

AVIS

relatif au délai à respecter entre l'administration d'immunoglobulines polyvalentes en post-exposition de la rougeole et du vaccin trivalent ROR

16 avril 2012

En réponse à la saisine du Directeur général de la santé relative au délai à respecter entre l'administration d'immunoglobulines polyvalentes et de vaccins viraux vivants atténués comme le vaccin trivalent ROR, le Haut Conseil de la santé publique :

➤ **Rappelle les recommandations émises concernant la prophylaxie de la rougeole en post-exposition**

Ces recommandations :

- ont été émises dans le cadre du Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France 2005-2010, validé par le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France (CSHPF) le 18 mars 2005 [1] ;
- ont fait l'objet d'une circulaire en date du 4 novembre 2009 [2] ;
- comportent l'administration par voie intraveineuse, dans les six jours suivant un contact avec un patient atteint de rougeole confirmée, d'une dose de 100 à 400mg/kg d'immunoglobulines polyvalentes pour des personnes non immunisées, à risque de rougeole grave :
 - femme enceinte non vaccinée et sans antécédent de rougeole ;
 - patient immunodéprimé quels que soient son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole ;
 - enfant âgé de moins de 6 mois dont la mère présente la rougeole ou n'a ni antécédent de rougeole ni de vaccination ;
 - enfant âgé de 6 à 11 mois non vacciné en post-exposition dans les 72 heures suivant le contact et ce quel que soit le statut immunitaire de la mère vis-à-vis de la rougeole.

Les personnes ayant reçu des immunoglobulines étaient incitées à recevoir ultérieurement un vaccin trivalent ROR, en respectant un délai d'au moins trois mois par rapport à l'administration d'immunoglobulines, et ce en conformité avec le libellé d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) des deux vaccins.

- **Rappelle que la France a connu entre 2008 et 2011 une forte épidémie de rougeole et qu'il est tout à fait possible qu'une nouvelle vague survienne.** Ceci a conduit à une utilisation significative des immunoglobulines en post-exposition de la rougeole, pratique risquant de se répéter en cas de survenue d'une nouvelle vague. Ainsi, une enquête réalisée auprès de 368 pharmacies hospitalières a recensé 400 administrations d'immunoglobulines dans ce contexte entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 août 2011. La plupart des personnes recensées appartiennent aux tranches d'âge qui les rendent

éligibles à la vaccination et notamment 227 (55 %) sont des enfants âgés de moins de 1 an¹.

➤ **A pris en considération :**

- Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des deux vaccins trivalents ROR disponibles en France (PRIORIX® et M-M-RVAXPRO®) : pour les deux vaccins, un intervalle minimal de trois mois est recommandé entre l'administration d'immunoglobulines et du vaccin [3-4]. A noter que ce point a fait l'objet d'une modification pour l'un des deux vaccins [3], le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) ayant donné un avis favorable en mars 2012 à un délai entre administration d'immunoglobulines et vaccination de trois mois ou plus selon la dose d'immunoglobulines humaines administrées (décision européenne en cours).
 - Le texte Afssaps-HAS d'août 2011 relatif à la prophylaxie des sujets à risque après exposition à un cas confirmé de rougeole [5]. Ce texte d'une part fixe à 200 mg/kg la posologie des immunoglobulines dans cette indication (contrairement à l'avis initial qui l'avait fixée à 400mg/kg), d'autre part stipule que « l'administration d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peut entraver l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués tels que contre la rougeole, rubéole les oreillons et la varicelle. Après perfusion d'IgIV, une période de trois mois doit s'écouler avant d'administrer ce type de vaccins. Si le patient a reçu ce type de vaccin au cours des deux semaines précédant la perfusion, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux peut être nécessaire en vue d'un éventuel rappel. **Dans le cas de la rougeole, cette diminution d'efficacité peut persister pendant un an.** Ainsi chez les patients recevant un vaccin contre la rougeole, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux doit être effectué en vue d'un éventuel rappel ». Ce texte est reproduit dans les RCP des différentes préparations d'immunoglobulines, qui sont donc en contradiction avec le RCP actuel des vaccins ROR.
 - Les données de la littérature, relativement pauvres sur ce sujet :
 - Une étude réalisée en 1993 aux USA [6] (Niveau B)² a servi de référence aux recommandations émises dans différents pays, notamment en Amérique du Nord. Ce travail a été réalisé lors d'une étude randomisée contre placebo testant l'efficacité des immunoglobulines en prévention des infections invasives à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoque chez les enfants Apaches. Les enfants qui recevaient les immunoglobulines (par voie intramusculaire (IM)) ou le placebo à des âges divers durant la première ou la seconde année étaient vaccinés par un vaccin ROR avec un intervalle de deux mois ou trois mois ou cinq mois par rapport à une administration d'immunoglobulines. Les anticorps (Ac) rubéole et rougeole sont mesurés avant la vaccination par inhibition de l'hémagglutination et ELISA. Après vaccination sont établis le pourcentage de séroconversion et la moyenne géométrique des anticorps (MGT). Par ailleurs, les enfants n'ayant pas répondu à la vaccination ont reçu une dose supplémentaire de vaccin à 27 mois, soit au moins six mois après la dernière dose d'immunoglobulines. Plusieurs lots d'immunoglobulines ont été utilisés avec des concentrations variables en anticorps. Globalement, les doses d'immunoglobulines reçues ont été estimées à 80mg/kg. Une équivalence des immunoglobulines administrables par voie IM et IV a été présumée dans l'interprétation.
- Cette étude montre que, concernant la rougeole parmi les enfants qui ont été vaccinés deux mois après une dose d'Ig, 67 % (10/15) ne séroconvertissent pas (*versus* 14 % dans le groupe placebo). La MGT des anticorps est divisée par 7. Lorsque l'intervalle est de 3 mois le pourcentage d'échecs de séroconversion (10/23) est de 43 % (*versus* 8 %) et la MGT des anticorps est divisée par 2. Lorsque l'intervalle est de cinq mois, le pourcentage d'échec de séroconversion (7/48) est de 15 % (*versus* 2 %) et la MGT des

¹ Données non publiées.

² Cf. Tableau récapitulatif des niveaux de preuves scientifiques et des grades figurant en annexe de cet avis.

anticorps est divisée par 1,5. Les enfants revaccinés au moins six mois après la dernière dose d'Ig répondent bien à la vaccination et leur taux d'Ac rougeole post immunisation n'est pas différent de celui du groupe placebo.

A noter que les techniques de dosage d'Ac ne sont pas suffisamment sensibles en pré-vaccination pour détecter les Ac résiduels post-administration d'Ig : ainsi, dans le groupe vacciné après deux mois aucun n'avait d'anticorps rougeole détectable au moment de la vaccination alors que 10/15 n'ont pas répondu.

L'administration d'Ig n'empêche pas la séroconversion vis-à-vis de la rubéole, même avec un intervalle de deux mois. Par contre, la MGT des Ac est plus basse que dans le groupe placebo.

A partir de ces résultats observés avec une dose de 80mg/kg d'Ig et en tenant compte d'une demi vie des Ig d'environ un mois, les auteurs proposent de respecter un délai de 5 à 6 mois entre l'administration d'Ig et la vaccination ROR et que ce délai soit porté à 7-8 mois pour les doses de 200 à 400mg/kg et à 12-15 mois pour les fortes doses utilisées pour traiter les purpura thrombopéniques idiopathiques ou la maladie de Kawasaki. Les auteurs enfin, proposent que les enfants vaccinés dans des intervalles de temps inférieurs à ceux qu'ils recommandent bénéficient ou bien d'un contrôle des Ac vaccinaux ou bien reçoivent une dose supplémentaire de vaccin.

- Une étude réalisée en 2004 au Japon [7] (Niveau C) s'est attachée à déterminer le délai qui devait être respecté entre l'administration de très fortes doses d'immunoglobulines (4 à 6 g/kg) et la vaccination ROR pour les enfants atteints de maladie de Kawasaki qui n'auraient pas répondu à une cure de 2 g/kg. Les recommandations japonaises relatives au délai à respecter entre l'administration d'Ig à dose « normale » (1 à 2 g/kg) et la vaccination ROR sont déjà différentes des recommandations américaines : un délai de 6 à 7 mois est recommandé par les autorités de santé japonaise alors que ce délai est de 11 mois pour les américains. Cette étude s'est limitée à déterminer la décroissance au cours du temps des Ac rougeole mesurés par inhibition de l'hémagglutination et par ELISA chez des enfants ayant reçu 4 à 6 g/kg d'Ig. Cette étude montre que les Ac dosés par les deux techniques sont habituellement présents trois mois après la perfusion d'immunoglobulines, plus rarement après six mois et jamais après neuf mois. Les auteurs préconisent donc un délai de neuf mois entre l'administration d'immunoglobulines et la vaccination. Toutefois, cette étude est critiquable puisque Siber *et al.* ont clairement montré que des quantités résiduelles d'Ig non détectées par les techniques de mesure pouvaient inhiber la réponse vaccinale.

▪ Les recommandations des autres pays

Pays	Type d'immunoglobuline/Indication	Posologie	Intervalle (mois)
USA ¹	Ig prophylaxie rougeole		
	contact standard	0,25 ml/kg (40 mg/kg) IM	5
	contact chez immunodéprimé	0,50 ml/kg (80 mg/kg) IM	6
	Ig IV		
	thérapie de substitution pour les déficits immunitaires	300-400 mg/kg	8
	purpura thrombopénique idiopathique	400 mg/kg	8
	prophylaxie post-exposition varicelle	400 mg/kg	8
	purpura thrombopénique idiopathique	1000 mg/kg	10
maladie de Kawasaki	2 g/kg	11	
Canada ²	Ig		
		0,02-0,06 ml/kg	3
		0,25 ml/kg	5
		0,50 ml/kg	6
	Ig IV		
		160 mg/kg	7
		320 mg/kg	8
		640 mg/kg	9
	> 640-1280 mg/kg	10	
	> 1280-2000 mg/kg	11	
Australie ³	Ig prophylaxie rougeole		
	contact standard	0,2 ml/kg IM (max. 15mL)	5
	contact chez immunodéprimé	0,5 ml/kg IM (max. 15mL)	6
	Ig IV		
	purpura thrombopénique idiopathique	400 mg/kg	8
	purpura thrombopénique idiopathique	1000 mg/kg	10
	purpura thrombopénique idiopathique ou maladie de Kawasaki	1600-2000 mg/kg	11
thérapie de substitution pour les déficits immunitaires	300-400 mg/kg	9	
Japon ⁴	Ig IV		
maladie de Kawasaki	1 à 2 g/kg	6 à 7	
UK ⁵	Ig IV		
			3
Espagne ⁶	Ig IV		
			3
Italie ⁶	Ig		
		< 0,06 ml/kg	3
		0,25 ml/kg	5
		0,5 ml/kg	6
	Ig IV		
		160 mg/kg	7
		320 mg/kg	8
	640 mg/kg	9	
	> 1280 mg/kg	11	
Suède ⁶	Ig IV		
			3

Hongrie ⁶	Ig IV		
	maladie de Kawasaki	200-400 mg/kg 2 g/kg	3 à 11 12
Bulgarie ⁶	Ig		3
Portugal ⁶	Ig IV		3 à 12
Finlande ⁶	Ig IV		
		faible dose 200-400 mg/kg	3 8 à 11

1 MMWR, CDC, ACIP, 2006.

2 Agence de la Santé Publique du Canada, Guide canadien d'immunisation, 7ème édition, 2006.

3 The Australian Immunisation Handbook 9th edition, 2008.

4 Miura M, Katada Y, Ishihara J. Time interval of measles vaccination in patients with Kawasaki disease treated with additional intravenous immune globulin Eur J Paediatr 2004; 163: 25-9.

5 Immunisation against infectious disease, Department of Health, updated 2011.

6 Recommandations nationales.

- Les recommandations émises vis-à-vis des personnes qui auraient reçu la vaccination ROR dans un délai laissant craindre une moindre ou absence d'efficacité du vaccin. Deux options sont proposées :
 - dosage des anticorps rougeole afin de déterminer l'éventuelle nécessité d'une revaccination ;
 - revaccination d'emblée. Cette option semble préférable : en effet, il n'existe pas de corrélat reconnu de protection vis-à-vis de la rougeole. Les techniques de dosage des AC ne sont pas standardisées. Le dosage des anticorps poserait des problèmes d'interprétation et créerait des situations de confusion. Si le virus vaccinal de la rubéole semble moins sensible à l'inactivation par les AC résiduels on ne sait rien du virus vaccinal des oreillons et rien ne prouve qu'une personne ayant répondu à la valence rougeole a également répondu à la valence oreillons. Enfin, l'administration d'un vaccin vivant atténué à une personne déjà immunisée ne présente aucun danger, puisque dans cette circonstance le virus vaccinal serait inactivé par les anticorps du receveur.
 - A noter qu'il n'existe à notre connaissance aucune donnée relative à la période pendant laquelle le vaccin pourrait être inactivé par une administration d'Ig postérieure à la vaccination.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande :

- que le délai à respecter entre l'administration d'une dose de 200 mg à 400 mg/kg d'immunoglobulines en prophylaxie post-exposition de la rougeole et l'administration d'un vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons soit d'au moins 9 mois ;
- qu'une dose supplémentaire de vaccin contre la rougeole la rubéole et les oreillons soit proposée, sans sérologie préalable, aux personnes ayant reçu une dose d'immunoglobulines en prophylaxie post-exposition de la rougeole et ayant été vaccinées dans un délai inférieur à 9 mois. Ces personnes recevront donc au total trois doses de vaccin, les deuxième et troisième doses devant être espacées d'au moins un mois.

Concernant le vaccin contre la varicelle, le HCSP ne dispose pas à ce jour de données suffisantes pour pouvoir prendre position bien que l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) extrapole à ce vaccin les recommandations relatives au vaccin ROR.

De manière plus générale et concernant les délais habituels à respecter entre l'administration de produits sanguins et de vaccins vivants atténués, il est possible de se référer aux recommandations nord-américaines [8].

Références

[1] Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France 2005-2010.

Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_elimination_rougeole.pdf (consulté le 30/03/2012).

[2] 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 30/03/2012).

[3] PRIORIX®. Agence européenne des médicaments (EMA).

Disponible sur

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Priorix_30/WC500124199.pdf (consulté le 30/03/2012).

[4] MMRVaxPro®. Résumé des caractéristiques du produit.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000604/human_med_000907.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 30/03/12) (Résumé des caractéristiques du produit : cliquer sur «Product information »)

[5] Afssaps – HAS. Prophylaxie des sujets à risque * après exposition à un cas confirmé de rougeole. Août 2011.

Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/IG-AfssapsHAS_Aout2011.pdf (consulté le 30/03/2012).

[6] Siber GR, Werner BG, Halsey NA, & al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. J Pediatr 1993; 122: 204-11.

[7] Miura M, Katada Y, Ishihara J. Time interval of measles vaccination in patients with Kawasaki disease treated with additional intravenous immune globulin Eur J Paediatr 2004; 163: 25-9.

[8] General Recommendations on Immunization. MMWR 2006 ; 55 (RR-15) :1-56.

Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5515.pdf> (consulté le 12-04/12).

Le CTV a tenu séance le 12 avril 2012 : 12 membres qualifiés sur 16 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 12 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 16 avril 2012 : 7 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 7 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

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

Le 16 avril 2012

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

Annexe - Tableau récapitulatif des niveaux de preuve scientifique et des grades

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<p><u>Niveau 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés - Analyses de décision basée sur des études bien menées 	<p>A Preuve scientifique établie</p>
<p><u>Niveau 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte 	<p>B Présomption scientifique</p>
<p><u>Niveau 3</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études cas-témoin <p><u>Niveau 4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	<p>C Faible niveau de preuve scientifique</p>

Source : Afssaps