



Contents

349 Measles vaccines:
WHO position paper

Sommaire

349 Vaccins contre la rougeole:
note d'information de l'OMS

Measles vaccines: WHO position paper

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international impact on public health. These papers, which are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes, summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO, and since 2006 have been reviewed and endorsed by WHO's Strategic Advisory Group of Experts on immunization. The position papers are designed for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community, scientific media and the public.

This revised WHO position paper on measles vaccines replaces the corresponding paper published in the *Weekly Epidemiological Record* in March 2004. Footnotes provide a limited number of core references; their abstracts as well as a more comprehensive list of references may be found at <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

This position paper also provides links to 3 grading tables that assess the quality of the scientific evidence for a few key conclusions.

Background

Measles epidemiology

Measles virus is highly infectious and, in the prevaccination period, >90% of individuals were infected by the age of 10 years, the majority with symptoms. Measles occurs only in humans; measles virus is transmitted by aerosolized respiratory droplets and by direct contact. The incubation period is 10–14 days (range, 8–15 days) from exposure to onset of rash, and patients are contagious from about 4 days before eruption of the rash until 4 days after eruption. In tropical zones, most cases of measles occur during the dry season, whereas in temperate zones, incidence peaks during late winter and early spring. In 2001,

Vaccins contre la rougeole: note d'information de l'OMS

Conformément à son mandat, qui est de fournir des conseils aux États Membres sur les questions relatives aux politiques de santé, l'OMS publie une série de notes d'information régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies qui ont un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes d'information, qui portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle, résument les considérations générales essentielles sur les maladies et vaccins respectifs et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le cadre mondial. Ces notes ont été soumises à un certain nombre de spécialistes, à l'OMS et à l'extérieur et, depuis avril 2006, sont examinées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts de la vaccination de l'OMS. Elles sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, le milieu médical, les médias scientifiques et le grand public.

La présente note d'information sur les vaccins contre la rougeole actualise et remplace la note correspondante publiée précédemment dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* de mars 2004. Les notes de bas de page fournissent un certain nombre de références de base; le lecteur trouvera une liste plus complète de références, ainsi que des résumés dans <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

La note d'information donne également des liens avec 3 tableaux d'évaluation du degré de solidité des preuves scientifiques pour quelques conclusions essentielles.

Informations générales

Épidémiologie de la rougeole

Le virus de la rougeole est très contagieux et, avant l'ère de la vaccination, >90% des individus avaient été infectés avant l'âge de 10 ans. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'infections symptomatiques. La rougeole ne survient que chez l'homme; le virus se transmet par les gouttelettes respiratoires en suspension dans l'air et par contact direct. La période d'incubation est de 10 à 14 jours (étendue: 8-15 jours) entre l'exposition et l'apparition de l'exanthème et les patients sont contagieux environ 4 jours avant à 4 jours après l'éruption. Dans les régions tropicales, la plupart des cas surviennent pendant la saison sèche alors qu'en climat tempéré, on observe les pics d'incidence à la fin de l'hiver et au début du printemps.

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

8.2009
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

an estimated global total of >23 million disability-adjusted life years were lost as a result of measles.¹

Measles can be prevented readily by vaccination. In 2007, worldwide coverage of the first dose of measles vaccine reached 82%; between 2000 and 2007, the estimated number of deaths from measles dropped from 750 000 to 197 000.² However, measles remains an important cause of death and disability in countries with limited health infrastructure. In countries where vaccination has substantially reduced the incidence of measles, failure to maintain high coverage of childhood immunization in all districts has resulted in a resurgence of the disease.

The pathogen and the disease

Measles virus (genus *Morbillivirus*, family *Paramyxoviridae*) is an enveloped, single-stranded RNA virus that has globally retained its monotypic antigenic structure for decades. The genome encodes 8 proteins, including the haemagglutinin (H) and the fusion (F) proteins. The lifelong immunity that follows infection is attributed to neutralizing antibodies against the H protein.³ Sequencing of the measles virus genome has so far identified 23 different genotypes that can be used to track transmission.⁴

Towards the end of the incubation period, patients develop prodromal symptoms of high fever, cough, coryza and conjunctivitis. The typical maculopapular rash appears after another 3–4 days, often accompanied by a fever that peaks at 39–40 °C. At the onset of rash, bluish-white Koplik's spots, which are pathognomonic of measles, are seen in the oral mucosa. Patients normally improve by the third day after rash onset and are fully recovered 7–10 days after onset of disease.

The severity of measles varies widely, depending on a number of host and environmental factors. The risk of developing severe or fatal measles increases for those aged <5 years, living in overcrowded conditions, who are malnourished (especially with vitamin A deficiency), and those with immunological disorders, such as advanced HIV infection. In developing countries, case-fatality rates among young children may reach 5–10%.⁵ In industrialized countries, deaths from measles are rare, although severe forms of the disease and even death may occur in previously healthy individuals. Relatively common complications of measles include otitis media, laryngo-tracheobronchitis and pneumonia. In children, otitis media occurs in 5–15% of cases and pneumonia in 5–10%. In developing countries, persistent diarrhoea with protein-losing enteropathy may ensue, particularly in infants. Post-infectious measles encephalitis occurs in about 1/1000 cases, and subacute sclerosing panencephalitis, a slowly progressing infection of the central nervous system, occurs in about 1/10 000–100 000 cases.⁶

En 2001, on a estimé qu'au total dans le monde, plus de 23 millions années de vie ajustées sur l'incapacité ont été perdues à cause de la rougeole.¹

La vaccination permet d'éviter facilement la rougeole. En 2007, la couverture mondiale par la première dose vaccinale a atteint 82%; on estime qu'entre 2000 et 2007, le nombre des décès dus à la rougeole a chuté de 750 000 à 197 000.² Pourtant, cette maladie reste une cause importante de mortalité et d'incapacité dans des pays ayant des infrastructures sanitaires limitées. Dans les pays où la vaccination a permis d'obtenir une baisse substantielle de l'incidence de la rougeole, l'incapacité de maintenir une couverture élevée de la vaccination chez les enfants dans tous les districts a entraîné une recrudescence de la maladie.

L'agent pathogène et la maladie

Le virus de la rougeole (genre *Morbillivirus*, famille *Paramyxoviridés*) est un virus à ARN monocaténaire enveloppé qui, à l'échelle mondiale maintient depuis des décennies une structure antigénique d'un seul type. Le génome code 8 protéines, dont une hémagglutinine (H) et une protéine de fusion (F). L'infection confère une immunité définitive que l'on attribue aux anticorps neutralisants de l'hémagglutinine.³ Le séquençage du génome des virus rougeoleux a permis d'identifier jusqu'à présent 23 génotypes différents, dont on peut se servir pour suivre la transmission.⁴

Vers la fin de la période d'incubation, les patients développent des symptômes prodromiques, avec une forte fièvre, de la toux, une rhinite et une conjonctivite. L'exanthème maculo-papulaire typique apparaît 3 à 4 jours plus tard et s'accompagne souvent d'une fièvre pouvant atteindre 39 à 40° C. Lors de l'apparition de l'exanthème, on observe sur la muqueuse buccale des tâches blanchâtres (signe de Koplik), pathognomoniques de la rougeole. L'état des malades s'améliore normalement à partir du troisième jour suivant l'apparition de l'exanthème et guérissent complètement de 7 à 10 jours après le début de leur maladie.

La gravité de la rougeole peut varier énormément, en fonction de facteurs liés à l'hôte et à l'environnement. Le risque de contracter une rougeole sévère ou mortelle augmente pour les sujets de <5 ans et pour ceux qui vivent dans des conditions de promiscuité, qui souffrent de malnutrition (avec, en particulier, une carence en vitamine A), et qui ont des troubles immunologiques, notamment une infection à VIH à un stade avancé. Dans les pays en développement, les taux de létalité chez les jeunes enfants peuvent atteindre 5 à 10%.⁵ En revanche, dans les pays industrialisés, les décès par rougeole sont rares, même si des formes graves de la maladie et même la mort peuvent survenir chez des sujets auparavant en bonne santé. L'otite moyenne, la laryngo-trachéo-bronchite et la pneumonie sont des complications relativement courantes. Chez l'enfant, l'otite moyenne survient dans 5 à 15% des cas et la pneumonie dans 5 à 10% des cas. Dans les pays en développement, elle peut déclencher une diarrhée persistante avec entéropathie exsudative (perte de protéines), notamment chez le nourrisson. Des encéphalites post-infectieuses surviennent dans environ 1 cas/1000, et la pan-encéphalite sclérosante subaiguë, infection du système nerveux centrale d'évolution lente, dans 1 cas/10 000–100 000.⁶

¹ Brenzel L et al. Disease control priorities in developing countries. In: Cairns KL et al, eds. *Vaccine-preventable diseases*. Washington, DC, The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2006:389–411. (Also available from <http://files.dcp2.org/pdf/expressbooks/vaccine.pdf>).

² See No. 49, 2008, pp. 441–448.

³ de Swart RL, Yuksel S, Osterhaus AD. Relative contributions of measles virus hemagglutinin- and fusion protein-specific serum antibodies to virus neutralization. *Journal of Virology*, 2005, 79:11547–115451.

⁴ Rota PA, Featherstone DA, Bellini WJ. Molecular epidemiology of measles virus. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2009, 330:129–150.

⁵ Wolfson LJ et al. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *International Journal of Epidemiology*, 2009, 38:192–205.

⁶ Campbell H et al. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *International Journal of Epidemiology*, 2007, 36:1334–1348.

¹ Brenzel L et al. Disease control priorities in developing countries. In: Cairns KL et al, eds. *Vaccine-preventable diseases*. Washington, DC, Banque internationale pour la Reconstruction et le Développement/ Banque mondiale, 2006:389–411. (Disponible sur: <http://files.dcp2.org/pdf/expressbooks/vaccine.pdf>).

² Voir N° 49, 2008, pp. 441–448.

³ de Swart RL, Yuksel S, Osterhaus AD. Relative contributions of measles virus hemagglutinin- and fusion protein-specific serum antibodies to virus neutralization. *Journal of Virology*, 2005, 79:11547–115451.

⁴ Rota PA, Featherstone DA, Bellini WJ. Molecular epidemiology of measles virus. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2009, 330:129–150.

⁵ Wolfson LJ et al. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *International Journal of Epidemiology*, 2009, 38:192–205.

⁶ Campbell H et al. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *International Journal of Epidemiology*, 2007, 36:1334–1348.

Measles and vitamin A

Vitamin A deficiency contributes to delayed recovery and to the high rate of post-measles complications. In addition, measles infection may precipitate acute vitamin A deficiency and xerophthalmia. As a result, measles accounts for a large proportion of preventable childhood blindness, particularly in Africa.

The beneficial impact of 2 doses of vitamin A during treatment of measles is well established.⁷ WHO's current policy⁸ advocates administering vitamin A to all acute cases. A high dose of vitamin A is given immediately on diagnosis and repeated the next day. The recommended age-specific daily doses are 50 000 IU for infants aged <6 months, 100 000 IU for infants aged 6–11 months, and 200 000 IU for children aged ≥12 months. If the child has clinical signs of vitamin A deficiency (such as Bitot's spots), a third dose should be given 4–6 weeks later. Even in countries where measles is not usually severe, vitamin A should be given to all cases of severe measles.

Protective immunity following measles⁹

Whereas the presence of circulating, neutralizing antibody against the H antigen is sufficient to prevent infection with measles virus, cell-mediated immunity is required to clear virus once infection has occurred. The long-lasting, possibly lifelong, immunological memory of measles virus following natural infection includes both continued production of measles virus-specific antibodies and the circulation of measles virus-specific CD4+ and CD8+ T lymphocytes. Although the levels of anti-measles-virus antibodies may diminish over time, the ability to rapidly mount secondary humoral and cellular immune responses is important in providing protection from infection. Depending upon the titre of passively acquired maternal antibodies, infants are usually protected against measles for 6–9 months. A large infectious dose may occasionally overcome the protection afforded by maternal antibodies, and measles has also been observed in neonates whose mothers escaped natural infection and had never been vaccinated against measles.

Measles vaccines

A number of live, attenuated measles vaccines are available, either as monovalent vaccine or as measles-containing vaccine (MCV) in combination with rubella, mumps or varicella vaccines, or some combination of these. When using the combined measles–rubella vaccine, measles–mumps–rubella (MMR) vaccine, or measles–mumps–rubella–varicella (MMRV) vaccine, the protective immune responses to each individual vaccine antigen as well as vaccine-associated adverse events remain largely unchanged (see below).

Vaccine strains and characteristics

Most live, attenuated measles vaccines originate from the Edmonston strain of measles virus, isolated by Enders and Peebles in 1954. Well known vaccine strains derived from the original Edmonston isolate include the Schwarz, the Edmonston–Zagreb, the AIK-C and the Moraten strains, all in use since the 1960s. Nucleotide sequence analysis of selected genes has shown minimal (<0.6%) differences among these strains.¹⁰ Non-Edmonston strains, such as CAM-70, TD-97, Leningrad-16

⁷ Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (4):CD001479.

⁸ *Response to measles outbreaks in measles mortality reduction settings*. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/IVB/09.03). (Also available from http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_09.03/en/index.html).

⁹ *Module 7: measles update 2009*. Geneva, World Health Organization, 2009 (The Immunological basis for immunization series). (Also available from <http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241597555/en/index.html>).

¹⁰ Parks CL et al. Comparison of predicted amino acid sequences of MV strains in the Edmonston vaccine lineage. *Journal of Virology*, 2001, 75:910–920.

Rougeole et vitamine A

La carence en vitamine A tend à retarder la guérison et à augmenter la fréquence des complications. De plus, la rougeole peut déclencher une carence aiguë en vitamine A et la xérophtalmie. Par conséquent, elle est à l'origine d'une grande proportion des cas de cécité évitable chez l'enfant, notamment en Afrique.

On connaît bien les effets bénéfiques de l'administration de 2 doses de vitamine A pour le traitement de la rougeole.⁷ La politique actuelle de l'OMS⁸ consiste à préconiser l'administration de vitamine A à haute dose à tous les cas aigus: une première dose immédiatement au diagnostic et une seconde le lendemain. La posologie recommandée en fonction de l'âge est de 50 000 UI/dose pour les nourrissons âgés de <6 mois, 100 000 UI/dose entre 6 et 11 mois, et 200 000 UI/dose à partir de 12 mois. Si l'enfant présente des signes cliniques de carence (comme des tâches de Bitot), une troisième dose doit être administrée 4 à 6 semaines plus tard. Même dans les pays où la rougeole n'est pas grave en général, la vitamine A devrait être administrée à tous les cas sévères.

Immunité protectrice après la rougeole⁹

Alors que la présence dans la circulation d'anticorps neutralisant l'antigène H est suffisante pour éviter l'infection par le virus rougeoleux, l'immunité à médiation cellulaire doit intervenir pour éliminer le virus, une fois que l'infection s'est déclarée. La mémoire immunologique de longue durée, peut-être pour la vie entière, qui suit l'infection naturelle comporte à la fois la production continue d'anticorps spécifiques du virus et la circulation de lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques. Bien que le titre des anticorps anti-virus rougeoleux puisse diminuer dans le temps, la capacité de produire rapidement une réponse immunitaire secondaire à médiation humorale et cellulaire est importante pour assurer la protection contre l'infection. En fonction du titre d'anticorps maternels acquis passivement, les nourrissons sont en général protégés jusqu'à l'âge de 6 à 9 mois. Une dose infectieuse importante peut occasionnellement submerger la protection conférée par les anticorps maternels et l'on a aussi observé des cas de rougeole chez des nouveau-nés, dont les mères n'avaient jamais contracté l'infection naturelle et n'avaient jamais été vaccinées.

Vaccins contre la rougeole

On dispose d'un certain nombre de vaccins vivants atténués, soit sous une forme monovalente, soit associés aux vaccins contre la rubéole, les oreillons ou la varicelle, seuls ou en association. On parle alors de vaccins à valence rougeole (MCV). Lorsqu'on utilise le vaccin associant la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), ou le vaccin associant la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (RORV), la réponse immunitaire protectrice à chacun des antigènes, de même que les manifestations postvaccinales indésirables, restent en grande partie inchangées (voir ci-dessous).

Souches vaccinales et caractéristiques

La plupart des vaccins vivants atténués proviennent de la souche Edmonston du virus rougeoleux, isolée en 1954 par Enders et Peebles. Les souches vaccinales bien connues qui en dérivent sont les souches Schwarz, Edmonston–Zagreb, AIK-C et Moraten, toutes utilisées depuis les années 1960. L'analyse des séquences nucléotidiques de certains gènes sélectionnés a révélé des différences minimales (<0,6%) entre ces souches.¹⁰ Les souches «non-Edmonston», comme CAM-70, TD-97, Leningrad-16 et Shanghai-191, tendent à avoir des

⁷ Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (4):CD001479.

⁸ *Response to measles outbreaks in measles mortality reduction settings*. Genève, OMS, 2009 (WHO/IVB/09.03). (Disponible sur: http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_09.03/en/index.html).

⁹ *Module 7: measles update 2009*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (The Immunological basis for immunization series). (Disponible sur: <http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241597555/en/index.html>).

¹⁰ Parks CL et al. Comparison of predicted amino acid sequences of MV strains in the Edmonston vaccine lineage. *Journal of Virology*, 2001, 75:910–920.

and Shanghai-191, tend to show more sequence divergence. Because there are no clinically significant differences among these attenuated vaccines in terms of effectiveness and adverse reactions, in this article they are collectively referred to as "the measles vaccine", whether used as a single antigen or in MCV combinations. Measles vaccine protects equally well against all wild measles virus genotypes.

Internationally available measles vaccines are safe, effective and may be used interchangeably within immunization programmes. Person-to-person transmission of measles vaccine strains has never been documented.

Before use, the lyophilized vaccine is reconstituted with sterile diluent. Each dose of 0.5 ml contains ≥ 1000 viral infective units of the vaccine strain; this is also true when it is presented as an MCV combination. Measles vaccine may also contain sorbitol and hydrolysed gelatin as stabilizers, as well as a small amount of neomycin, but it does not contain thiomersal. In general, it is recommended that freeze-dried vaccine be stored in a refrigerated condition, but it may also be stored between -70°C and -20°C for long-term preservation of viral potency. The diluent must not be frozen but should be cooled before reconstitution. Reconstituted measles vaccine loses about 50% of its potency after 1 hour at 20°C ; it loses almost all potency after 1 hour at 37°C . The vaccine is also sensitive to sunlight, hence it is kept in coloured glass vials. After reconstitution, the vaccine must be stored in the dark at $2-8^{\circ}\text{C}$ and used within 6 hours. Measles vaccine is generally injected subcutaneously, but it is also effective when administered intramuscularly.

Immune responses to MCV⁹

Measles vaccine induces both humoral and cellular immune responses comparable to those following natural infection, although antibody titres are usually lower. Also, lower average concentrations of maternal antibodies are found in infants born to vaccinated mothers when compared with naturally infected mothers. Following vaccination, transient measles-specific immunoglobulin (Ig) M antibodies appear in the blood and IgA antibodies appear in mucosal secretions; IgG antibodies persist in the blood for years. Vaccination also induces measles virus-specific CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes.

Antibodies to H protein and F protein contribute to virus neutralization and are the best correlates of protection against measles infection. The presence of neutralizing antibodies, commonly demonstrated by the plaque reduction neutralization assay, is considered the most reliable correlate of protection (protective level, >120 mIU/ml). In many laboratories, however, immunity assessments are based on the results of enzyme-linked immunosorbent assays.

Like wild-strain measles virus, measles-vaccine virus exerts both a stimulating and a suppressing effect on cell-mediated immune responses. However, this suppression after vaccination lasts for only a few weeks and is considered harmless.¹¹

Vaccinating infants before or at the age of 6 months often fails to induce seroconversion due to the immaturity of the immune system as well as the presence of neutralizing maternal antibodies.¹² Based on the results of a large number of studies from all over the world, the median proportion of infants vaccinated aged 8–9 months who seroconverted after

divergences plus marquées dans leurs séquences. Comme, du point de vue clinique, on n'observe aucune différence sensible entre ces vaccins atténués au niveau de leur efficacité et des réactions indésirables, nous allons nous y référer dans le présent article sous le terme générique de «vaccin antirougeoleux», qu'ils soient utilisés seuls ou dans des associations. Le vaccin assure une protection aussi bonne contre tous les génotypes du virus rougeoleux sauvage.

Les vaccins disponibles sur le marché international sont sûrs, efficaces et interchangeables dans les programmes de vaccination. On n'a jamais apporté la preuve d'une transmission interhumaine des souches vaccinales.

Avant utilisation, le vaccin lyophilisé est reconstitué avec un diluant stérile. Chaque dose de 0,5 ml contient ≥ 1000 unités virales infectantes de la souche vaccinale; ce qui est également le cas dans les associations contenant le vaccin antirougeoleux (MCV). Les vaccins antirougeoleux peuvent également contenir du sorbitol et de la gélatine hydrolysée comme des produits stabilisants, ainsi qu'une petite quantité de néomycine, mais pas de thiomersal. En général, il est recommandé de conserver le vaccin lyophilisé au réfrigérateur, mais on peut également le conserver entre -70°C et -20°C pour préserver son activité virale à plus long terme. Le diluant ne doit pas être congelé, mais refroidit avant reconstitution. Une fois reconstitué, le vaccin perd en 1 heure à 20°C environ 50% de son activité et, à 37°C , quasiment la totalité de son activité. Il est également sensible à la lumière du soleil, raison pour laquelle il doit être conservé dans des flacons en verre teinté. Après reconstitution, il faut le garder à l'obscurité entre 2 et 8°C et l'utiliser dans les 6 heures. On injecte en général ce vaccin par voie sous-cutanée, mais il est également efficace par voie intramusculaire.

Réponses immunitaires aux vaccins antirougeoleux⁹

Le vaccin antirougeoleux induit une réponse immunitaire à médiation à la fois humorale et cellulaire, comme celle qui suit l'infection naturelle, bien que les titres en anticorps soient en général plus faibles. On observe également en moyenne des titres plus faibles d'anticorps maternels chez les enfants nés de mères vaccinées, par rapport aux mères qui ont eu la rougeole naturelle. Après la vaccination, des immunoglobulines (Ig)M spécifiques de la rougeole apparaissent provisoirement dans le sang et des IgA dans les sécrétions muqueuses; les anticorps IgG persistent dans le sang pendant plusieurs années. La vaccination induit aussi la production de lymphocytes T CD4⁺ et T CD8⁺ spécifiques du virus.

Les anticorps contre les protéines H et F contribuent à la neutralisation du virus et sont les meilleurs indicateurs de la protection contre l'infection rougeoleuse. On considère que la présence d'anticorps neutralisants, le plus souvent mis en évidence par l'essai de neutralisation sur plaque, est le corrélat le plus fiable de la protection (titre protecteur >120 mUI/ml). Dans de nombreux laboratoires cependant, les évaluations immunologiques se fondent sur les résultats de titrages immuno-enzymatiques (ELISA).

Comme les souches sauvages, les virus du vaccin antirougeoleux exercent à la fois un effet stimulant et suppresseur sur les réponses immunitaires à médiation cellulaire. Néanmoins, cette suppression après la vaccination ne dure que quelques semaines et on considère qu'elle est inoffensive.¹¹

Souvent, la vaccination des nourrissons avant l'âge de 6 mois n'induit pas de séroconversion en raison de l'immaturité du système immunitaire et de la présence des anticorps maternels.¹² Sur la base des résultats d'un grand nombre d'études dans le monde entier, la proportion médiane de nourrissons vaccinés âgés de 8 à 9 mois qui font une séroconversion après l'administration d'une dose vaccinale

¹¹ Stowe J et al. No evidence of an increase of bacterial and viral infections following Measles, Mumps and Rubella vaccine. *Vaccine*, 2009, 27:1422–1425.

¹² Caceres VM, Strebel PM, Sutter RW. Factors determining prevalence of maternal antibody to MV throughout infancy: a review. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 31:110–119.

¹¹ Stowe J et al. No evidence of an increase of bacterial and viral infections following Measles, Mumps and Rubella vaccine. *Vaccine*, 2009, 27:1422–1425.

¹² Caceres VM, Strebel PM, Sutter RW. Factors determining prevalence of maternal antibody to MV throughout infancy: a review. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 31:110–119.

receiving 1 dose of measles vaccine was 89.6% (interquartile range, 82–95%); the median proportion of infants vaccinated aged 11–12 months who seroconverted was 99% (interquartile range, 93–100%). The development of a high avidity antibody response is critical to the development of protective immunity to measles virus. Antibody avidity to measles virus is generally lower in children vaccinated at age 6 months or 9 months compared with the avidity obtained in children vaccinated at age 12 months.

Studies on revaccination in children who failed to respond to their first dose of measles vaccine show that almost all develop immunity after their second dose (median proportion, 97%; interquartile range, 87–100%).⁹ In people with pre-existing antibodies, revaccination may not result in sufficient viral replication to boost antibody concentrations. Although vaccine-induced antibody concentrations decline over time and may become undetectable, immunological memory persists and, following exposure to measles virus, most people who have been vaccinated produce a protective immune response.

Vaccine effectiveness and duration of protection

The worldwide impact of mass immunization on the incidence of measles has been well documented,¹³ and numerous field studies testify to the effectiveness of MCV. The proven benefit of the vaccine makes it unethical to withhold vaccination in control groups, so randomized controlled trials in this field are scarce.¹⁴

Following vaccination, the long-term persistence of neutralizing measles antibodies (26–33 years) and long-lasting protection against measles have been demonstrated by several investigators. However, it is not definitively known whether a single dose of measles vaccine, without natural boosting by recurrent measles exposure, will result in lifelong protection. Studies using IgG avidity measurements to separate primary vaccination failures from secondary vaccination failures suggest that secondary failures may occur at least occasionally.^{15, 16} On the other hand, a number of studies of measles outbreaks in teaching institutions, as well as studies from countries or isolated islands with resurgent outbreaks, have failed to identify declining immunity as an important risk factor.¹⁷

Delivery strategies

Measles vaccination policy and delivery strategies vary considerably among countries. In the early years of the Expanded Programme on Immunization, the recommendation was to administer only 1 dose of MCV. However, since primary vaccination failure occurs in up to 10–15% of infants vaccinated at age 9 months, this strategy has proven insufficient to prevent measles outbreaks.

a été de 89,6% (intervalle interquartile, 82–95%); de 11 à 12 mois, la proportion de séroconversions a été de 99% (intervalle interquartile, 93–100%). Le développement d'une réponse par apparition d'anticorps à avidité élevée est essentiel pour l'instauration d'une immunité protectrice contre le virus de la rougeole. L'avidité des anticorps pour le virus rougeoleux est en général plus faible chez l'enfant vacciné entre 6 et 9 mois par rapport à celle obtenue chez les enfants à 12 mois.

Les études sur la revaccination des enfants qui n'ont pas réagi à la première dose du vaccin antirougeoleux montrent que presque tous ont développé une immunité à la suite de la seconde dose (proportion médiane, 97%; intervalle interquartile, 87–100%).⁹ Chez les sujets ayant des anticorps préexistants, la revaccination pourrait ne pas donner une réplication virale suffisante pour stimuler les concentrations en anticorps. Bien que les titres en anticorps induits par la vaccination baissent avec le temps et peuvent devenir indétectables, la mémoire immunologique persiste et, après une exposition au virus de la rougeole, la plupart des personnes qui ont été vaccinées produisent une réponse immunitaire protectrice.

Efficacité du vaccin et durée de la protection

On a bien établi l'impact mondial de la vaccination de masse sur l'incidence de la rougeole¹³ et de nombreuses études sur le terrain attestent de l'efficacité des vaccins antirougeoleux. Les avantages avérés de ces vaccins font qu'il est contraire à l'éthique de priver des groupes témoins de cette vaccination, de sorte que les essais contrôlés randomisés sont rares dans ce domaine.¹⁴

Plusieurs chercheurs ont mis en évidence la persistance des anticorps antirougeoleux sur le long terme (26–33 ans) et la protection de longue durée conférée par la vaccination. En revanche, on ne sait pas avec certitude si une dose unique du vaccin, sans rappel naturel par des expositions récurrentes à la rougeole, assure une protection définitive tout au long de la vie. Les études reposant sur les mesures de l'avidité des IgG pour faire la distinction entre les échecs de la vaccination primaire et ceux de la vaccination secondaire semblent indiquer que des échecs secondaires puissent se produire au moins occasionnellement.^{15, 16} D'un autre côté, un certain nombre d'études sur des flambées de rougeole dans des établissements d'enseignement, ainsi que des études portant sur des pays ou des îles isolées connaissant des flambées récurrentes, n'ont pas réussi à définir la baisse de l'immunité comme un facteur de risque important.¹⁷

Stratégies d'administration

Les politiques de vaccination contre la rougeole et les stratégies d'administration varient beaucoup d'un pays à l'autre. Dans les premières années du Programme élargi de Vaccination, il était recommandé d'administrer une seule dose de vaccin antirougeoleux. Mais, comme la vaccination primaire échoue dans une proportion pouvant atteindre 10 à 15% des nourrissons âgés de 9 mois, cette stratégie s'est avérée inefficace pour la prévention des flambées de rougeole.

¹³ Strebel PM et al. Measles vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008: 352–398.

¹⁴ Grading table I (effectiveness) with key references: compared with no vaccination, measles vaccination is more effective at reducing the incidence of measles infection (Moderate level of scientific evidence). Available from http://www.who.int/immunization/measles_grad_effectiveness_safety.pdf

¹⁵ Paunio M et al. IgG avidity to distinguish secondary from primary measles vaccination failures: prospects for a more effective global measles elimination strategy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2003, 4:1215–1225.

¹⁶ Pannuti CS et al. Identification of primary and secondary measles vaccine failures by measurement of immunoglobulin G avidity in measles cases during the 1997 São Paulo epidemic. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2004, 11:119–122.

¹⁷ Grading table II with key reference: the protective immunity against clinical measles does not seem to be substantially decreased with increasing time following immunization (low level of scientific evidence). Available from http://www.who.int/immunization/measles_grad_duration.pdf

¹³ Strebel PM et al. Measles vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008: 352–398.

¹⁴ Tableau I (efficacité) avec références clé: par rapport à l'absence de vaccination, la vaccination antirougeoleuse est plus efficace pour réduire l'incidence de la rougeole (degré modéré des preuves scientifiques). Disponible sur http://www.who.int/immunization/measles_grad_effectiveness_safety.pdf

¹⁵ Paunio M et al. IgG avidity to distinguish secondary from primary measles vaccination failures: prospects for a more effective global measles elimination strategy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2003, 4:1215–1225.

¹⁶ Pannuti CS et al. Identification of primary and secondary measles vaccine failures by measurement of immunoglobulin G avidity in measles cases during the 1997 São Paulo epidemic. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2004, 11:119–122.

¹⁷ Tableau II avec des références clés: l'immunité contre la rougeole clinique ne semble pas diminuer sensiblement avec l'augmentation du temps écoulé depuis la vaccination. (Faible degré des preuves scientifiques). Disponible sur http://www.who.int/immunization/measles_grad_duration.pdf

As of 2008, a delivery strategy to offer 2 doses of measles vaccine is used by 192 of 193 Member States: a total of 132 countries use a routine 2-dose schedule; 49 of these also conduct regular, nationwide campaigns, often referred to as supplementary immunization activities (SIAs);¹⁸ 39 have conducted a 1-time catch-up campaign; and 44 rely only on the delivery of 2 routine doses. A total of 60 countries use a routine first dose plus regular SIAs.

The timing of and delivery strategies for the first dose of MCV (MCV1) and the second dose (MCV2) varies across countries and regions but, in general, countries with long-standing immunization programmes offer both doses at later ages and rely on routine services for delivery. Countries with a weaker health infrastructure use SIAs to deliver MCV2 because these activities are specifically targeted towards reaching children outside the health system. The diversity in measles immunization schedules results from differences among countries in rates of endemic measles transmission, the goals for measles control (such as mortality reduction versus the elimination of measles), the health-service infrastructure, as well as in the ability of programmes to access children at different ages.

Earlier evidence suggested that SIAs initiated to interrupt transmission of the virus may not have had a substantial impact on the course of outbreaks.¹⁹ However, recent studies²⁰ have shown that, in some areas, immunization initiated in response to outbreaks was associated with reduced morbidity and spread, particularly if immunization was started early, covered a wide age range and achieved high coverage. Revised WHO guidelines on responding to outbreaks are available.⁸

Equal protection against measles is achieved when measles vaccine is used alone or in combined products, such as measles-rubella vaccine or MMR. Immunogenicity and reactivity of the individual components are similar when MCVs are administered as combined products or simultaneously at different anatomical sites with other vaccines, such as diphtheria toxoid, tetanus toxoid, pertussis vaccine, *Haemophilus influenzae* type b vaccine, poliovirus vaccines (oral poliovirus vaccine [OPV] or inactivated poliovirus vaccine), varicella vaccine, hepatitis B vaccine, or heptavalent pneumococcal vaccine.^{21, 22} Similarly, available data suggest that vaccines against measles and yellow fever or Japanese encephalitis may be administered at the same time at different sites.²³ However, as a modest reduction of the immune response to measles vaccine has been observed, further investigation on the possible impact of co-administration of Japanese encephalitis vaccine on measles vaccine effec-

En 2008, 192 États Membres sur 193 appliquaient une stratégie d'administration de 2 doses vaccinales: 132 utilisaient un calendrier de vaccination systématique prévoyant les 2 doses, 49 d'entre eux organisant régulièrement des campagnes nationales de vaccination, appelées couramment activités de vaccination supplémentaires (AVS);¹⁸ 39 ont organisé une campagne unique de rattrapage; 44 ne comptaient que sur l'administration systématique de 2 doses. Au total, 60 pays administraient la première dose en routine et organisaient en plus régulièrement des AVS.

Le calendrier et la stratégie d'administration de la première dose et de la seconde dose de vaccin antirougeoleux varient d'un pays et d'une région à l'autre mais, en général, les pays disposant depuis longtemps de programmes de vaccination, proposent les 2 doses à un âge plus tardif et s'appuient sur les services de vaccination systématique. Lorsque les infrastructures de santé sont moins solides, les pays ont recours aux AVS pour l'administration de la seconde dose, parce que ces activités ciblent spécifiquement les enfants en dehors du système de santé. La diversité des calendriers de la vaccination antirougeoleuse provient des différences entre les pays au niveau des taux de transmission de la rougeole endémique, des buts de la lutte contre cette maladie (par exemple diminution de la mortalité ou élimination de la rougeole), des infrastructures des services de santé, ainsi que de la capacité des programmes de voir les enfants à des âges différents.

Selon des indications antérieures, les AVS organisées pour interrompre la transmission du virus pourraient ne pas avoir d'effet sensible sur l'évolution des flambées.¹⁹ Toutefois, des études récentes²⁰ ont montré que, dans certaines régions, les vaccinations entreprises à la suite de flambées se sont associées à une réduction de la morbidité et de la propagation, en particulier si les vaccinations ont commencé rapidement, ont couvert une tranche d'âge étendue et ont eu une couverture élevée. La révision des lignes directrices de l'OMS pour la réponse aux flambées est disponible.⁸

Que le vaccin antirougeoleux soit administré seul ou en association, avec la rubéole ou avec les oreillons et la rubéole (ROR) par exemple, on obtient une protection équivalente. L'immunogénicité et la réactogénicité des éléments individuels sont les mêmes que les vaccins antirougeoleux soient administrés seuls, en association ou que l'on administre simultanément sur plusieurs sites anatomiques plusieurs autres vaccins, comme l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique, le vaccin contre la coqueluche, le vaccin anti-*Haemophilus influenzae* type b, les vaccins contre la poliomyélite (vaccin antipoliomyélique buccal [VPO] ou vaccin inactivé), contre la varicelle, l'hépatite B ou le vaccin heptavalent anti-pneumocoque.^{21, 22} De même, les informations disponibles suggèrent que les vaccins contre la rougeole, la fièvre jaune et l'encéphalite japonaise soient administrés simultanément sur des sites différents.²³ Toutefois, vu qu'on a observé une légère diminution de la réponse immunitaire au vaccin antirougeoleux, une enquête plus poussée sur l'impact possible d'une co-administration du vaccin contre l'encéphalite japonaise sur l'efficacité du vaccin contre la rougeole

¹⁸ The primary purpose of SIAs is to reach children who have been missed by routine services. In general, there are 2 approaches. An initial, nationwide catch-up SIA targets all children aged 9 months to 14 years; its goal is to eliminate susceptibility to measles in the general population. Periodic follow-up SIAs then target all children born since the last SIA. Follow-up SIAs are conducted nationwide every 2–4 years and target children aged 9–59 months; their goal is to eliminate any measles susceptibility that has developed in recent birth cohorts.

¹⁹ WHO guidelines for epidemic preparedness and responses to measles outbreaks. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/CDS/CSR/ISR/99.1).

²⁰ Grais RF et al. Exploring the time to intervene with a reactive mass vaccination campaign in measles epidemics. *Epidemiology and Infection*, 2006, 134:1–5.

²¹ Zepp F et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in healthy children aged 12–23 months. *European Journal of Pediatrics*, 2007, 166:857–864.

²² Black SB et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and *Haemophilus influenzae* type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:306–311.

²³ Gatchalian S et al. Comparison of the immunogenicity and safety of measles vaccine administered alone or with live, attenuated Japanese encephalitis SA 14-14-2 vaccine in Philippine infants. *Vaccine*, 2008, 26:2234–2241.

¹⁸ Les AVS ont pour but principal de vacciner les enfants qui n'ont pas bénéficié de la vaccination systématique. On applique en général 2 méthodes. Une AVS initiale nationale de rattrapage vise à vacciner tous les enfants de 9 mois à 14 ans et elle a pour but d'éliminer la sensibilité à la rougeole dans l'ensemble de la population. Des AVS régulières de suivi ciblent ensuite tous les enfants nés depuis la dernière AVS. Elles sont organisées à l'échelon national tous les 2 à 4 ans et visent les enfants âgés de 9 à 59 mois, leur but étant alors d'éliminer la sensibilité à la rougeole apparue dans les dernières cohortes de naissances.

¹⁹ WHO guidelines for epidemic preparedness and responses to measles outbreaks. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (WHO/CDS/CSR/ISR/99.1).

²⁰ Grais RF et al. Exploring the time to intervene with a reactive mass vaccination campaign in measles epidemics. *Epidemiology and Infection*, 2006, 134:1–5.

²¹ Zepp F et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in healthy children aged 12–23 months. *European Journal of Pediatrics*, 2007, 166:857–864.

²² Black SB et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and *Haemophilus influenzae* type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:306–311.

²³ Gatchalian S et al. Comparison of the immunogenicity and safety of measles vaccine administered alone or with live, attenuated Japanese encephalitis SA 14-14-2 vaccine in Philippine infants. *Vaccine*, 2008, 26:2234–2241.

tiveness is encouraged.²⁴ As a general rule, live vaccines should be given either simultaneously or at intervals of 4 weeks. An exception to this rule is OPV, which can be given at any time before or after measles vaccination without interference in the response to either vaccine.

Measles vaccination and HIV

A systematic review and meta-analysis of the safety and immunogenicity of measles vaccine in HIV-infected children was recently commissioned by WHO's Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS).²⁵ The analysis did not show an increased risk of serious adverse events among HIV-positive children when compared with uninfected children. Serological assessment of measles antibody titres after vaccination showed that measles vaccination at age 6 months resulted in similar levels of protection in HIV-infected children and in children who had not been exposed to HIV (combined relative risk [RR] 1.05; 95% confidence interval [CI], 0.83–1.34; heterogeneity I^2 , 65.7%; $P=0.054$).²⁶ By age 9 months, fewer HIV-infected children (with or without clinical signs of AIDS) responded to measles vaccine than did children who had not been exposed to HIV (combined RR, 0.79; 95% CI, 0.61–1.02; heterogeneity I^2 , 81.5%; $P=0.005$). Two studies suggested that the antibody response in HIV-infected children waned faster than in children who were not infected. There were scant data about the effects of highly active antiretroviral therapy (known as HAART) on responses to measles vaccination and limited possibilities to compare vaccinated children to unvaccinated HIV-infected children. Data on clinical effectiveness were also scarce. Based on this review, GACVS found no evidence to support changes to WHO's recommendations to immunize asymptomatic HIV-infected children.^{27, 28}

Adverse reactions

Adverse reactions following measles vaccination are generally mild and transient.^{29, 30} Slight pain and tenderness at the site of injection may occur within 24 hours; this is sometimes followed by a mild fever and local adenopathy. About 7–12 days after vaccination, up to 5% may experience fever of at least 39.4 °C for 1–2 days. The fever occasionally induces febrile seizures (in about 1/3000 people). A transient rash occurs in about 2%; thrombocytopenic purpura occurs in approximately 1/30 000 people who are vaccinated.^{31, 32} Adverse events, with the exception of anaphylactic reactions, are less likely to occur after receipt of MCV2.

Allergic reactions to vaccine components, including neomycin and the stabilizers gelatin or sorbitol, may follow vaccination. Anaphylactic reactions are rare, occurring in 1/100 000 doses of vaccine administered.³³

²⁴ See No. 4, 2008, pp. 37–44.

²⁵ See No. 32, 2009, pp. 325–332.

²⁶ The heterogeneity I^2 value is defined as the proportion of the total variation in estimated risk ratios due to between-trial heterogeneity rather than to chance.

²⁷ See No. 14, 2004, pp. 129–144.

²⁸ Grading table III with key reference: measles immunization is not associated with an increased risk of serious adverse events but may be less immunogenic in HIV-infected as compared to non-HIV infected children (very low level of scientific evidence) Available from http://www.who.int/immunization/measles_grad_HIV.pdf

²⁹ Demicheli V et al. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005 (4): CD004407.

³⁰ Elliman D et al. Measles, mumps and rubella: prevention. In: *Clinical Evidence*. London, United Kingdom, BMJ Publishing, 2007 (http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/chd/0316/0316_11.jsp).

³¹ Duclos P, Ward BJ. Measles vaccines: a review of adverse events. *Drug Safety*, 1998, 19:435–454.

³² Beeler J, Varricchio F, Wise R. Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990 to 1994). *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1996, 15:88–90.

³³ Salisbury DM, Campbell H, Edwards B. Measles rubella immunisation campaign in England – one year on. London: Department of Health, 1995.

est recommandée.²⁴ En règle générale, il convient d'administrer les vaccins vivants soit simultanément, soit à 4 semaines d'intervalle. Le VPO est une exception à cette règle et on peut l'administrer à n'importe quel moment avant ou après la vaccination antirougeoleuse sans qu'il y ait d'interférences dans les réponses à ces 2 vaccins.

VIH et vaccination contre la rougeole

Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) a récemment demandé un examen systématique et une méta-analyse de l'innocuité et de l'immunogénicité du vaccin antirougeoleux chez l'enfant infecté par le VIH.²⁵ L'analyse n'a pas mis en évidence de risque accru d'événements indésirables graves chez les enfants séropositifs pour le VIH par rapport aux autres. Le titrage des anticorps sériques après la vaccination a montré que la vaccination antirougeoleuse à l'âge de 6 mois permettait d'obtenir un niveau de protection identique chez l'enfant infecté par le VIH et celui qui n'avait pas été exposé (risque relatif combiné [RR] 1,05; intervalle de confiance [IC] 95%, 0,83–1,34; hétérogénéité I^2 , 65,7%; $P=0.054$).²⁶ À l'âge de 9 mois, moins d'enfants infectés par le VIH (avec ou sans signes cliniques de sida) ont réagi au vaccin que d'enfants qui n'avaient pas été exposés au VIH (RR combiné, 0,79; IC 95%, 0,61–1,02; hétérogénéité I^2 , 81,5%; $P=0.005$). Deux études ont semblé indiquer que la réponse des anticorps chez l'enfant infecté par le VIH disparaissait plus vite que chez l'enfant non infecté. On a très peu d'informations concernant les effets des traitements antirétroviraux hautement actifs (TAHA) sur la réponse à la vaccination antirougeoleuse et des possibilités limitées de comparer les enfants infectés par le VIH vaccinés et non vaccinés. Il existe également peu de données sur l'efficacité clinique. Sur la base de cet examen, le Comité n'a pas trouvé d'éléments justifiant de modifier les recommandations de l'OMS de vacciner les enfants infectés par le VIH et asymptomatiques.^{27, 28}

Réactions indésirables

En général les réactions indésirables suite à la vaccination antirougeoleuse sont bénignes et passagères.^{29, 30} De légères douleurs et une sensibilité au palper peuvent se produire au site d'injection dans les 24 heures; il s'ensuit parfois une légère fièvre et une adénopathie locale. Environ 7 à 12 jours après la vaccination, jusqu'à 5% des sujets vaccinés peuvent présenter une fièvre d'au moins 39,4 °C pendant 1 à 2 jours. Cette fièvre provoque parfois des convulsions (chez environ 1/3 000 personnes). Un exanthème transitoire survient chez environ 2% des personnes et un purpura thrombopénique chez 1/30 000 personnes vaccinées.^{31, 32} À l'exception des réactions anaphylactiques, le risque d'événements indésirables est moindre après l'injection de la seconde dose.

Après la vaccination, il arrive d'observer des réactions allergiques à certains constituants du vaccin, dont la néomycine et les produits stabilisants, gélatine ou sorbitol. Les réactions anaphylactiques sont rares et surviennent pour 1/100 000 doses administrées.³³

²⁴ Voir N° 4, 2008, pp. 37-44.

²⁵ Voir N° 32, 2009, pp. 325-332.

²⁶ La valeur I^2 de l'hétérogénéité se définit comme la proportion de la variation totale des rapports des risques estimatifs, imputables à l'hétérogénéité de 2 essais plutôt qu'au hasard.

²⁷ Voir N° 14, 2004, pp. 129-144.

²⁸ Tableau III avec références clés: la vaccination antirougeoleuse ne s'associe pas à un risque accru d'événements indésirables graves mais pourrait être moins immunogènes chez l'enfant infecté par le VIH, par rapport à celui qui ne l'est pas. (Très faible degré des preuves scientifiques) Disponible sur http://www.who.int/immunization/measles_grad_HIV.pdf

²⁹ Demicheli V et al. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005 (4): CD004407.

³⁰ Elliman D et al. Measles, mumps and rubella: prevention. In: *Clinical Evidence*. London, United Kingdom, BMJ Publishing, 2007 (http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/chd/0316/0316_11.jsp).

³¹ Duclos P, Ward BJ. Measles vaccines: a review of adverse events. *Drug Safety*, 1998, 19:435–454.

³² Beeler J, Varricchio F, Wise R. Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990 to 1994). *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1996, 15:88–90.

³³ Salisbury DM, Campbell H, Edwards B. Measles rubella immunisation campaign in England – one year on. London: Department of Health, 1995.

As with single measles vaccine, adverse events following administration of MMR and MMRV vaccines are mostly mild and transient, although the rate of febrile seizures occurring 7–10 days after the first dose in children vaccinated with MMRV is about 2 times higher (9/10 000) than in children who receive MMR and varicella vaccines separately at the same visit.³⁴ On rare occasions, symptoms characteristic of either rubella, mumps, or varicella may be observed following administration of MCVs that include these vaccine viruses.

Extensive studies in different countries have demonstrated that there is no increased risk of permanent neurological sequelae and no evidence to support an increased risk of Guillain-Barré syndrome following administration of MCVs. Also, there is no scientific evidence to support reports that measles vaccination may be a risk factor for inflammatory bowel disease or for autism. The size of the studied populations has afforded statistical power sufficient to detect even rare associations.³⁵

Indications, precautions and contraindications

Where no contraindications have been identified, measles vaccine should be given to all infants and young children as part of national immunization programmes. The vaccine may also be offered to teenagers and adults likely to be susceptible and at risk of being exposed to measles virus – for example, to those who are travelling to areas where measles is endemic. The importance of vaccinating health workers is underlined by the numerous measles outbreaks occurring in health institutions, affecting both health workers and patients.

Administration of immunoglobulins or other antibody-containing blood products may neutralize the effect of the vaccine for 3–11 months, depending on the dose of measles antibody. Following measles vaccination, receipt of such blood products should be avoided for 2 weeks if possible.

Mild, concurrent infections are not considered a contraindication to vaccination, but it should be avoided if the patient has a high fever or other signs of serious disease. Theoretically, measles vaccine – alone or in combination with other vaccines – should also be avoided by pregnant women. Being in the early stages of HIV infection is not a contraindication to measles immunization.

People with a history of an anaphylactic reaction to neomycin, gelatin or other components of the vaccine should not be vaccinated. Furthermore, measles vaccine is contraindicated in people who are severely immunocompromised due to congenital disease; severe HIV infection; advanced leukaemia or lymphoma; serious malignant disease; treatment with high-dose steroids, alkylating agents or antimetabolites; or who receive immunosuppressive therapeutic radiation.

Cost-effectiveness of measles vaccination

The availability of an inexpensive and effective vaccine makes measles immunization one of the most cost-effective public health interventions across a range of development settings. In Latin America, high coverage (95%) of both routine immunization and campaign coverage was estimated to achieve considerable cost savings compared with moderate coverage (85%) of routine immunization alone.³⁶ Vaccination with either 2 routine doses or 2 routine doses administered

Comme pour le vaccin antirougeoleux isolé, les manifestations post-vaccinales indésirables avec le ROR et le RORV sont la plupart du temps bénignes et passagères, bien que la fréquence des convulsions fébriles 7 à 10 jours après l'administration de la première dose de RORV chez l'enfant soit environ 2 fois plus élevée (9/10 000) que pour les enfants recevant séparément le ROR et le vaccin contre la varicelle lors de la même consultation.³⁴ À de rares occasions, on observe des symptômes caractéristiques de la rubéole, des oreillons ou de la varicelle après l'administration de vaccins antirougeoleux associant ces autres virus.

Des études approfondies dans différents pays ont montré qu'il n'y avait pas de risque accru de séquelles neurologiques définitives et que rien n'indiquait une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré après l'administration de vaccins antirougeoleux. Par ailleurs, il n'existe aucune preuve scientifique étayant les informations selon lesquelles la vaccination antirougeoleuse pourrait être un facteur de risque de maladies inflammatoires digestives ou d'autisme. La taille des populations étudiées permet d'obtenir une puissance statistique suffisante pour détecter même de rares associations.³⁵

Indications, précautions et contre-indications

En l'absence de contre-indications, le vaccin antirougeoleux doit être administré à tous les nourrissons et les jeunes enfants dans le cadre des programmes de vaccination nationaux. On peut également le proposer aux adolescents et aux adultes risquant d'être sensibles et de s'exposer au virus – par exemple ceux qui vont dans des zones où la rougeole est endémique. La fréquence des flambées de rougeole survenant dans les établissements de santé et affectant le personnel comme les patients souligne l'importance de vacciner les personnels soignants.

L'administration d'immunoglobulines ou d'autres produits sanguins contenant des anticorps peut neutraliser l'effet du vaccin pendant 3 à 11 mois, en fonction de la dose d'anticorps antirougeoleux. Après la vaccination, il faut éviter si possible d'administrer ce type de produits sanguins pendant 2 semaines.

Les infections bénignes concomitantes ne sont pas considérées comme une contre-indication à la vaccination. En revanche, on évitera de vacciner si le patient présente une forte fièvre ou d'autres signes de maladie grave. En théorie, le vaccin antirougeoleux, seul ou en association, ne doit pas être administré à la femme enceinte. L'infection à VIH à un stade précoce n'est pas non plus une contre-indication.

On évitera de vacciner les personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques à la néomycine, la gélatine ou d'autres constituants du vaccin. En outre, le vaccin antirougeoleux est contre-indiqué dans les cas suivants: immunosuppression sévère due à une maladie congénitale; infection à VIH à un stade avancé; leucémie ou lymphome à un stade avancé; maladies tumorales graves; traitements par des stéroïdes à haute dose, des agents alkylants ou des antimétabolites; patients traités par radiothérapie immunosuppressive.

Coût-efficacité de la vaccination antirougeoleuse

La disponibilité d'un vaccin efficace et peu coûteux fait de cette vaccination l'une des interventions de santé publique les plus rentables dans de nombreuses situations des pays en développement. En Amérique latine, on a estimé qu'une couverture élevée (95%) de la vaccination systématique comme des campagnes de vaccination, permettait de faire des économies conséquentes, par rapport à une couverture plus modeste (85%) de la vaccination systématique seulement.³⁶ Au Canada et aux États-Unis, on a estimé que l'administration de 2 doses par la

³⁴ *What clinicians need to know about MMRV vaccine safety*. Atlanta, US Centers for Disease Control and Prevention, April 2008 (<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vsd/mmr.htm>).

³⁵ Grading table I (safety) with key references: measles vaccine does not cause serious adverse events (moderate level of scientific evidence). Available from http://www.who.int/immunization/measles_grad_effectiveness_safety.pdf

³⁶ Acharya A et al. Cost-effectiveness of measles elimination in Latin America and the Caribbean: a prospective analysis. *Vaccine*, 2002, 20:3332–3341.

³⁴ *What clinicians need to know about MMRV vaccine safety*. Atlanta, US Centers for Disease Control and Prevention, April 2008 (<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vsd/mmr.htm>).

³⁵ Tableau I (innocuité) avec références clés : le vaccin antirougeoleux n'a pas d'effets indésirables sévères (degré modéré des preuves scientifiques). Disponible sur http://www.who.int/immunization/measles_grad_effectiveness_safety.pdf

³⁶ Acharya A et al. Cost-effectiveness of measles elimination in Latin America and the Caribbean: a prospective analysis. *Vaccine*, 2002, 20:3332–3341.

with a catch-up campaign were both estimated to have an advantageous cost-benefit ratio (>1) in Canada and the United States.^{37, 38} Where routine immunization coverage is low, measles vaccination through SIAs or mobile outreach services has been shown to cost <US\$ 100 per additional case averted when compared with administering a single routine dose alone.^{39, 40, 41} Separate studies in Africa and South-East Asia found that adding measles vaccine to a child-health intervention package was highly cost effective.^{42, 43, 44} In general, programmes that provide 2 doses of measles vaccine have been found to be highly cost effective, regardless of the method used to deliver the doses.

WHO position on measles vaccines

Immunization against measles is recommended for all susceptible children and adults for whom measles vaccination is not contraindicated. The attenuated, live measles vaccines that are internationally available are safe³⁵ and effective,¹⁴ provide long-lasting protection,¹⁷ are inexpensive and may be used interchangeably within immunization programmes.

Reaching all children with 2 doses of measles vaccine should be the standard for all national immunization programmes. On-time delivery of the first dose (that is, as soon as possible after the loss of protection by maternal antibody) remains the highest priority for programmes. Delivery of the second dose may occur either at a scheduled age through routine services or periodically through mass campaigns (SIAs) targeted at defined age groups, depending on which strategy achieves the higher coverage. Ensuring that every child is reached with 2 doses of measles vaccine will require making an increased investment in systems to record and monitor the administration of both doses, including when they are delivered through mass campaigns.

Since population immunity needs to be >93–95% in all districts to prevent measles epidemics, reaching and maintaining high immunization coverage remains the cornerstone of effective measles control. The coverage targets depend on national goals for disease control. In countries aiming at reducing mortality from measles, immunization coverage should be ≥90% at the national level and ≥80% in each district. Countries aiming at measles elimination should achieve ≥95% coverage with both doses in every district.

At the 2005 World Health Assembly, all Member States endorsed the goal outlined in the Global Immunization Vision and Strategy framework of reducing by 90% global deaths from measles by 2010 compared with mortality in 2000. While there is no globally accepted goal for measles eradication, 4 WHO regions (the Region of the Americas, the Euro-

vaccination systématique ou dans le cadre d'une campagne de rattrapage avait dans les deux cas un rapport coût-avantage intéressant (>1).^{37, 38} Quand la vaccination systématique a une couverture faible, on a montré que la vaccination antirougeoleuse par des AVS ou des services périphériques mobiles coûtait <US\$ 100 par cas supplémentaire évité, par rapport à l'administration systématique d'une seule dose.^{39, 40, 41} Des études séparées en Afrique et en Asie du Sud-Est ont montré que l'adjonction du vaccin contre la rougeole dans des interventions groupées pour la santé de l'enfant était très rentable.^{42, 43, 44} En général, on a observé que les programmes qui fournissent 2 doses de vaccin antirougeoleux s'avèrent très rentables, quelle que soit la méthode employée pour administrer les doses.

Position de l'OMS à propos des vaccins antirougeoleux

La vaccination contre la rougeole est recommandée à tous les enfants et adultes sensibles qui ne présentent pas de contre-indications. Les vaccins vivants atténués disponibles sur le marché international sont sûrs,³⁵ efficaces;¹⁴ ils confèrent une protection durable,¹⁷ ne coûtent pas cher et sont interchangeables pour les programmes de vaccination.

Tous les programmes de vaccination nationaux devraient avoir pour norme d'administrer 2 doses du vaccin antirougeoleux à tous les enfants. La première de leur priorité consiste à administrer en temps voulu la première dose (c'est-à-dire le plus tôt possible après la disparition de la protection par les anticorps maternels). L'administration de la seconde dose peut intervenir à un âge défini, dans le cadre de la vaccination systématique, ou avoir lieu dans le cadre de campagnes de masse organisées régulièrement (AVS) et ciblant des tranches d'âge bien déterminées, selon la stratégie permettant d'atteindre la meilleure couverture. Pour s'assurer que chaque enfant reçoit bien ses 2 doses de vaccin antirougeoleux, il faudra investir davantage dans des systèmes permettant d'enregistrer et de contrôler l'administration des 2 doses, y compris quand celle-ci a lieu dans le cadre de campagnes de masse.

Comme, pour éviter les épidémies de rougeole, la population doit avoir un taux d'immunité dépassant 93 à 95% dans tous les districts, la réalisation et le maintien d'une couverture vaccinale élevée demeurent la pierre angulaire d'une lutte efficace contre la rougeole. En matière de couverture, les cibles dépendent des buts nationaux de la lutte contre la maladie. Dans les pays voulant réduire la mortalité imputable à la rougeole, la couverture doit être ≥90% au niveau national et ≥80% dans chaque district. Les pays visant l'élimination doivent atteindre une couverture ≥95% pour les 2 doses dans chaque district.

Lors de l'Assemblée mondiale de la Santé de 2005, tous les États Membres ont approuvé le but décrit dans «La vaccination dans le monde: vision et stratégie», c'est-à-dire d'avoir réduit au plus tard en 2010 la mortalité due à la rougeole de 90% par rapport à 2000. Tandis qu'à l'échelle mondiale, aucun but n'a été fixé pour l'éradication de la rougeole, 4 régions de l'OMS (Amériques, Europe,

³⁷ Pelletier L et al. A benefit-cost analysis of two-dose measles immunization in Canada. *Vaccine*, 1998, 16:989–996.

³⁸ Zhou F et al. An economic analysis of the current universal 2-dose measles-mumps-rubella vaccination program in the United States. *International Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189 Suppl 1:S131–145.

³⁹ Dayan GH et al. Cost-effectiveness of three different vaccination strategies against measles in Zambian children. *Vaccine*, 2004, 22:475–484.

⁴⁰ Van Damme W, Van Lerberghe W. Strengthening health services to control epidemics: empirical evidence from Guinea on its cost-effectiveness. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:281–291.

⁴¹ Vijayaraghavan M et al. Economic evaluation of measles catch-up and follow-up campaigns in Afghanistan in 2002 and 2003. *Disasters*, 2006, 30:256–269.

⁴² Commission on Macroeconomics and Health. *Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health*. Geneva, World Health Organization, 2001. (Also available from <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/924154550x.pdf>).

⁴³ Edejer TT et al. Cost effectiveness analysis of strategies for child health in developing countries. *British Medical Journal*, 2005, 331:1177.

⁴⁴ Fiedler JL, Chuko T. The cost of Child Health Days: a case study of Ethiopia's Enhanced Outreach Strategy (EOS). *Health Policy and Planning*, 2008, 23:222–233.

³⁷ Pelletier L et al. A benefit-cost analysis of two-dose measles immunization in Canada. *Vaccine*, 1998, 16:989–996.

³⁸ Zhou F et al. An economic analysis of the current universal 2-dose measles-mumps-rubella vaccination program in the United States. *International Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189 Suppl 1:S131–145.

³⁹ Dayan GH et al. Cost-effectiveness of three different vaccination strategies against measles in Zambian children. *Vaccine*, 2004, 22:475–484.

⁴⁰ Van Damme W, Van Lerberghe W. Strengthening health services to control epidemics: empirical evidence from Guinea on its cost-effectiveness. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:281–291.

⁴¹ Vijayaraghavan M et al. Economic evaluation of measles catch-up and follow-up campaigns in Afghanistan in 2002 and 2003. *Disasters*, 2006, 30:256–269.

⁴² Commission Macroeconomie et Santé. *Macroeconomie et santé: investir dans la santé pour le développement économique. Rapport de la Commission sur la macroéconomie et la santé*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001. (Disponible en anglais sur <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/924154550x.pdf>).

⁴³ Edejer TT et al. Cost effectiveness analysis of strategies for child health in developing countries. *British Medical Journal*, 2005, 331:1177.

⁴⁴ Fiedler JL, Chuko T. The cost of Child Health Days: a case study of Ethiopia's Enhanced Outreach Strategy (EOS). *Health Policy and Planning*, 2008, 23:222–233.

pean Region, the Eastern Mediterranean Region and the Western Pacific Region) have adopted measles elimination (that is, interruption of viral transmission within defined geographical areas) as their regional goal. In the Region of the Americas, aggressive implementation of control strategies has already resulted in measles elimination. In the global context, the priority is to improve measles control in the less-developed countries that account for a disproportionate amount of the global burden of measles.

Optimal age for MCV1

In countries with ongoing transmission in which the risk of measles mortality among infants remains high, MCV1 should be administered at age 9 months. In these settings, on-time delivery of MCV1 is important to ensure optimal protection during the susceptible period in infancy. Because many cases of measles occur in children aged >12 months who have not been vaccinated, routine delivery of MCV1 should not be limited to infants aged 9–12 months. All unvaccinated children aged ≥ 12 months should be offered MCV1 using every possible opportunity when the child comes into contact with children's health services.

In countries with low rates of measles transmission (that is, those that are near elimination) and where there is thus a low risk of measles infection among infants, MCV1 may be administered at age 12 months to take advantage of the higher seroconversion rates achieved at this age. Increasing the age of administration of MCV1 from 9 months to 12 months represents a rational and desirable policy change. However, before implementing this change, policy-makers should review local data on the age at which infants actually receive measles vaccine, the coverage expected at 12 months compared with 9 months, and the age-specific measles incidence. Also, the immunogenicity and effectiveness of measles vaccine administered at age 9 months compared with age 12 months should be reviewed.

Interval between regular SIAs

In countries where health systems are moderately or weakly functioning, regular measles SIAs are a highly effective strategy for protecting children who do not have access to routine health services. At the community level, SIAs rapidly increase population immunity and thereby interrupt measles transmission (that is, achieve herd immunity). Because the risk of measles outbreaks is determined by the rate of accumulation of susceptible people in the population, programmes should use data on vaccination coverage to monitor the accumulation of susceptible people and conduct follow-up SIAs before the number of susceptible children of pre-school age reaches the size of a birth cohort. This approach has been found to be programmatically useful and sufficiently accurate to prevent large outbreaks.

Introduction of routine MCV2

MCV2 may be added to the routine immunization schedule in countries that have achieved $\geq 80\%$ coverage of MCV1 at the national level for 3 consecutive years as determined by the most accurate means available (for example, a well conducted population-based survey or WHO/UNICEF estimates). In general, countries that do not meet this criterion should prioritize improving MCV1 coverage and conducting high-quality follow-up SIAs, rather than adding MCV2 to their routine schedule.

Since the addition of routine MCV2 covers only a single birth cohort and it takes time to achieve high coverage, countries should not interrupt regular SIAs. The accumulation of susceptible people should continue to be monitored subsequent to the introduction of routine administration of MCV2, and

Méditerranée orientale et Pacifique occidental) ont adopté au niveau régional un but d'élimination (c'est-à-dire l'interruption de la transmission virale dans des zones géographiques bien définies). Dans la Région des Amériques, l'application énergique de stratégies de lutte a déjà permis d'obtenir l'élimination. À l'échelle mondiale, la priorité consiste à améliorer la lutte dans les pays moins développés qui supportent une part disproportionnée du fardeau de la rougeole.

Âge optimal pour la première dose de vaccin antirougeoleux

Dans les pays ayant une transmission continue avec persistance d'un risque élevé de mortalité par rougeole pour les nourrissons, la première dose doit être administrée à l'âge de 9 mois. Dans ces conditions, il est important de l'administrer à temps pour garantir une protection optimale pendant la période de sensibilité des nourrissons. Comme de nombreux cas de rougeole surviennent chez les enfants âgés de >12 mois et qui n'ont pas été vaccinés, l'administration systématique de la première dose ne doit pas se limiter aux enfants entre 9 et 12 mois. À partir de l'âge de 12 mois, on saisira toutes les occasions possibles pour proposer cette vaccination à tout enfant non vacciné, par exemple quand il est amené en consultation dans les services de santé pédiatrique.

Dans les pays ayant de faibles niveaux de transmission de la rougeole (c'est-à-dire ceux qui s'approchent de l'élimination) et où le risque de rougeole est donc faible pour les nourrissons, on peut administrer la première dose du vaccin antirougeoleux à l'âge de 12 mois pour tirer parti des taux plus élevés de séroconversion que l'on obtient à cet âge. Le fait de reporter cette vaccination à l'âge de 12 mois constitue une modification rationnelle et souhaitable de la politique. Toutefois, avant d'instaurer ce changement, les responsables politiques doivent passer en revue les données locales sur l'âge auquel les nourrissons sont réellement vaccinés contre la rougeole, sur la couverture escomptée à 12 mois par rapport à celle pour les enfants de 9 mois, ainsi que sur l'incidence de la maladie en fonction de l'âge. Il convient aussi d'examiner et de comparer l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin administré à 9 mois et à 12 mois.

Intervalle entre les AVS régulières

Dans les pays où les systèmes de santé fonctionnent moyennement ou pas assez bien, les AVS régulières contre la rougeole constituent une stratégie très efficace pour protéger les enfants qui n'ont pas accès aux services de santé ordinaires. Au niveau communautaire, les AVS augmentent rapidement l'immunité de la population et interrompent ainsi la transmission de la rougeole (immunité collective). Comme le risque de flambée est déterminé par l'accumulation de personnes sensibles dans une population, les programmes devraient se servir des données sur la couverture vaccinale pour contrôler l'augmentation du nombre de sujets sensibles et organiser des AVS de suivi avant que le nombre d'enfants sensibles d'âge préscolaire ne corresponde aux effectifs d'une cohorte de naissance. Cette approche s'est révélée utile pour les programmes et suffisamment précise pour éviter de grandes flambées.

Introduction de l'administration systématique de la seconde dose de vaccin antirougeoleux

Elle peut être ajoutée au calendrier des vaccinations systématiques dans les pays ayant atteint une couverture de la première dose d'au moins 80% pendant 3 années consécutives, d'après les moyens statistiques disponibles les plus précis possible (par exemple une enquête en population bien menée ou les estimations OMS/UNICEF). En général, les pays qui ne remplissent pas ce critère doivent en priorité améliorer la couverture de la première dose et organiser des AVS de suivi de qualité, plutôt que d'ajouter la seconde dose à leur calendrier des vaccinations systématiques.

Comme l'ajout d'une seconde dose systématique ne couvre au départ qu'une seule cohorte de naissance, il faut du temps pour atteindre une couverture élevée et les pays ne devraient pas interrompre les AVS régulières. On continuera alors de surveiller l'augmentation du nombre des sujets sensibles après l'introduction de l'administration systématique de la seconde dose et

an SIA should be conducted before the number susceptible children of pre-school age reaches the size of a birth cohort.

Experience in the Region of the Americas has shown that measles elimination can be achieved through high coverage of MCV1 and the use of regular, high-quality SIAs. Hence, adding routine administration of MCV2 is not necessary to interrupt measles transmission. Nevertheless, a country may decide to add MCV2 to their routine schedule (while continuing SIAs) for one or more of the following reasons: (i) to slow the accumulation of susceptible children and thereby allow a lengthening of the interval between SIAs; (ii) to decrease the country's reliance on SIAs and eventually stop SIAs once high population immunity (>93%) can be maintained with a routine 2-dose schedule alone; and (iii) to establish a well-child visit during the second year of life to maximize linkages with other routine doses (for example, the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine [DTP] booster) as well as with other health interventions such as deworming, delivering mosquito nets or administering vitamin A.

Before introducing routine delivery of MCV2, countries should determine a suitable age for administering this dose, establish a system for recording doses both for the individual (for example, with an immunization card) and the health system (for example, with a vaccination register), and train health staff to ensure the timely scheduling of doses and tracking of those who are missed.

Optimal timing of routine delivery of MCV2

Countries with ongoing measles transmission and MCV1 delivered at age 9 months, should administer the routine dose of MCV2 at age 15–18 months. The minimum interval between MCV1 and MCV2 is 1 month. Providing routine MCV2 to children in their second year of life reduces the rate of accumulation of susceptible children and the risk of an outbreak.

In countries with low measles transmission (that is, those that are near elimination) and where MCV1 is administered at age 12 months, the optimal age for delivering routine MCV2 is based on programmatic considerations that achieve the highest coverage of MCV2 and, hence, the highest population immunity. Administration of MCV2 at age 15–18 months ensures early protection of the individual, slows accumulation of susceptible young children and may correspond with other routine immunizations (for example, a DTP booster). If MCV1 coverage is high (>90%) and school enrolment is high (>95%), administration of routine MCV2 at school entry may prove an effective strategy for achieving high coverage and preventing outbreaks in schools.

Criteria for stopping follow-up SIAs

For countries that have relied on regular SIAs to achieve high population immunity, cessation of SIAs should be considered only when >90–95% immunization coverage has been achieved at the national level for both MCV1 and routine MCV2 as determined by the most accurate means available for a period of at least 3 consecutive years.

Before stopping SIAs, a review should be conducted by a national committee (such as the national immunization advisory group). The committee should examine the following: historical data on immunization coverage for MCV1, routine MCV2 and SIAs both at the national and the district⁴⁵ level,

⁴⁵ A district is defined as the third administrative level in a country.

une AVS sera organisée avant que le nombre d'enfants sensibles d'âge pré-scolaire ne corresponde aux effectifs d'une cohorte de naissance.

L'expérience dans la Région des Amériques a montré qu'on pouvait arriver à éliminer la rougeole en instituant une couverture élevée de la première dose du vaccin antirougeoleux et en faisant appel à des AVS régulières de qualité. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajouter l'administration systématique d'une seconde dose pour interrompre la transmission. Néanmoins, un pays peut décider d'ajouter une seconde dose de vaccin antirougeoleux au calendrier des vaccinations systématiques (tout en poursuivant les AVS) pour une ou plusieurs des raisons suivantes: i) ralentir l'augmentation du nombre des enfants sensibles et ainsi diminuer la fréquence des AVS, ii) organiser progressivement moins d'AVS et finir par les interrompre dès qu'il est possible de maintenir une immunité élevée dans la population (>93%) par la seule application d'un calendrier systématique de 2 doses, iii) instaurer une consultation de contrôle pendant la deuxième année de vie de l'enfant pour tirer le meilleur parti des liens avec d'autres vaccinations systématiques (par exemple le rappel du vaccin anti-diphtérie-tétanos-coqueluche [DTC]), ainsi que d'autres interventions sanitaires, comme l'administration de vermifuges, la distribution de moustiquaires ou l'administration de vitamine A.

Avant d'ajouter la seconde dose du vaccin antirougeoleux à leur calendrier des vaccinations systématiques, les pays doivent déterminer l'âge auquel il convient d'administrer cette dose, instaurer un système d'enregistrement des doses administrées, à la fois pour le sujet vacciné (carte de vaccination, par exemple) et pour le système de santé (registre des vaccinations, par exemple) et former le personnel de santé pour que l'administration des doses soit programmée en temps opportun et que le suivi des enfants qui n'ont pas été vaccinés soit assuré.

Moment optimal de l'administration systématique de la seconde dose du vaccin antirougeoleux

Les pays où la transmission de la rougeole est continue et où la première dose est administrée à l'âge de 9 mois devraient prévoir l'administration systématique de la seconde dose à un âge compris entre 15 et 18 mois. L'intervalle minimum entre les 2 doses est de 1 mois. L'administration systématique de la seconde dose aux enfants dans leur deuxième année de vie diminue la vitesse à laquelle le nombre des enfants sensibles augmente et le risque de flambées de rougeole.

Dans les pays où la transmission de la rougeole est faible (c'est-à-dire ceux qui s'approchent de l'élimination) et qui administrent la première dose à l'âge de 12 mois, l'âge optimal pour l'administration systématique de la seconde dose dépend des considérations programmatiques qui permettront d'atteindre la meilleure couverture et, donc, l'immunité la plus élevée dans la population. L'administration de la seconde dose à un âge compris entre 15 et 18 mois confère une protection précoce au sujet vacciné, ralentit l'accumulation d'enfants sensibles en bas âge et peut avoir lieu à l'occasion d'autres vaccinations systématiques (par exemple le rappel du DTC). Dans les pays ayant une couverture élevée de la première dose du vaccin antirougeoleux (>90%) et un fort taux de scolarisation (>95%), l'administration systématique de la seconde dose au moment de l'entrée à l'école peut s'avérer une stratégie efficace pour atteindre une couverture élevée et éviter les flambées en milieu scolaire.

Critères pour mettre fin aux AVS

Les pays qui ont recours à des AVS régulières pour parvenir à un taux d'immunité élevé dans la population, n'envisageront pas de mettre fin à ces AVS avant que l'administration systématique des 2 doses de vaccin antirougeoleux n'atteigne une couverture d'au moins 90 à 95% au niveau national, d'après les statistiques les plus exactes possibles pendant au moins trois années consécutives.

Avant de mettre fin aux AVS, un comité national (groupe consultatif national pour la vaccination, par exemple) doit examiner la situation. Il doit étudier les points suivants: les données historiques sur la couverture de la première et de la deuxième dose systématiques, ainsi que des AVS, au niveau national et à celui des districts,⁴⁵ le degré

⁴⁵ Le district est défini comme le troisième niveau d'administration dans un pays.

the degree of heterogeneity of routine coverage among districts, the population immunity profile, the predicted rate of accumulation of susceptible individuals in the absence of SIAs, the epidemiology of measles and the performance of the measles surveillance system. In the absence of adequate data or in the event that data suggest that cessation of SIAs would allow population immunity to drop below the herd immunity threshold (93–95%), SIAs should continue. In settings where nationwide SIAs are not possible (for example, due to civil unrest, political instability or financial constraints), subnational SIAs may be implemented to slow the accumulation of susceptible individuals.

Irrespective of the strategy or schedule followed, both MCV1 and MCV2 should be recorded on a child's immunization card and in a clinic's vaccination register. Children should be screened for their measles vaccination history at the time of school entry, and those lacking evidence of receipt of 2 doses should be vaccinated.

Measles vaccination of HIV-positive individuals²⁸

Given the severe course of measles in patients with advanced HIV infection, measles vaccination should be routinely administered to potentially susceptible, asymptomatic HIV-positive children and adults. Vaccination may even be considered for those with symptomatic HIV infection if they are not severely immunosuppressed according to conventional definitions. In areas where there is a high incidence of both HIV infection and measles, the first dose of MCV may be offered as early as age 6 months. Two additional doses of measles vaccine should be administered to these children according to the national immunization schedule.

Outbreak responses

To limit the impact of measles outbreaks, WHO encourages surveillance for early detection, thorough assessment of the risk of spread and of severe disease outcomes, and rapid responses, including expanded use of the measles vaccine.⁸ A district or regional outbreak coordination committee with broad representation should make the decisions about the type of vaccination response to be implemented at the local level. To protect high-risk patients during an outbreak, vaccination within 2 days of exposure may be given to modify the clinical course of measles; this may even prevent symptoms. In individuals for whom vaccination is contraindicated, the administration of measles immune globulin within 3–5 days of exposure may have a similarly beneficial effect.

Vaccine safety surveillance

Careful safety surveillance must remain a key component of all immunization programmes. WHO has released guidelines to assist with the design and implementation of safety surveillance systems, primarily for developing countries.⁴⁶ The experience of safety surveillance during SIAs offers a unique opportunity for countries to improve safety monitoring for routine immunization programmes as well. ■

⁴⁶ See http://www.who.int/immunization_safety/publications/aefi/en/index.html

d'hétérogénéité de la couverture de la vaccination systématique entre les districts, le profil immunitaire de la population, les prévisions concernant les taux d'accumulation des sujets sensibles en l'absence d'AVS, l'épidémiologie de la rougeole et l'efficacité du système de surveillance. Faute de données suffisantes ou dans le cas où les données indiqueraient que l'interruption des AVS entraînerait une baisse de l'immunité de la population en dessous du seuil de l'immunité collective (93-95%), les AVS doivent se poursuivre. Dans les situations où des AVS nationales sont impossibles (à cause de troubles civils, d'une instabilité politique ou de problèmes financiers par exemple), des campagnes peuvent être mises en œuvre au niveau infranational, pour ralentir l'accumulation des sujets sensibles.

Quels que soient la stratégie ou le calendrier appliqués, il faut inscrire l'administration des 2 doses de vaccin antirougeoleux sur une carte de vaccination de l'enfant et sur un registre des vaccinations dans l'établissement. Les antécédents de vaccination antirougeoleuse doivent être vérifiés à l'entrée des enfants à l'école et ceux qui ne pourront attester avoir reçu les 2 doses devront être vaccinés.

Vaccination antirougeoleuse des sujets séropositifs pour le VIH²⁸

Compte tenu de la gravité de la rougeole chez les patients souffrant d'une infection à VIH à un stade avancé, cette vaccination doit être administrée systématiquement à tous les enfants et adultes séropositifs, asymptomatiques et potentiellement sensibles. On pourra même l'envisager pour ceux qui ont une infection à VIH symptomatique, s'ils ne sont pas à un stade d'immunosuppression sévère, conformément aux définitions classiques. Dans les zones de forte incidence à la fois du VIH et de la rougeole, on pourra proposer la première dose vaccinale dès l'âge de 6 mois. On administrera 2 autres doses à ces enfants, conformément au calendrier de vaccination national.

Ripostes aux flambées

Pour limiter les conséquences des flambées de rougeole, l'OMS préconise d'instaurer une surveillance permettant de les détecter rapidement, d'évaluer soigneusement le risque de propagation et d'issues graves de la maladie et d'intervenir rapidement, y compris en étenant l'utilisation du vaccin antirougeoleux.⁸ Au niveau du district ou au niveau régional, un comité de coordination contre la flambée, ayant une large base de représentativité, devra décider du type des actions vaccinales à instaurer au niveau local. Pour protéger les patients exposés à un risque élevé au cours d'une flambée, on peut administrer la vaccination dans les 2 jours qui suivent l'exposition afin de modifier l'évolution clinique de la maladie, voire d'éviter l'apparition des symptômes. En cas de contre-indication à la vaccination, l'administration d'immunoglobulines spécifiques dans les 3 à 5 jours suivant l'exposition pourrait avoir le même effet bénéfique.

Surveillance de l'innocuité des vaccins

Elle doit demeurer une composante essentielle de tous les programmes de vaccination. L'OMS a publié des lignes directrices pour aider à concevoir et à mettre en place des systèmes de surveillance de l'innocuité, principalement dans les pays en développement.⁴⁶ L'expérience au cours des AVS donne aux pays l'occasion unique d'améliorer aussi le contrôle de l'innocuité dans le cadre des programmes de vaccination systématique. ■

⁴⁶ Voir http://www.who.int/immunization_safety/publications/aefi/fr/index.html