

AVIS

relatif à la vaccination contre la rougeole 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 9 mois les nourrissons admis en collectivité. L'administration de la première dose de vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole (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 les vaccins à utiliser et les schémas vaccinaux à appliquer chez les nourrissons qui doivent recevoir une vaccination contre la rougeole avant l'âge de 12 mois. Cette situation concerne les nourrissons âgés de 6 mois à 11 mois qui vont 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 existantes** figurant dans 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.
- **Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des vaccins disponibles en France et comportant la valence rougeole**
 - Le RCP du vaccin rougeole monovalent Rouvax® [4] stipule : ce vaccin est indiqué pour la prévention de la rougeole chez les enfants à partir de 12 mois. En cas de

contact ou de voyage dans des pays de forte endémicité, l'âge limite peut être abaissé à 6 mois.

- Pour le vaccin trivalent rougeole, rubéole, oreillons Priorix® [5], 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® [6], 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.

➤ La disponibilité du vaccin rougeole monovalent

Lors de l'épidémie de rougeole survenue en France entre 2008 et 2011, l'attention a été attirée sur la non-disponibilité du vaccin Rouvax® alors prescrit en prophylaxie post-exposition chez les nourrissons âgés de 6 à 8 mois. L'audition de la firme détentrice de l'AMM n'a pas permis d'identifier d'explication rationnelle à cette pénurie pour un vaccin produit en France en quantité abondante du fait de son utilisation large dans les pays en voie de développement qui n'utilisent pas encore le vaccin trivalent.

➤ 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® (ROR-varicelle) en fonction des âges d'administration [7]. 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 titres en 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] 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® [5], 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. Le RCP ne mentionne pas d'étude comparative avec les enfants vaccinés à 12 mois et aucune donnée relative à la MGT des anticorps n'est disponible.
- 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 [8]. 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 [9]. 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.

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, d'ailleurs en accord avec le RCP du vaccin M-M-RVAXPRO®.

Par ailleurs, dans les situations où une vaccination avant l'âge de 12 mois est jugée nécessaire (voyage, post-exposition), le but est d'obtenir une protection rapide contre la rougeole. L'adjonction des valences rubéole et oreillons n'apporte aucun bénéfice, étant entendu qu'une vaccination ultérieure par deux doses de vaccin trivalent sera nécessaire pour une protection efficace contre la rubéole et les oreillons. Enfin, en l'absence d'AMM, le vaccin trivalent ne peut être utilisé entre 6 et 8 mois. Le recours au vaccin rougeole monovalent est donc la seule possibilité dans cette tranche d'âge. Ce vaccin doit donc être disponible.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande que les nourrissons âgés de 6 à 11 mois pour qui une vaccination contre la rougeole est requise (nourrisson devant voyager dans une zone à risque ou nourrisson contact d'un cas de rougeole) reçoivent le vaccin rougeole monovalent Rouvax®.

Ils devront recevoir par la suite deux doses de vaccin trivalent rougeole, oreillons, rubéole, selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur (1^{ère} dose à 12 mois, 2^{nde} dose à 16-18 mois) en respectant un intervalle minimal de un mois entre la dose de vaccin monovalent et la première dose de vaccin trivalent, ainsi qu'entre les deux doses de vaccin trivalent.

Des dispositions doivent être prises pour que le vaccin rougeole monovalent Rouvax® soit effectivement disponible notamment dans les centres de vaccinations publics notamment pour les voyageurs, et en particulier pour la situation d'urgence de la vaccination post-exposition.

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 œuvre 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 Rouvax® (prochainement disponible sur le site de l'ANSM-Répertoire des médicaments)

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

[6] 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 15/06/2013).

[7] M-M-RVAXPRO-H-C-604-II-24 EPAR- Assessment report Variation.

[8] 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.

[9] 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.

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