

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES NOURRISSONS traités par un vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux vivant (M-M-RVAXPRO - PRIORIX)

dans les cas suivants :

- Vaccination en post exposition des nourrissons de 6 à 8 mois révolus en contact d'un cas de rougeole ;
- Vaccination des nourrissons de 6 à 8 mois révolus devant voyager dans une zone de forte endémicité.

FEVRIER 2020 – VERSION 2

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 35 13</p> <p>E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>Laboratoire GlaxoSmithKline 23 rue François Jacob 92500 Rueil-Malmaison Tel : 33 (0)1 39 17 84 44 Fax : 33 (0)1 53 01 32 02</p> <p>MSD Vaccins 162 avenue Jean Jaurès CS 50712 69367 Lyon Cedex 07 Tel : 33 (0)1 80 46 40 40 Fax : 33 (0)4 37 28 44 01</p>
---	---

1 Les recommandations temporaires d'utilisation

La recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament concerné est présumé favorable par l'ANSM (cf annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU).

2 Les spécialités M-M-RVAXPRO - PRIORIX

M-M-RVAXPRO et PRIORIX sont les deux vaccins Rougeole-Oreillons-Rubéole (R.O.R.) disponibles en France. Ils sont indiqués dans la prévention conjointe de la rougeole, des oreillons et de la rubéole chez les sujets dès l'âge de 12 mois et peuvent être administrés aux nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances.

Dans le cadre de leur AMM :

- M-M-RVAXPRO est soumis à prescription médicale (liste I),
- PRIORIX est soumis à prescription médicale facultative.

Les indications précises des spécialités concernées ((M-M-RVAXPRO et PRIORIX) dans le cadre de leur AMM sont consultables sur la base publique des médicaments (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

3 Indications et conditions d'utilisation des vaccins M-M-RVAXPRO - PRIORIX dans le cadre de la RTU

3.1 Contexte de la RTU

Dans le contexte d'arrêt de la commercialisation du vaccin ROUVAX par le laboratoire Sanofi Pasteur, vaccin rougeoleux monovalent qui était le seul à disposer d'une AMM dans la prévention de la rougeole chez les nourrissons âgés de 6 à 8 mois, et suite à la saisine par la Direction Générale de la Santé, la Haute Autorité de Santé (HAS) a actualisé en mars 2018 les recommandations vaccinales pour les nourrissons avant l'âge de 12 mois (Annexe III), préconisant l'usage des vaccins trivalents ROR, notamment en cas de :

- prophylaxie post-exposition (dans les 72h suivant le contact présumé) ;
- voyage en zone d'endémie.

Dans ces 2 situations, la HAS recommande que les nourrissons à partir de 6 mois reçoivent un vaccin trivalent ROR.

Les vaccins trivalents ROR M-M-RVAXPRO et PRIORIX étant indiqués à partir de 9 mois, la vaccination des nourrissons de 6 à 8 mois n'est pas conforme aux AMM.

L'ANSM a par conséquent élaboré, en concertation avec les laboratoires MSD Vaccins et GlaxoSmithKline, une RTU visant à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, l'utilisation de M-M-RVAXPRO et PRIORIX, dans le cadre des recommandations officielles, pour la vaccination des nourrissons de 6 à 8 mois révolus en contact d'un cas de rougeole ou devant voyager dans une zone de forte endémicité.

En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une présomption d'efficacité des vaccins M-M-RVAXPRO et PRIORIX (cf. argumentaire, Annexe III).

3.2 Spécialités concernées par la RTU : M-M-RVAXPRO et PRIORIX

Indications de la RTU :

- Vaccination en post exposition des nourrissons de 6 à 8 mois révolus en contact d'un cas de rougeole (dans les 72 heures) ;
- Vaccination des nourrissons de 6 à 8 mois révolus devant voyager dans une zone de forte endémicité.

Posologie :

Une dose de vaccin trivalent ROR, suivie des 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.

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait M-M-RVAXPRO ou PRIORIX dans le cadre de la RTU prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

Conditions de prescription et de délivrance :

Dans le cadre de la RTU, M-M-RVAXPRO et PRIORIX sont soumis à prescription médicale.

4 Recommandations vaccinales chez les nourrissons de 6 à 8 mois

Recommandations autour d'un cas de rougeole (d'après le calendrier vaccinal et l'instruction en vigueur) :

Dans le cadre du plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole, une vaccination préventive pour les personnes potentiellement réceptives exposées à un cas de rougeole est recommandée. Elle s'adresse aux personnes âgées de 6 mois et plus, non ou insuffisamment vaccinées ou de statut vaccinal inconnu, sans antécédent de rougeole, ayant été en contact avec un cas.

Les nourrissons âgés de 6 à 11 mois recevront une dose de vaccin trivalent (hors AMM entre 6 et 8 mois révolus) dans les 72 heures suivant le contact présumé. Ils recevront par la suite deux doses de vaccin trivalent suivant les recommandations du calendrier vaccinal : 1ère dose à l'âge de 12 mois, 2ème dose entre 16 et 18 mois.

L'administration d'une dose de vaccin, telle que préconisée ci-dessus, réalisée dans les 72 heures qui suivent le contact avec un cas peut éviter la survenue de la maladie. La confirmation biologique du cas index doit être apportée en urgence mais la nécessité d'attendre le résultat est examinée au cas par cas si le délai nécessaire à cette confirmation est susceptible de compromettre la mise en œuvre de la vaccination.

Les nourrissons âgés de 6 à 11 mois révolus **non vaccinés** en post-exposition dans les 72 heures après un contact, quel que soit le statut de leur mère vis-à-vis de la rougeole, devront recevoir une prophylaxie par **immunoglobulines polyvalentes** jusqu'à 6 jours après le contage (Avis du HCSP du 23 avril 2018). La vaccination des nourrissons de 6 à 8 mois avec un vaccin trivalent contenant la valence rougeole requiert le recours à une RTU.

Recommandations en situation de cas groupés de rougeole (d'après le calendrier vaccinal et l'instruction en vigueur) :

En situation de cas groupés, des mesures vaccinales particulières et supplémentaires sont proposées. Elles reposent sur la notion qu'en situation épidémique, la plupart des cas sont confirmés épidémiologiquement et que la valeur prédictive positive du diagnostic clinique est plus élevée qu'en situation endémique. La vaccination est ainsi recommandée aux contacts proches et en collectivité sans attendre les résultats de laboratoire.

De la même manière, l'administration d'une dose de vaccin aux nourrissons de 6 à 11 mois, telle que préconisée ci-dessus, réalisée dans les 72 heures qui suivent le contact avec un cas, peut éviter la survenue de la maladie.

Les nourrissons âgés de 6 à 11 mois révolus non vaccinés en post-exposition dans les 72 heures après un contact, quel que soit le statut de leur mère vis-à-vis de la rougeole, devront recevoir une prophylaxie par immunoglobulines polyvalentes jusqu'à 6 jours après le contage (Avis du HCSP du 23 avril 2018). La vaccination des nourrissons de 6 à 8 mois avec un vaccin trivalent contenant la valence rougeole requiert le recours à une RTU.

Voyage en zone d'endémie (recommandation HAS mars 2018 ; BEH mai 2018) :

Dès 6 mois, les nourrissons devant voyager dans une zone de forte endémicité peuvent être vaccinés avec une dose de vaccin trivalent (cf. <http://www.vaccination-info-service.fr> ou <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs/conseils-par-pays/>).

Ils devront recevoir par la suite deux doses de vaccin trivalent, suivant les recommandations du calendrier vaccinal : 1^{ère} dose à l'âge de 12 mois, 2^{ème} dose entre 16 et 18 mois.

ANNEXES

ANNEXE I : Modalités pratiques de suivi des nourrissons dans le cadre de la RTU

ANNEXE II : Fiche d'initiation

ANNEXE III : Argumentaire sur l'utilisation des vaccins concernés dans le cadre de la RTU

ANNEXE IV : Note d'information destinée aux parents du nourrisson ou son représentant légal

ANNEXE V : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

ANNEXE VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU

ANNEXE I

1. Modalités pratiques de suivi des nourrissons vaccinés par un vaccin ROR (M-M-RVAXPRO ou PRIORIX) dans le cadre de la RTU

Afin d'assurer le suivi des nourrissons et de colliger les données prévues par le protocole de la RTU, une fiche d'initiation devra être remplie et adressée aux laboratoires (cf Annexe II).

Visite d'initiation de la vaccination :

Si le nourrisson répond aux critères de prescription du vaccin lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au vaccin (se référer au RCP de l'AMM),
- informe les parents / représentant légal de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, de l'absence d'alternative appropriée, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le vaccin et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- remet aux parents / représentant légal la note d'information (cf. Annexe IV),
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient ;
- informe, si possible, le médecin traitant du nourrisson,
- porte sur l'ordonnance la mention «*Prescription sous RTU*».

Visite d'administration du vaccin :

Le médecin qui administre le vaccin complète la fiche d'initiation de la RTU (cf. Annexe II) et l'adresse aux laboratoires selon les modalités décrites au sein de cette fiche.

Modalités de déclaration des effets indésirables :

Les événements indésirables ou autres situations de pharmacovigilance peuvent être directement signalés par le médecin en charge du nourrisson ou tout autre professionnel de santé ainsi que par les parents ou le représentant légal du nourrisson sur le site signalement-sante.gouv.fr. Ils peuvent également être transmis au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le déclarant à l'aide du formulaire de déclaration disponible sur le site de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

2. Modalités de saisie et exploitation des données

Les données des patients suivis dans le cadre de cette RTU seront complétées par le médecin ayant administré le vaccin via la fiche d'initiation (cf Annexe II) et transmises aux laboratoires.

Tout parent / représentant légal peut exercer son droit d'accès et de rectification des données qui concernent le nourrisson auprès de son médecin vaccinateur. Si le parent / représentant légal exerce son droit d'opposition au traitement des données personnelles du nourrisson, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU mais sous la responsabilité unique du médecin. Le parent / représentant légal peut également exercer son droit à la limitation du traitement.

Les modalités de recueil et de traitement des données à caractère personnel dans le cadre de la présente RTU répondent aux conditions fixées par le règlement général sur la protection des données (dit « RGPD »).

Les données issues des fiches d'initiation transmises aux laboratoires seront analysées et feront l'objet de rapports périodiques élaborés par les laboratoires et transmis tous les 12 mois à l'ANSM et aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges et Marseille désignés en charge du suivi de cette RTU.

Un résumé de ces rapports validés par l'ANSM sera diffusé sur son site internet : www.ansm.sante.fr.

**ANNEXE II
FICHE D'INITIATION**

**RTU VACCINS ROUGEOLE – OREILLON – RUBEOLE CHEZ LES NOURRISSONS DE 6 A 8 MOIS
FICHE D'INITIATION**

Eléments à vérifier avant vaccination :

- Absence de contre-indication
- Remise aux parents/représentant légal de la note d'information sur cette RTU

Nourrisson: Initiales* (Nom – Prénom) : |_|_|_|-|_| Date de naissance*: |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Sexe : Masculin Féminin

Région de résidence :

**Un numéro d'anonymat sera généré pour conserver ces informations*

Motif de la prescription :

- Vaccination dans les 72 heures suivant le contact présumé avec un cas clinique ou confirmé biologiquement
- Vaccination dans les 72 heures suivant le contact présumé avec un cas (sans attendre les résultats biologiques) **en situation de cas groupés**
- Vaccination avant un voyage en zone de forte endémicité

Date de l'administration :/...../ 20.....

Vaccin administré:

- M-M-RVAXPRO PRIORIX

Autre(s) vaccin(s) administré(s) le même jour :

.....
.....

Autre(s) médicament(s) pris le même jour :

.....
.....

Nom médecin ayant administré le vaccin :

.....

Si applicable Nom Etablissement / Service :

.....

Adresse :

.....
.....

Signature :

Protection des données personnelles - médecins

Un traitement de vos données personnelles sera réalisé dans le cadre de la gestion des fiches d'initiation de traitement et des contacts relatifs à cette RTU. Les responsables de ce traitement sont les 2 laboratoires exploitant les deux vaccins Rougeole-Oreillons-Rubéole (R.O.R), engagés dans cette RTU : GlaxoSmithKline et MSD Vaccins. Vos données ne feront pas l'objet d'un transfert hors de l'Europe et seront uniquement accessibles aux services internes et aux personnes mandatées par les 2 laboratoires pour la gestion de cette RTU, ainsi qu'aux Autorités de Santé compétentes.

Les données de la RTU sont susceptibles d'être analysées et faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comporteront en aucun cas des données identifiantes.

Vos données seront conservées en base active dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse prévu par notre réglementation, puis seront archivées en base intermédiaire pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné et jusque dix ans après l'expiration de cette autorisation. A l'expiration de ce délai, les données sont supprimées ou archivées sous une forme anonyme. Conformément aux dispositions de la réglementation applicable en matière de protection des données, vous disposez sur les données vous concernant d'un droit d'accès, d'un droit de rectification, d'un droit à la limitation et d'un droit d'opposition au traitement de vos données, mais dans ce dernier cas, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU. Vous pouvez exercer ces droits par courrier postal adressé au Délégué à la Protection des Données Personnelles du (ou des) Laboratoire(s) cité(s) ci-dessus. Vous disposez, par ailleurs, du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), notamment sur son site internet www.cnil.fr.

A envoyer au laboratoire exploitant du vaccin administré :

<p>M-M-RVAXPRO : Directement sur le site : www.rtu-mmrvoxpro.crf-msd.com</p> <p>Ou par courrier, par email, par fax : MSD Services Médicaux - Affaires Médicales 10-12 Cours Michelet 92800 PUTEAUX Email : celluleATU@msd.com Tél : 01 80 46 40 28 Fax : 01 80 46 45 02</p>	<p>PRIORIX : Par courrier, par email ou par fax : Laboratoire GlaxoSmithKline Direction Gouvernance Médicale Assurance Qualité 23, rue François Jacob 92500 Rueil-Malmaison Email : rtu.priorix@gsk.com Fax : 01 53 01 32 02</p>
--	---

Annexe III

Argumentaire sur l'utilisation des vaccins concernés dans le cadre de la RTU

Les informations suivantes sont extraites de la recommandation de la HAS – Vaccination contre la rougeole avant l'âge de 12 mois suite à l'arrêt de commercialisation du vaccin monovalent ROUVAX - Mars 2018, téléchargeable sur le site www.has-sante.fr

« 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.

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. »

« 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 Haute Autorité de santé (HAS) a actualisé les recommandations vaccinales chez les nourrissons de moins de 12 mois :

- **prophylaxie post-exposition,**
 - **voyage en zone d'endémie.**
- [...]

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. »

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

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 ».

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 ».

« 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 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 (Institut national de santé publique et de l'environnement des Pays-Bas)

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. »

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 thrombocytopéniques 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. »

Les recommandations internationales

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. »

« 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 IV

Note d'information destinée aux parents du nourrisson ou son représentant légal

Dans le cas où les parents du nourrisson seraient dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance désignée.

A remettre aux parents du nourrisson ou son représentant légal avant toute prescription dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

Vaccins M-M-RVAXPRO ou PRIORIX chez les nourrissons de 6 à 8 mois révolus

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter la vaccination qui vous est proposée pour votre enfant en toute connaissance de cause.

Cette note comprend :

- *des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)*
- *des informations sur les vaccins M-M-RVAXPRO ou PRIORIX*
- *les modalités de signalement des effets indésirables par le parent / représentant légal*

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si votre enfant prend ou a pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations sur la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

La rougeole est une maladie très contagieuse due à un virus qui se transmet très facilement par la toux, les éternuements et les sécrétions nasales. Tous les enfants doivent être vaccinés contre la rougeole. C'est une vaccination très efficace qui protège de la maladie dans près de 100% des cas après 2 doses de vaccin. Selon les recommandations du calendrier vaccinal 2018, les nourrissons doivent être vaccinés par 2 doses de vaccin contre la rougeole à 12 mois et à 16-18 mois.

Dans certaines circonstances la vaccination est recommandée à partir de l'âge de 6 mois. Il s'agit des nourrissons ayant été en contact avec un cas de rougeole (l'administration du vaccin doit se faire dans les 72 heures qui suivent le contact avec le malade) ou les nourrissons devant voyager dans un pays où la circulation du virus est importante. C'est pourquoi, votre médecin vous a proposé cette vaccination.

Les vaccins pour la prévention de la rougeole actuellement disponibles, M-M-RVAXPRO et PRIORIX, sont combinés avec le vaccin contre la rubéole et le vaccin contre les oreillons (ROR). Ces vaccins ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) à partir de l'âge de 9 mois.

Afin que les nourrissons âgés de 6 à 8 mois (tranche d'âge non couverte par l'AMM) puissent être vaccinés contre cette maladie dans les circonstances décrites ci-dessus, ces vaccins sont disponibles dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU).

Les nourrissons vaccinés devront recevoir ensuite les deux doses de vaccins recommandées à partir de 12 mois.

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son AMM, lorsqu'il existe un besoin thérapeutique non couvert et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

L'utilisation des vaccins M-M-RVAXPRO et PRIORIX et la surveillance de tous les nourrissons vaccinés se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'ANSM. Les données concernant les

nourrissons vaccinés dans ce contexte seront collectées et feront l'objet de rapports périodiques soumis à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de PRIORIX ou M-M-RVAXPRO en collaboration avec les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges et de Marseille. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité : Dans le cadre de cette RTU, votre médecin recueillera des informations concernant votre enfant et le vaccin administré. Votre enfant ne sera identifié que par les 3 premières lettres de son nom, par la première lettre de son prénom ainsi que par sa date de naissance.

Ces données confidentielles seront transmises au laboratoire concerné et feront l'objet d'un traitement informatisé nécessaire pour rédiger les rapports périodiques de synthèse soumis à l'ANSM. Les données seront uniquement accessibles aux services internes, aux personnes mandatées par les 2 laboratoires pour la gestion de cette RTU, ainsi qu'aux Autorités de Santé compétentes.

Les données de la RTU sont susceptibles d'être analysées et faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

Conformément aux dispositions de la réglementation applicable en matière de protection des données, vous disposez sur les données de votre enfant d'un droit d'accès, de rectification, et d'un droit à la limitation du traitement des données personnelles de votre enfant. Vous disposez également du droit de vous opposer au traitement des données de votre enfant, mais dans ce cas, vous sortez du cadre de la RTU. Ces droits peuvent être exercés à tout moment auprès de votre médecin. Ce dernier pourra exercer vos droits en contactant le laboratoire mettant à disposition le vaccin administré à votre enfant. En effet, le laboratoire ne dispose pas de l'identité de votre enfant. En cas de difficulté ou pour plus d'information sur le traitement de ces données, vous pouvez vous adresser au Délégué à la Protection des Données Personnelles du laboratoire concerné en fonction du vaccin administré à votre enfant.

Vous pouvez également vous rapprocher de la CNIL pour plus d'information ou en cas de réclamation (www.cnil.fr).

Bien sûr, votre décision d'accepter cette vaccination est totalement libre et vous pouvez refuser le(s) vaccin(s) si vous le souhaitez.

2) Informations sur les vaccins M-M-RVAXPRO et PRIORIX

Vous trouverez dans la boîte de chaque vaccin, la notice d'information destinée au patient. Elle est également consultable au sein de la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l'efficacité de ces vaccins dans la situation en RTU sont seulement présumées à ce jour.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le parent/représentant légal

Si votre enfant présente un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement les effets indésirables sur le site signalement-sante.gouv.fr ou sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr), rubrique « Déclarer un effet indésirable ». Le signalement devra clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

ANNEXE V

Rappel sur les modalités de déclaration des évènements indésirables

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un évènement indésirable susceptible d'être dû à un médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout évènement indésirable suspecté d'être dû à un médicament, dont ils ont connaissance.

Les parents du nourrisson ou son représentant légal.

Que déclarer ?

Tous les évènements indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur d'administration et d'exposition professionnelle.

Toute suspicion d'inefficacité vaccinale est également à signaler : suspicion clinique d'une infection correspondant à une maladie à prévention vaccinale contre laquelle le patient a été vacciné.

Quand déclarer ?

Tous les évènements indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou les parents du nourrisson ou son représentant légal en ont connaissance.

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La prescription dans le cadre de la RTU doit être précisée.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable est rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépendent géographiquement le prescripteur ou les parents du nourrisson ou son représentant légal. Les coordonnées des Centres sont disponibles sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr. (Rubrique Déclarer un effet indésirable).

ANNEXE VI

Dispositions législatives et réglementaires relatives à la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Généralités

L'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire M-M-RVAXPRO ou PRIORIX dans le cadre de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à la RTU et notamment :

- à informer les parents / représentant légal du nourrisson de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, de l'absence d'alternative appropriée, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le vaccin et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- à remettre aux parents / représentant légal du nourrisson la note d'information (cf. Annexe IV),
- à informer les parents / représentant légal du nourrisson des conditions de prise en charge du vaccin par l'assurance maladie, et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- à collecter et à transmettre les données nécessaires au suivi des nourrissons vaccinés conformément au protocole de suivi.

Protocole de Suivi

Le présent protocole de suivi concerne les vaccins M-M-RVAXPRO ou PRIORIX.

Il définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration de ces vaccins ainsi que les modalités de surveillance des nourrissons.

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

1. Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques

du Produit (RCP) annexé à l'AMM, consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

2. Une information sur les modalités pratiques de suivi des nourrissons dans le cadre de la RTU (cf. Annexe I)
3. Une fiche d'initiation (cf. Annexe II).
4. Un argumentaire sur l'utilisation des vaccins concernés dans le cadre de la RTU (cf. Annexe III).
5. Une note d'information destinée aux parents des nourrissons décrivant les modalités d'utilisation du vaccin dans le cadre de la RTU (cf. Annexe IV). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.
6. Un rappel des modalités de déclaration des événements indésirables (cf. Annexe V)
7. Une information sur les dispositions législatives et réglementaires relatifs à la RTU

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU). Il est également mis à disposition des professionnels de santé concernés par les laboratoires.

Exploitation des données :

Les données des fiches d'initiation transmises aux laboratoires feront l'objet de rapports périodiques annuels élaborés par les laboratoires et transmis à l'ANSM. Un résumé de ces rapports validés par l'ANSM sera diffusé sur son site internet.