion pour la rougeole, les oreillons et la rubéole étaient respectivement de 92,6 %, 91,5 % et 100 %. Les taux de séroconversion rapportés après la seconde dose de vaccination administrée trois mois après la première dose étaient de 100 % pour la rougeole et de 99,2 % pour les oreillons. Il n'y a pas eu d'étude comparative avec les enfants vaccinés à 12 mois ni de détermination de la MGT des anticorps.
- Une revue de la littérature effectuée par les CDC a évalué l'efficacité de la vaccination contre la rougeole en fonction de l'âge d'administration du vaccin [7]. Pour la vaccination à 1 dose, la médiane d'efficacité vis-à-vis de la prévention des rougeoles confirmées au laboratoire est de 84,0 % (IQR, 72,0%-95,0%) chez les enfants vaccinés à entre 9 et 11 mois *versus* 92,5 % (IQR, 84,8 %-97,0 %) chez les enfants vaccinés à 12 mois ou plus. Les études recensées montrent que l'efficacité vaccinale est de 94,1 % (IQR, 88,3 %-98,3 %) chez les sujets vaccinés à 2 doses (comparés aux non-vaccinés). Cette revue n'a pas identifié d'étude ayant comparé l'efficacité vaccinale après 2 doses en fonction de l'âge d'administration de la première dose.
- Enfin, lors d'une épidémie scolaire de rougeole survenue au Québec, l'efficacité vaccinale a été étudiée en fonction de l'âge d'administration de la première dose de vaccin [8]. Cent dix cas de rougeole ont été identifiés (98 classiques et 12 atténuées). L'efficacité vaccinale chez les enfants vaccinés à 2 doses était de 95,5 % vis-à-vis des rougeoles classiques et de 94,2 % vis-à-vis des rougeoles atténuées. Le taux d'attaque chez les enfants ayant reçu leur première dose de vaccin à 12 mois était de 5,2 % alors qu'il était de 2 % chez les enfants vaccinés à 15 mois ou plus, ce qui correspond à une efficacité vaccinale respective de 93 % et 97,5 %. Ainsi le risque d'échec vaccinal est 3 à 4 fois plus élevé chez les enfants vaccinés à 12 mois que chez ceux vaccinés à 15 mois ou plus tard.

➤ Le risque d'échec vaccinal observé en France après une vaccination à 2 doses

L'efficacité vaccinale vis-à-vis de la rougeole en France en fonction des doses reçues n'est pas connue. Au cours de l'épidémie de 2008-2011, les données de la déclaration obligatoire ont permis d'apprécier le statut vaccinal des cas déclarés dans 84 %, ce statut étant vérifié par un

document médical dans 37,1 % des cas. Il n'avait toutefois pas été retrouvé de différence significative en termes de statut vaccinal entre l'ensemble des cas et ceux pour lesquels la vaccination avait pu être vérifiée sur document [9]. Une analyse récente incluant l'année 2012 et prenant en compte uniquement les cas confirmés ou épidémiologiquement liés (soit près de 12 000 cas au total) a montré que, chez les cas âgés de 1 an à 29 ans, les proportions de cas vaccinés avec 1 et 2 doses sont passées respectivement de 10,1 % et 2,4 % en 2008 à 19,5 % et 5,6 % en 2012, avec des variations selon les groupes d'âge. L'augmentation de la proportion de vaccinés parmi les cas est surtout observée chez les cas âgés de 20 à 29 ans vaccinés avec 2 doses, passant de 0 % en 2008 à 6,9 % en 2012. Dans la population des enfants âgés de 1 à 4 ans, cette proportion est passée de 3,8 % à 5,7 %, et chez les 5-9 ans de 4,7 % à 7,7 % (données InVS, non publiées). Cette observation était attendue, témoignant indirectement de l'impact de la politique vaccinale et de l'amélioration de la couverture vaccinale, avec en particulier l'extension du rattrapage avec 2 doses de vaccin depuis 2011.

➤ **L'évaluation du nombre de personnes ayant initié leur vaccination ROR avant l'âge de 12 mois**

La période à considérer commence en théorie en 1983 mais aucune donnée n'est disponible avant 1985.

Le nombre de nourrissons ayant, depuis 2005, reçu une dose de vaccin ROR avant l'âge de 12 mois est actuellement difficile à estimer. En effet, la source la plus sûre aurait été l'utilisation de données d'enquête de couverture vaccinale, mais la dernière enquête en grande section de maternelle ayant été réalisée en 2012-2013, ses résultats ne seront pas disponibles avant 2014. Une approche de cette estimation peut être obtenue par l'analyse des données de délivrance de vaccins issues de la CnamTS (Datamart de consommation inter-régime – DECIR - et Echantillon généraliste des bénéficiaires - EGB). Toutefois, la date prise en compte lors de cette analyse ne permet pas de calculer l'âge à la vaccination des enfants puisqu'il s'agit non pas de la date d'injection du vaccin mais celle de son remboursement. Il existe donc un biais majeur, le vaccin étant très souvent acheté au cours du mois, voire des mois, précédant son administration. En prenant en compte les vaccins ROR délivrés pour des nourrissons âgés de moins de 11 mois (8-10 mois) pour les 7 cohortes de naissance successives 2004-2010, le nombre total d'enfants concernés serait proche d'un million (avec une proportion croissante d'enfants concernés au fil du temps, passant de 9,5 % de la cohorte 2004 (environ 77 000 enfants), à 33,4 % de celle de 2010 (environ 275 000 enfants). Ce chiffre demeure toutefois approximatif et doit donc être utilisé avec prudence.

Ainsi, il apparaît que 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. Chez les enfants vaccinés à 2 doses, le risque d'échec vaccinal est d'autant plus élevé que la vaccination a été initiée plus tôt. Ainsi, lorsque la vaccination par un vaccin ROR est initiée entre 9 et 11 mois, la nécessité d'administrer ultérieurement 2 doses de vaccin doit être considérée, ceci d'ailleurs en accord avec le RCP du vaccin M-M-RVAXPRO®.

Bien que le pourcentage de sujets répondeurs soit significativement plus faible chez les enfants vaccinés à 9 mois que chez ceux vaccinés à 12 mois et que cette différence persiste, au moins pour l'un des deux vaccins après la seconde dose, il est probable que la vaccination précoce impacte essentiellement la protection à long terme.

Dans la situation actuelle de faible circulation de la rougeole, l'administration d'une dose supplémentaire de vaccin ROR chez les enfants ayant initié leur vaccination avant l'âge de 12 mois aurait probablement un très faible impact en matière de cas évités au regard du nombre d'enfants à vacciner.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique

- **Ne recommande pas, dans la situation épidémiologique actuelle, l'administration systématique d'une troisième dose de vaccin rougeole, oreillons, rubéole, aux enfants ayant reçu une 1^{ère} dose de vaccin trivalent ROR avant l'âge de 12 mois.**
- **Recommande en revanche de vérifier que les enfants vaccinés avant l'âge de 12 mois ont effectivement reçu une seconde dose de vaccin et, à défaut, de compléter la vaccination.**
- **Recommande qu'une troisième dose de vaccin rougeole, oreillons, rubéole, soit administrée chez les personnes ayant initié leur vaccination avant l'âge de 12 mois dans les situations suivantes :**
 - **en post-exposition dans les 72 heures suivant le contact rougeoleux ;**
 - **nouvelle flambée épidémique de rougeole ;**
 - **enfants devant voyager en pays de haute endémicité de la rougeole.**

Le CTV a tenu séance le 20 juin 2013 : 9 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 28 juin 2013 : 8 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

[1] Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. BEH 2013;14-15: 128-59.

Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Derniers-numeros-et-archives/Archives/2013/BEH-n-14-15-2013> (consulté le 31/05/2013).

[2] Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2013. BEH 2013;22-23: 239-66.

Disponible sur http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp_beh_22_23_2013.pdf (consulté le 15/06/2013).

[3] 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.

Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/09_334t0pdf.pdf (consulté le 31/05/2013).

[4] RCP de Priorix® (RCP actualisé prochainement disponible sur le site de l'ANSM -Répertoire des médicaments).

[5] RCP M-M-RVaxPro® (20/02/13) : EPAR Product information. Disponible sur http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000604/human_med_000907.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 consulté le 31/05/2013).

[6] EMA. CHMP variation assessment report. EMA/CHMP/372193/2010. 27 juillet 2010.

[7] 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.

[8] de Serres G, *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; 3: 394-402. Epub 2012 Apr 27.

[9] Antona D, Lévy-Bruhl D, Baudon C, Freymuth F, Lamy M, Maine C, Floret D, and Parent du Chatelet I. Measles elimination efforts and 2008–2011 outbreak, France. Emerg Infect Dis 2013 ; 19 : 357-64.

Disponible sur : <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/19/3/pdfs/12-1360.pdf> (consulté le 31/05/2013).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 28 juin 2013

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr