

# Measles vaccines: WHO position paper – April 2017

## Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to the 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 public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on vaccine preventable diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff, and are reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation table.<sup>1</sup> A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf)

The position papers are intended to be used mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media and the general public.

<sup>1</sup> Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines\\_development\\_recommendations.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf); accessed January 2017.

# Note de synthèse de l'OMS sur les vaccins contre la rougeole – avril 2017

## Introduction

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 de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre des maladies qui ont un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes de synthèse portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle. Elles résument les considérations générales essentielles sur les maladies évitables par la vaccination et les vaccins correspondants et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins dans le cadre mondial.

Ces notes sont soumises à un certain nombre de spécialistes, à l'OMS et à l'extérieur, et sont examinées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts de la vaccination de l'OMS (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée de manière systématique pour évaluer la qualité des éléments disponibles. Le processus décisionnel du SAGE se reflète dans le Tableau Preuve/recommandation.<sup>1</sup> Une description des procédures suivies pour l'élaboration de ces notes est disponible à l'adresse: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf).

Les notes de synthèse s'adressent avant tout aux responsables de la santé publique au niveau national et aux administrateurs des programmes de vaccination. Elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs techniques sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les milieux scientifiques et le grand public.

<sup>1</sup> Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines\\_development\\_recommendations.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf); consulté en janvier 2017.

This position paper incorporates the most recent developments in the field of measles and includes removal of introduction criteria for the routine second dose of measles-containing vaccine (MCV2), guidance on when to vaccinate infants from 6 months of age, and guidance on re-vaccination of HIV-infected children receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). It replaces the 2009 WHO position paper on measles vaccines.<sup>2</sup> Recommendations on the use of measles vaccines were last discussed by SAGE in November 2013, October 2015 and October 2016; evidence presented at these meetings can be accessed at: [www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/presentations_background_docs/en/), [www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/presentations_background_docs/en/) and [www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/).

## Background

### Epidemiology

Measles is one of the most contagious diseases of humans. It is caused by the measles virus and occurs as a seasonal disease in endemic areas. In tropical zones, most cases of measles occur during the dry season, whereas in temperate zones, incidence peaks during late winter and early spring.

Before the introduction of measles vaccine in 1963, major epidemics occurred approximately every 2 to 3 years and it is estimated that 30 million cases of measles and more than 2 million deaths occurred globally each year, and that by the age of 15 years, more than 95% of individuals had been infected with measles virus.<sup>3</sup>

Measles is preventable and can be eliminated by vaccination. During 2000–2015, the global annual reported measles incidence declined by 75% from 146 to 35 cases per million population. In 2015, there were an estimated 134 200 measles deaths globally, representing a 79% decline since 2000.<sup>4</sup>

The average age for acquiring measles depends on biological and epidemiological factors, mainly population immunity and birth rate. In certain settings (low income countries or refugee camps), low population immunity, high birth rates and high population density, lead to increased transmission in younger age groups including infants and pre-school children. As vaccination coverage increases, the average age of measles infection can shift to adolescents and young adults. These older groups remain susceptible because they had not been vaccinated or exposed to wild-type measles virus due to decreased transmission among younger vaccinated groups.<sup>5</sup> In the absence of efforts to vacci-

La présente note de synthèse intègre les faits les plus récents dans le domaine de la rougeole et comprend le retrait des critères d'introduction de la deuxième dose systématique de vaccin contenant une valence rougeole (MCV2), ainsi que des conseils sur le moment approprié pour vacciner les nourrissons à partir de l'âge de 6 mois et sur la revaccination des enfants infectés par le VIH recevant un traitement antirétroviral hautement actif (TARHA). Elle remplace la Note d'information de l'OMS 2009 sur les vaccins contre la rougeole.<sup>2</sup> Les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins antirougeoleux ont été discutées pour les dernières fois par le SAGE en novembre 2013, en octobre 2015 et en octobre 2016; les éléments présentés lors de ces réunions peuvent être consultés aux adresses suivantes: [www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/presentations_background_docs/en/), [www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/presentations_background_docs/en/) et [www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/)

## Informations générales

### Épidémiologie de la rougeole

La rougeole est l'une des maladies humaines les plus contagieuses. Elle est causée par le virus rougeoleux et se manifeste sous forme de maladie saisonnière dans les zones d'endémie. Dans les zones tropicales, la plupart des cas de rougeole apparaissent durant la saison sèche, tandis que dans les zones tempérées, les pics d'incidence interviennent à la fin de l'hiver et au début du printemps.

Avant l'introduction du vaccin antirougeoleux en 1963, des épidémies de rougeole de grande ampleur se produisaient environ tous les 2 à 3 ans et on estimait à 30 million le nombre de cas et à >2 millions le nombre de décès associés survenant dans le monde chaque année, de sorte qu'à l'âge de 15 ans, >95% des individus avaient été infectés par le virus rougeoleux.<sup>3</sup>

La rougeole est évitable et peut être éliminée par la vaccination. Sur la période 2000-2015, l'incidence mondiale annuelle rapportée de cette maladie a régressé de 75%, passant de 146 à 35 cas par million d'habitants. En 2015, le nombre de décès dans le monde dus à la rougeole a été estimé à 134 200, soit une baisse de 79% par rapport à l'année 2000.<sup>4</sup>

L'âge moyen auquel on contracte la rougeole dépend de facteurs biologiques et épidémiologiques, et principalement de l'immunité de la population et du taux de natalité. Dans certains contextes (pays à faible revenu ou camps de réfugiés), la faible immunisation des populations, les taux de natalité élevés et la forte densité de population entraînent une transmission accrue dans les tranches d'âge inférieures, y compris les nourrissons et les enfants d'âge préscolaire. Lorsque la couverture vaccinale augmente, l'âge moyen de l'infection rougeoleuse peut se déplacer vers les adolescents et les jeunes adultes. Ces groupes plus âgés restent sensibles car ils n'ont pas été vaccinés ou exposés au virus rougeoleux de type sauvage en raison de la moindre transmission parmi les groupes vaccinés plus jeunes.<sup>5</sup>

<sup>2</sup> See No. 35, 2009, pp. 349–360.

<sup>3</sup> Strebel PM et al. (2017). Chapter 21 - Measles vaccine. In: Offit SA, Plotkin WA, Orenstein PA (eds.). Vaccines (7th Edition). [In press]

<sup>4</sup> See No. 45, 2016, pp. 525–536.

<sup>5</sup> Rota PA et al. Measles. Nat Rev Dis Primers. 2016 Jul 14;2:16049.

<sup>2</sup> Voir N° 35, 2009, pp. 349-360.

<sup>3</sup> Strebel PM et al. (2017). Chapter 21 - Measles vaccine. In: Offit SA, Plotkin WA, Orenstein PA (eds.). Vaccines (7th Edition). [En cours d'impression]

<sup>4</sup> Voir N° 45, 2016, 91, 525-536.

<sup>5</sup> Rota PA et al. Measles. Nat Rev Dis Primers. 2016 Jul 14;2:16049.

nate the older susceptible populations, measles virus introduction can result in an outbreak, reflecting the immunity gaps among these age cohorts.

In 2010, the World Health Assembly (WHA) identified 3 milestones for measles control by 2015: (1) increased routine coverage with the first dose of measles-containing vaccine for children 1 year of age to  $\geq 90\%$  nationally and  $\geq 80\%$  in every district; (2) reduction in global annual measles incidence to  $< 5$  cases per million population; and (3) reduction in global measles mortality by 95% from the 2000 estimate.<sup>6</sup> In 2012, the WHA endorsed the Global Vaccine Action Plan with the objective to eliminate measles in 4 of the 6 WHO Regions by 2015 and in 5 Regions by 2020.<sup>7</sup> Member States in all WHO Regions have adopted measles elimination goals to be reached by or before 2020. Measles elimination was verified in the Region of the Americas in September 2016.<sup>8</sup>

Elimination of measles is defined as the interruption of measles transmission in a defined geographical area that has lasted at least 12 months, and is verified after it has been sustained for at least 36 months. High population immunity is required to interrupt measles virus transmission due to its high infectivity. The herd protection threshold for measles is the highest of all vaccine-preventable diseases and varies in different settings, ranging from 89% to 94%.<sup>9</sup> Mathematical modelling has estimated the herd protection threshold at 92–95% in the United States of America (USA).<sup>10</sup> In 2015, estimated worldwide coverage of the first dose of measles vaccine was 85% (ranging from 74% in the African Region to 96% in the Western Pacific Region in 2015), with coverage remaining stable since 2009. Although estimated global coverage with a second dose of measles-containing vaccine has been steadily increasing since 2000, it reached only 61% in 2015. In spite of the widespread use of measles vaccines worldwide, measles remains an important cause of death and disability in countries with limited health infrastructure. Among the estimated 20.8 million infants who did not receive the first dose of measles vaccine in 2015, 53% resided in 6 countries: India (3.2 million), Nigeria (3 million), Pakistan (2 million), Indonesia (1.5 million), Ethiopia (0.7 million) and the Democratic Republic of the Congo (0.6 million).<sup>4</sup>

En l'absence d'efforts pour vacciner les populations plus âgées sensibles, l'introduction du virus de la rougeole peut conduire à une flambée, qui reflètera les lacunes immunitaires parmi ces cohortes d'âge.

En 2010, l'Assemblée mondiale de la santé a identifié 3 grandes étapes dans la lutte contre la rougeole jusqu'en 2015: (1) l'augmentation de la couverture systématique par la première dose de vaccin contenant une valence rougeole pour les enfants d'un an à  $\geq 90\%$  au plan national et à  $\geq 80\%$  dans chaque district; (2) la réduction de l'incidence mondiale annuelle de cette maladie à  $< 5$  cas par million d'habitants; et (3) la baisse de la mortalité due à la rougeole dans le monde de 95% par rapport à l'estimation pour l'année 2000.<sup>6</sup> En 2012, l'Assemblée mondiale de la Santé a approuvé le Plan d'action mondial pour les vaccins avec pour objectif d'éliminer la rougeole dans 4 des 6 régions de l'OMS d'ici 2015 et dans 5 régions d'ici 2020.<sup>7</sup> Les États Membres de l'ensemble des régions de l'OMS ont adopté des buts en matière d'élimination de la rougeole devant être atteints en 2020, voire plus tôt. La réalisation de cette élimination a été vérifiée dans la Région des Amériques en septembre 2016.<sup>8</sup>

L'élimination de la rougeole est définie comme l'interruption de la transmission de cette maladie dans une zone géographique définie pendant au moins 12 mois. Elle est considérée comme vérifiée si cette interruption de la transmission se maintient pendant au moins 36 mois. Une forte immunité de la population est nécessaire pour interrompre la transmission du virus rougeoleux en raison de la forte infectiosité de celui-ci. Le seuil de protection collective pour la rougeole est le plus élevé de tous les seuils déterminés pour les maladies évitables par la vaccination et varie selon les contextes, entre 89 et 94%.<sup>9</sup> On a estimé par modélisation mathématique le seuil de protection collective à 92–95% pour les États-Unis d'Amérique.<sup>10</sup> En 2015, la couverture mondiale estimée par la première dose de vaccin antirougeoleux était de 85% (et allait de 74% pour la Région africaine à 96% pour la Région du Pacifique occidental en 2015), cette couverture restant stable depuis 2009. Bien que la couverture estimée par une deuxième dose de vaccin contenant une valence rougeole ait régulièrement augmenté depuis l'année 2000, elle n'atteint que 61% en 2015. Malgré l'usage largement répandu dans le monde des vaccins antirougeoleux, la rougeole reste une importante cause de mortalité et d'incapacité dans les pays dont les infrastructures sanitaires sont limitées. Sur le nombre estimé à 20,8 millions de nourrissons n'ayant pas reçu la première dose de vaccin antirougeoleux en 2015, 53% résidaient dans les 6 pays suivants: Inde (3,2 millions), Nigéria (3 millions), Pakistan (2 millions), Indonésie (1,5 million),

<sup>6</sup> Global eradication of measles: report by the Secretariat. World Health Organization, Geneva, 2010. Available at [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/wha63/a63\\_18-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha63/a63_18-en.pdf); accessed January 2017.

<sup>7</sup> Global Vaccine Action Plan 2011–2020. World Health Organization, Geneva, 2013. Available at [http://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/GVAP\\_doc\\_2011\\_2020/en/](http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/); accessed December 2016.

<sup>8</sup> Pan American Health Organization. Plan of Action for Maintaining Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome Elimination in the Region of the Americas: Final Report [Internet]. 55th Direction Council; 66th session of the WHO Regional Committee for the Americas; 26–30 September 2016; Washington, DC. Washington, DC: PAHO; 2012 (Resolution CD55/INF/10). Available at [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12528%3Aregion-americas-declared-free-measles](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12528%3Aregion-americas-declared-free-measles), accessed December 2016.

<sup>9</sup> Thompson, KM. Evolution and use of dynamic transmission models for measles and rubella risk and policy analysis. *Risk Analysis* 2016; 36(7):1383–1403.

<sup>10</sup> De Serres G, Gay NJ, Farrington CP. Epidemiology of transmissible diseases after elimination. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1039–1048.

<sup>6</sup> Global eradication of measles: report by the Secretariat. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2010. Disponible sur [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/wha63/a63\\_18-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha63/a63_18-en.pdf), consulté en janvier 2017.

<sup>7</sup> Plan d'Action Mondial pour les Vaccins, 2011–2020. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2013. Disponible sur [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79315/1/9789242504989\\_fre.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79315/1/9789242504989_fre.pdf?ua=1), consulté en décembre 2016.

<sup>8</sup> Pan American Health Organization. Plan of Action for Maintaining Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome Elimination in the Region of the Americas: Final Report [Internet]. 55th Direction Council; 66th session of the WHO Regional Committee for the Americas; 26–30 September 2016; Washington, DC. Washington, DC: PAHO; 2012 (Resolution CD55/INF/10). Disponible sur [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12528%3Aregion-americas-declared-free-measles](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12528%3Aregion-americas-declared-free-measles), consulté en décembre 2016.

<sup>9</sup> Thompson KM. Evolution and use of dynamic transmission models for measles and rubella risk and policy analysis. *Risk Analysis* 2016; 36(7):1383–1403.

<sup>10</sup> De Serres G, Gay NJ, Farrington CP. Epidemiology of transmissible diseases after elimination. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1039–1048.

In countries where vaccination has substantially reduced the incidence of measles, failure to maintain very high coverage of childhood immunization in all districts will result in a resurgence of the disease.

### Pathogen

Measles virus is a single-stranded, enveloped, negative sense RNA virus in the genus *Morbillivirus* of the family *Paramyxoviridae*. Although susceptible monkeys may be infected with measles virus, there is no significant animal reservoir and humans are the only natural host. Transmission is primarily person-to-person by airborne respiratory droplets that disperse within minutes, and transmission can also occur through direct contact with infected secretions. Transmission from asymptomatic exposed immune persons has not been demonstrated. There is only one antigenic type of measles virus. As the virus has for decades retained its monotypic antigenic structure, there has been no observed change in vaccine effectiveness.<sup>11,5</sup> The genome encodes 8 proteins including the haemagglutinin (H) and the fusion (F) proteins, which are surface proteins important for cell entry. The lifelong immunity that follows infection is attributed to neutralizing antibodies against the H protein.<sup>12</sup> Sequencing of the measles virus genome has so far identified 24 different genotypes that can be used to track transmission and verify elimination.<sup>13</sup> Recent evidence suggests that measles virus infection initially occurs in the lower respiratory tract, where the virus probably enters alveolar macrophages and sub-epithelial dendritic cells. Subsequently, the virus is transported to regional lymph nodes resulting in replication in the lymphatic system, viraemia and leukopaenia.<sup>3</sup>

### Disease

The incubation period for measles usually lasts 10–14 days (range, 7–23<sup>14</sup>) from exposure to onset of first symptoms, which generally consist of cough, fever, malaise, conjunctivitis, and coryza. The characteristic morbilliform rash appears 2–4 days after onset of the prodrome. Patients are usually contagious from about 4 days before eruption of the rash until 4 days after eruption, when the levels of measles virus in the respiratory tract are highest.<sup>15, 16</sup> The typical maculopapular rash is often accompanied by fever that peaks at 39.0–

Éthiopie (0,7 million) et République démocratique du Congo (0,6 million).<sup>4</sup> Dans les pays où la vaccination a substantiellement réduit l'incidence de la rougeole, l'incapacité à maintenir un très fort taux de couverture des enfants par la vaccination antirougeoleuse dans tous les districts se traduira par des résurgences de la maladie.

### Agent pathogène

Le virus de la rougeole est un virus à ARN monocaténaire enveloppé, de sens négatif, qui appartient au genre *Morbillivirus* et à la famille des *Paramyxoviridés*. Bien que des singes susceptibles puissent être infectés, il n'existe pas de réservoir animal important et les humains sont le seul hôte naturel de ce virus. La transmission s'effectue principalement d'un individu à un autre par l'intermédiaire de gouttelettes respiratoires aéroporées, qui se dispersent en l'espace de quelques minutes, mais elle peut aussi intervenir par contact direct avec des sécrétions infectées. La transmission par des personnes immunisées exposées et asymptomatiques n'a pas été démontrée. Il existe seulement un type d'antigène du virus rougeoleux. Comme ce virus conserve depuis des décennies sa structure antigénique monotypique, il n'a pas été observé de variation dans l'efficacité du vaccin.<sup>11,5</sup> Le génome code 8 protéines, dont une hémagglutinine (H) et une protéine de fusion (F), qui sont des protéines de surface importantes pour la pénétration dans la cellule. L'infection confère une immunité à vie que l'on attribue aux anticorps neutralisants de l'hémagglutinine.<sup>12</sup> Le séquençage du génome des virus rougeoleux a permis d'identifier jusqu'à présent 24 génotypes différents, dont on peut se servir pour suivre la transmission et vérifier l'élimination.<sup>13</sup> Des éléments récents laissent à penser que l'infection par le virus rougeoleux se produit initialement dans les voies respiratoires inférieures, où probablement le virus pénètre dans les macrophages alvéolaires et dans les cellules dendritiques infra-épithéliales. Par la suite, le virus est transporté jusqu'aux ganglions lymphatiques régionaux, se réplique dans le système lymphatique et produit une virémie et une leucopénie.<sup>3</sup>

### Maladie

La période d'incubation de la rougeole dure habituellement de 10 à 14 jours (plage de variation: 7-23 jours<sup>14</sup>), depuis l'exposition jusqu'à l'apparition des premiers symptômes qui comprennent généralement de la toux, de la fièvre, une sensation de malaise, de la conjonctivite et de la rhinite. L'éruption caractéristique morbilliforme apparaît 2 à 4 jours après les symptômes prodromiques. Les malades sont habituellement contagieux de 4 jours avant l'éruption à 4 jours après celle-ci, lorsque les concentrations de virus rougeoleux dans les voies respiratoires sont maximales.<sup>15, 16</sup> L'exanthème maculopapulaire

<sup>11</sup> Module 7: measles update 2009. The Immunological basis for immunization series. World Health Organization, Geneva, 2009. Available at <http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241597555/en/index.html>, accessed January 2017.

<sup>12</sup> de Swart RL et al. Relative contributions of measles virus hemagglutinin- and fusion protein-specific serum antibodies to virus neutralization. *Journal of Virology*. 2005; 79:11547–11551.

<sup>13</sup> See No. 18, 2016, pp. 240–246.

<sup>14</sup> Fitzgerald TL et al. Measles with a possible 23 day incubation period. *Communicable Diseases Intelligence*. 2012; 36: 277–280.

<sup>15</sup> Griffin, D E. in *Fields Virology* (eds Fields, B. N.Howley, P. M.Cohen, J. I. & Knipe, D. M.) pp. 1042–1069 (Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013).

<sup>16</sup> Robbins FC. Measles: clinical features. Pathogenesis, pathology and complications. *Am J Dis Child*. 1962 Mar;103:266–273.

<sup>11</sup> Module 7: measles update 2009. The Immunological basis for immunization series. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2009. Disponible sur <http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241597555/en/index.html>, consulté en janvier 2017.

<sup>12</sup> de Swart RL et al. Relative contributions of measles virus hemagglutinin- and fusion protein-specific serum antibodies to virus neutralization. *Journal of Virology*. 2005; 79:11547–11551.

<sup>13</sup> Voir N° 18, 2016, pp. 240-246.

<sup>14</sup> Fitzgerald TL et al. Measles with a possible 23 day incubation period. *Communicable Diseases Intelligence*. 2012; 36: 277–280.

<sup>15</sup> Griffin, D E. in *Fields Virology* (eds Fields, B. N.Howley, P. M.Cohen, J. I. & Knipe, D. M.) pp. 1042–1069 (Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013).

<sup>16</sup> Robbins FC. Measles: clinical features. Pathogenesis, pathology and complications. *Am J Dis Child*. 1962 Mar;103:266–273.

40,5 °C. Prior to the onset of rash, bluish-white Koplik's spots, which are pathognomonic for measles, may be seen in the oral mucosa. In uncomplicated measles cases, patients improve by the third day after rash onset, and have fully recovered 7–10 days after onset of disease.<sup>17</sup>

The severity of measles varies widely, depending on several host and environmental factors. The risk of developing severe or fatal measles increases for children aged <5 years, and persons living in overcrowded conditions, those who are malnourished especially with vitamin A deficiency, and those with immunological disorders, such as AIDS. Complications occur in approximately 30% of reported cases depending on age and predisposing conditions.<sup>17</sup> Relatively common complications of measles include otitis media, laryngotracheobronchitis (croup), diarrhoea and pneumonia. In children in developed countries, otitis media occurs in 7–9% of cases, diarrhoea in 8% of cases, and pneumonia in 1–6%.<sup>17, 3</sup> Post-infectious measles encephalitis occurs in about 1–4 per 1000–2000 cases, and subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) develops several years after the infection in about 1 per 10 000–100 000 cases.<sup>18</sup> Particularly severe complications of measles which occur in immunocompromised individuals are an acute progressive encephalitis (measles inclusion-body encephalitis), and a characteristic giant cell pneumonia.<sup>3</sup> In developing countries, persistent diarrhoea with protein-losing enteropathy may ensue, particularly in infants. In these countries, where malnutrition, particularly vitamin A deficiency, and exposure to other infectious diseases are common, the case-fatality rate for measles is usually 3–6%, but can be as high as 30%, particularly among displaced or isolated, immunologically naïve populations.<sup>3</sup> In developed countries death due to measles is rare and the case-fatality rate is usually 0,01–0,1%.<sup>19</sup> The greatest risk of death is in children younger than 1 year and in adults older than 30 years.<sup>3, 17</sup> In HIV-infected children, the case-fatality rate has been reported to be as high as 50%.<sup>20</sup>

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 is an important cause of preventable childhood blindness, particularly in Africa.<sup>3</sup>

typique est souvent accompagné d'une fièvre, qui peut atteindre jusqu'à 39,0-40,5 °C. Avant l'apparition de cet exanthème, on peut observer sur la muqueuse buccale des tâches blanchâtres (signes de Koplik), pathognomoniques de la rougeole. Dans les cas de rougeole sans complication, l'état des malades s'améliore à partir du troisième jour après la survenue de l'exanthème et ils sont complètement rétablis dans les 7 à 10 jours suivant l'apparition de la maladie.<sup>17</sup>

La gravité de la rougeole peut varier dans de larges mesures, en fonction de plusieurs facteurs liés à l'hôte et à l'environnement. Le risque de contracter une rougeole sévère ou mortelle est plus important pour les individus <5 ans et pour ceux qui vivent dans des conditions de promiscuité, souffrent de malnutrition (avec, en particulier, une carence en vitamine A), et qui présentent des troubles immunologiques, notamment le sida. Des complications apparaissent chez environ 30% des cas signalés, en fonction de l'âge et des affections prédisposantes.<sup>17</sup> L'otite moyenne, la laryngo-trachéo-bronchite (croup), la diarrhée et la pneumonie font partie des complications relativement courantes de la rougeole. Chez l'enfant, dans les pays développés, l'otite moyenne survient dans 7 à 9% des cas, la diarrhée dans 8% des cas et la pneumonie dans 1 à 6% des cas.<sup>17, 3</sup> Une encéphalite rougeoleuse postinfectieuse se déclare chez environ 1 à 4 cas pour 1000 à 2000 et une pan-encéphalite sclérosante subaiguë (PESS) se développe plusieurs années après l'infection chez environ 1 cas pour 10 000 à 100 000.<sup>18</sup> Parmi les complications particulièrement sévères de la rougeole intervenant chez les individus immunodéprimés, on peut mentionner l'encéphalite aiguë progressive (encéphalite rougeoleuse à corps d'inclusion) et la pneumonie à cellules géantes caractéristiques. Dans les pays en développement, la rougeole peut provoquer des diarrhées persistantes avec entéropathie exsudative (perte de protéines), en particulier chez les nourrissons. Dans ces pays, où la malnutrition, et en particulier les carences en vitamines A, et l'exposition à d'autres maladies infectieuses sont courantes, le taux de la létalité de la rougeole est habituellement de 3 à 6%, mais peut aussi atteindre jusqu'à 30%, notamment parmi les populations déplacées ou isolées, immunologiquement naïves. Dans les pays développés, les décès imputables à la rougeole sont rares et le taux de létalité se situe habituellement entre 0,01 et 0,1%.<sup>19</sup> Ce sont les enfants âgés de <1 an et les adultes de >30 ans<sup>3, 17</sup> qui sont exposés au risque de décès le plus élevé. Chez les enfants aussi infectés par le VIH, on a signalé des taux de létalité pouvant atteindre 50%.<sup>20</sup>

La carence en vitamine A contribue à retarder la guérison et à augmenter la fréquence des complications. De plus, l'infection rougeoleuse peut déclencher une carence aiguë en vitamine A et une xérophtalmie. En conséquence, elle est à l'origine d'un grand nombre de cas de cécité évitables chez l'enfant, notamment en Afrique.<sup>3</sup>

<sup>17</sup> Perry RT and Halsey NA. The Clinical Significance of Measles: A Review. *J Infect Dis.* 2004 May 1;189(Supplement 1):S4–16.

<sup>18</sup> Campbell H et al. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *International Journal of Epidemiology.* 2007;36:1334–1348.

<sup>19</sup> Wolfson LJ et al. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *Int. J. Epidemiol.* 2009;38, 192–205.

<sup>20</sup> Palumbo P et al. Population-based study of measles and measles immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 1992 Dec;11(12):1008–1014.

<sup>17</sup> Perry RT and Halsey NA. The Clinical Significance of Measles: A Review. *J Infect Dis.* 2004 May 1;189(Supplement 1):S4–16.

<sup>18</sup> Campbell H et al. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *International Journal of Epidemiology.* 2007;36:1334–1348.

<sup>19</sup> Wolfson LJ et al. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *Int. J. Epidemiol.* 2009;38, 192–205.

<sup>20</sup> Palumbo P et al. Population-based study of measles and measles immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 1992 Dec;11(12):1008–1014.

## Diagnosis

The WHO definition of suspected measles is a case with fever and maculopapular (non-vesicular) rash, or a case where a health-care worker suspects measles. Laboratory testing is necessary for definitive diagnosis as other conditions may mimic measles, including infections with rubella virus, parvovirus B19 (erythema infectiosum or Fifth disease), human herpes viruses 6 and 7 (roseola infantum), dengue virus, and *Streptococcus pyogenes* (scarlet fever). Laboratory confirmation of measles is based on detection of anti-measles virus IgM antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), or the detection of measles virus RNA by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) in throat swabs, oral fluid or nasopharyngeal mucus or urine.<sup>3</sup>

## Treatment

There is no specific treatment for measles. Case management of measles focuses on supportive care as well as the prevention and treatment of measles complications and secondary infections.<sup>21</sup> Since measles is highly contagious, patient isolation is an important intervention to prevent further spread of the virus. However, increasing population immunity through vaccination is the most effective way to prevent outbreaks.

Supportive care should be provided, including relieving common symptoms such as fever, cough, nasal congestion or rhinorrhea, conjunctivitis, and sore mouth. Nutritional support is recommended to reduce the risk of malnutrition due to diarrhoea, vomiting and poor appetite associated with measles. Breastfeeding should be encouraged where appropriate. Oral rehydration salts should be used as needed to prevent dehydration.

Although one study<sup>22</sup> reported that patients who received prophylactic antibiotics had fewer episodes of pneumonia and conjunctivitis and greater weight gain, antibiotics are generally not recommended for the treatment of measles unless secondary bacterial complications develop, such as pneumonia or otitis media.<sup>3</sup>

Vitamin A should be administered to all acute cases irrespective of the timing of previous doses of vitamin A. Vitamin A oral dosage should be given immediately on diagnosis and repeated the next day; 50 000 IU should be given to infants aged <6 months, 100 000 IU to infants aged 6–11 months and 200 000 IU to children aged ≥12 months.<sup>23</sup> If the child has clinical ophthalmic signs of vitamin A deficiency such as Bitot's spots, a third dose should be given 4–6 weeks later. Even in

## Diagnostic

L'OMS définit un cas suspect de rougeole comme un cas présentant de la fièvre et une éruption maculopapulaire (non vésiculaire) ou comme un cas chez lequel un membre du personnel soignant suspecte la présence d'une rougeole. Une analyse en laboratoire est nécessaire pour porter un diagnostic définitif car d'autres affections imitent parfois cette maladie, notamment des infections par le virus rubéoleux, par le parvovirus B19 (érythème infectieux ou cinquième maladie), les virus de l'herpès humain 6 et 7 (roseola infantum), le virus de la dengue et *Streptococcus pyogenes* (virus de la scarlatine). La confirmation en laboratoire de la rougeole repose sur la détection des anticorps IgM dirigés contre le virus rougeoleux par titrage immuno-enzymatique ELISA ou par détection de l'ARN du virus rougeoleux en utilisant la transcription inverse couplée à l'amplification génique (RT-PCR) sur des écouvillonnages de gorge, des sécrétions orales, du mucus nasopharyngé ou de l'urine.<sup>3</sup>

## Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de la rougeole. La prise en charge des cas consiste principalement à dispenser des soins de soutien et à prévenir et à traiter les complications de la rougeole et les infections secondaires.<sup>21</sup> La rougeole étant fortement contagieuse, l'isolement des malades est une intervention importante pour empêcher le virus de continuer à se propager. Néanmoins, l'accroissement de l'immunité des populations par la vaccination est le moyen le plus efficace de prévenir les flambées.

Des soins de soutien devront être délivrés aux malades, notamment pour soulager les symptômes courants comme la fièvre, la toux, la congestion nasale ou la rhinite, la conjonctivite et les maux de gorge. Un soutien nutritionnel est recommandé pour réduire le risque de dénutrition due à la diarrhée, aux vomissements et au manque d'appétit, accompagnant la rougeole. L'allaitement au sein devra être encouragé, le cas échéant. Des sels de réhydratation orale devant être utilisés si nécessaire pour prévenir la déshydratation.

Bien que selon une étude<sup>22</sup> des patients ayant reçu des antibiotiques à titre prophylactique aient présenté moins d'épisodes de pneumonie ou de conjonctivite et un gain de poids plus important, les antibiotiques ne sont généralement pas recommandés pour traiter la rougeole, sauf en cas de complication bactérienne secondaire, telle que pneumonie ou otite moyenne.<sup>3</sup>

De la vitamine A devra être administrée à tous les cas aigus indépendamment de la chronologie suivie pour les doses précédentes de vitamine A. Une dose de vitamine A par voie orale devra être prise immédiatement après le diagnostic, suivie d'une nouvelle dose le jour suivant; il faudra donner 50 000 UI aux nourrissons de <6 mois, 100 000 UI aux nourrissons de 6 à 11 mois et 200 000 UI aux enfants de ≥12 ans.<sup>23</sup> Si un enfant présente des signes ophtalmiques de carence en vitamine A comme des taches de Bitot, une troisième dose devra lui être

<sup>21</sup> Treating measles in children. World Health Organization, Geneva, 1996. Available at <http://apps.who.int/iris/handle/10665/63706>, accessed December 2016.

<sup>22</sup> Garly ML et al. Prophylactic antibiotics to prevent pneumonia and other complications after measles: community based randomised double blind placebo controlled trial in Guinea-Bissau. *BMJ*. 2006 December 16;333(7581):1245.

<sup>23</sup> Vitamin A supplementation in infants and children 6–59 months of age. Available at [http://www.who.int/elena/titles/guidance\\_summaries/vitamina\\_children/en/](http://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/vitamina_children/en/), accessed February 2017.

<sup>21</sup> Treating measles in children. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 1996. Disponible sur <http://apps.who.int/iris/handle/10665/63706>, consulté en décembre 2016.

<sup>22</sup> Garly ML et al. Prophylactic antibiotics to prevent pneumonia and other complications after measles: community based randomised double blind placebo controlled trial in Guinea-Bissau. *BMJ*. 2006 December 16;333(7581):1245.

<sup>23</sup> Vitamin A supplementation in infants and children 6–59 months of age. Disponible sur [http://www.who.int/elena/titles/guidance\\_summaries/vitamina\\_children/en/](http://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/vitamina_children/en/), consulté en février 2017.

countries where measles is not usually severe, vitamin A should be given in all cases of severe measles.

### Post-exposure prophylaxis

In unimmunized or insufficiently immunized individuals, measles vaccine may be administered within 72 hours of exposure to measles virus to protect against disease. If disease does develop, symptoms are usually not severe and the duration of illness is shortened.<sup>3</sup> For susceptible individuals for whom MCV is contraindicated, human immune globulin may be given after measles virus exposure, particularly to pregnant women, infants aged <6 months, and individuals with impaired immune systems. If administered within 6 days of exposure, this method of passive immunization can prevent illness or reduce its severity.<sup>24</sup>

### Naturally-acquired immunity

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 the virus once infection has occurred. Long-lasting, possibly lifelong, immunological memory following wild-type virus 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 ensures protection from infection. Infants can be protected temporarily by maternal anti-measles IgG antibodies which cross the placenta to the fetus. Depending on the concentration of passively-acquired maternal antibodies, infants are usually protected against measles for 6–9 months. However, infants whose mothers have vaccine-induced immunity receive less maternal antibody than infants whose mothers had had wild-type measles virus infection, resulting in a shorter duration of protection. A large infective dose of virus may occasionally overcome the protection afforded by maternal antibodies, and measles has been observed in neonates and infants whose mothers escaped wild-type virus infection and had never been vaccinated against measles.<sup>3</sup>

### Measles vaccines

Measles vaccines were first licensed in 1963. Currently, only live attenuated products are available on the market. An inactivated vaccine was developed but later withdrawn because vaccinated children developed a more severe atypical form of measles upon subsequent measles virus infection. In the 1980s, live attenuated measles vaccines of increased titre (>10<sup>5</sup> TCID<sub>50</sub>, the virus titre required to infect 50% of host cells in culture)

administrée 4 à 6 semaines plus tard. Même dans les pays où la rougeole est habituellement peu sévère, on prescrira de la vitamine A à tous les cas de rougeole sévère.

### Prophylaxie postexposition

Chez les individus non-immunisés ou insuffisamment immunisés, le vaccin antirougeoleux peut être administré dans les 72 heures suivant une exposition au virus rougeoleux en tant que protection contre la maladie. Si celle-ci se développe quand même, les symptômes ne sont généralement pas sévères et la durée de la maladie est abrégée.<sup>3</sup> Dans le cas des individus sensibles pour lesquels le vaccin à valence rougeole est contre-indiqué, il est possible d'administrer de l'immunoglobuline humaine après une exposition au virus rougeoleux, en particulier s'il s'agit de femmes enceintes, de nourrissons de <6 mois ou d'individus dont le système immunitaire est défaillant. Si elle est administrée dans les 6 jours suivant l'exposition, cette méthode d'immunisation passive peut prévenir la maladie ou limiter sa gravité.<sup>24</sup>

### Immunité d'origine naturelle

Si la présence d'anticorps circulants neutralisants contre l'antigène est suffisante pour prévenir une infection par le virus rougeoleux, une immunité à médiation cellulaire est nécessaire pour éliminer ce virus une fois l'infection installée. La mémoire immunologique à long terme (potentiellement à vie) acquise après une infection par le virus rougeoleux de type sauvage repose à la fois sur la production d'anticorps spécifiques de ce virus et sur la circulation de lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques du virus de la rougeole. Bien que les anticorps dirigés contre le virus de la rougeole puissent diminuer avec le temps, la capacité à produire rapidement des réponses immunitaires humorales et cellulaires secondaires assure la protection contre l'infection. Les nourrissons peuvent être protégés temporairement par les anticorps IgG antirougeoleux maternels qui traversent le placenta jusqu'au fœtus. En fonction du titre d'anticorps maternels acquis passivement, les nourrissons sont en général protégés pendant 6 à 9 mois. Néanmoins, les enfants dont les mères possédaient une immunité induite par la vaccination auront reçu moins d'anticorps maternels que ceux dont les mères avaient contracté une infection par le virus rougeoleux de type sauvage, ce qui se traduit par une plus courte durée de la protection. Une dose virale importante et infectieuse peut occasionnellement submerger la protection conférée par les anticorps maternels et on a également observé des cas de rougeole chez des nouveau-nés et des nourrissons dont les mères avaient échappé à l'infection par le virus sauvage et n'avaient jamais été vaccinées.<sup>3</sup>

### Vaccins antirougeoleux

Des vaccins antirougeoleux ont été homologués pour la première fois en 1963. Actuellement, on ne dispose sur le marché que de produits vivants atténués. Un vaccin inactivé a été mis au point, mais il a été retiré ultérieurement car certains enfants vaccinés présentaient une forme atypique sévère de la rougeole après une infection par le virus rougeoleux. Dans les années 1980, des vaccins antirougeoleux vivants atténués avec un titre viral plus élevé (>10<sup>5</sup> TCID<sub>50</sub>, le titre viral nécessaire pour infecter 50%

<sup>24</sup> McLean HQ et al. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013: Summary Recommendations of the Advisor Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2013 Jun 14;62(RR-04): 1–34.

<sup>24</sup> McLean HQ et al. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013: Summary Recommendations of the Advisor Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2013 Jun 14;62(RR-04): 1–34.

were tested as an approach to overcome the inhibitory effect of maternal antibodies on the infant's immune response, but this was discontinued after reports of excess mortality in girls who had received these high titre vaccines as compared with girls immunized with standard titre vaccines.<sup>25</sup>

Several live attenuated measles vaccines are available, either as monovalent vaccine or in combination with rubella, mumps, or varicella vaccines, or some combination of these. When using the combined measles–rubella (MR) vaccine, measles–mumps–rubella (MMR) vaccine, or measles–mumps–rubella–varicella (MMRV) vaccine, the protective immune response to each individual vaccine antigen is largely unchanged.

### Vaccine characteristics, content, dosage, administration, storage

Most live attenuated measles vaccines originate from the Edmonston strain of measles virus. Well known vaccine strains derived from the original Edmonston isolate include the Schwarz, Edmonston–Zagreb, AIK-C and Moraten strains, all in use since the 1960s. Nucleotide sequence analysis of selected genes has shown minimal (<0.6%) differences among these strains.<sup>26</sup> Non-Edmonston strains, such as CAM-70, TD-97, Leningrad-16 and Shanghai-191, tend to show more sequence divergence. Because there is insufficient evidence of clinically significant differences among these attenuated vaccines in terms of effectiveness and adverse reactions, they are collectively referred to as “measles vaccine”, whether used as a single antigen or in MCV combinations. Measles vaccine, as a single antigen or combination, protects equally well against all wild-type measles virus genotypes. Measles vaccine may contain small amounts of the antibiotic neomycin (<25 µg) as a residue of the manufacturing process, or stabilizers including human albumin, sorbitol and hydrolyzed gelatin.

Internationally available measles vaccines are safe, effective, and may be used interchangeably within immunization programmes. WHO developed a set of recommendations for manufacturing and quality control (production and lot-release), safety and efficacy of MCVs.<sup>27</sup>

des cellules hôtes d'une culture) ont été testés en tant qu'approche pour surmonter l'effet inhibiteur des anticorps maternels sur la réponse immunitaire des nourrissons, mais ces essais ont été stoppés après le signalement d'un excès de mortalité chez des filles ayant reçu des vaccins à haut titre par rapport à des filles vaccinées avec des vaccins à titre standard.<sup>25</sup>

Plusieurs vaccins antirougeoleux atténués vivants sont disponibles, soit sous forme monovalente, soit sous forme d'association avec des vaccins contre la rubéole, les oreillons ou la varicelle, ou avec des associations de ses vaccins. Lorsqu'on utilise l'association vaccinale contre la rougeole et la rubéole (RR), l'association vaccinale contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), ou le vaccin associant des valences rougeole, oreillons, rubéole et varicelle (RORV), la réponse immunitaire protectrice à chacun des antigènes vaccinaux pris individuellement reste en grande partie inchangée.

### Caractéristiques, contenu, posologie, administration et stockage des vaccins

La plupart des vaccins vivants atténués sont issus de la souche Edmonston du virus rougeoleux. Les souches vaccinales bien connues qui dérivent de cet isolement original sont les souches Schwarz, Edmonston-Zagreb, AIK-C et Moraten, toutes en usage depuis les années 1960. L'analyse des séquences nucléotidiques de certains gènes sélectionnés a révélé des différences minimales (<0,6%) entre ces souches.<sup>26</sup> Les souches «non-Edmonston», comme les souches CAM-70, TD-97, Leningrad-16 et Shanghai-191, ont tendance à présenter une divergence plus marquée de ces séquences. En raison de l'insuffisance de preuves pour différencier significativement sur le plan clinique ces vaccins atténués par leur efficacité ou leurs réactions indésirables, ces produits sont désignés collectivement par l'expression «vaccins antirougeoleux», qu'ils soient utilisés comme antigène seul ou dans des associations vaccinales à valence rougeole. 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 antirougeoleux, sous forme d'antigène seul ou d'association, assure une protection aussi bonne contre tous les génotypes du virus rougeoleux sauvage. Il peut contenir une petite quantité de l'antibiotique néomycine (<25 µg), en tant que résidu du processus de fabrication, ou des agents stabilisants dont l'albumine humaine, le sorbitol et la gélatine hydrolysée.

Les vaccins disponibles sur le marché international sont sûrs, efficaces et utilisables de manière interchangeable dans les programmes de vaccination. L'OMS a élaboré une série de recommandations concernant la fabrication, le contrôle de la qualité (production et libération des lots), l'innocuité et l'efficacité des vaccins MCV.<sup>27</sup>

<sup>25</sup> Knudsen KM et al. Child mortality following standard, medium or high titre measles immunization in West Africa. *Int J Epidemiol.* 1996 Jun;25(3):665–673.

<sup>26</sup> 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.

<sup>27</sup> Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccine (live). WHO Technical Report Series, No. 840 (Annex 3), World Health Organization, Geneva, 1994. Available at [http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/mmr/WHO\\_TRS\\_840\\_A3.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/mmr/WHO_TRS_840_A3.pdf?ua=1), accessed December 2016.

<sup>25</sup> Knudsen KM et al. Child mortality following standard, medium or high titre measles immunization in West Africa. *Int J Epidemiol.* 1996 Jun;25(3):665–673.

<sup>26</sup> 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.

<sup>27</sup> WHO. Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccine (live). Série de rapports techniques de l'OMS No 840 (annex 3), Organisation mondiale de la Santé, Genève, 1994. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/mmr/WHO\\_TRS\\_840\\_A3.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/mmr/WHO_TRS_840_A3.pdf?ua=1), consulté en décembre 2016.



The standard volume of MCVs is 0.5 ml. Measles vaccines are usually injected subcutaneously, but are also effective when injected intramuscularly. The preferred site of injection is the anterolateral thigh or upper arm depending on the child's age. Measles vaccines are licensed for use starting as early as 6 months of age. In countries where incidence and mortality from measles are high in the first year of life, manufacturers recommend that vaccination be initiated at 9 months or shortly thereafter. In countries where infection occurs later in life, vaccination can be delayed until 12–15 months of age. For primary immunization, 2 doses are recommended. The second dose of MCV is usually provided in the second year of life or at school entry, but it may be administered as early as 4 weeks after the first dose. The second dose is needed to protect children who did not develop protective immunity after the first dose.

Before use, the lyophilized vaccine is reconstituted with sterile diluent supplied by the manufacturers. A preservative-containing reconstitution fluid is not recommended because it would inactivate the vaccine virus.<sup>3</sup> Each dose of 0.5 ml of the reconstituted vaccine contains  $\geq 1000$  viral infective units of the vaccine strain. In general, it is recommended that freeze-dried vaccine be stored in a refrigerated condition below +8 °C. However, MCV may also be stored between -70 °C and -20 °C for long-term preservation of viral potency.<sup>3</sup> The diluent must not be frozen and can be stored at ambient temperature; it should be cooled to 2–8 °C before reconstitution. Reconstituted measles vaccine loses about 50% of its potency after 1 hour at 20 °C and almost all potency after 1 hour at 37 °C. The vaccine is also sensitive to light and should be stored in coloured glass vials protected from sunlight. After reconstitution, the vaccine must be stored in the dark at 2–8 °C and used within 6 hours.

The timing of the first and second doses of MCV (MCV1 and MCV2) varies across countries and regions. In general, countries with long-standing immunization programmes reaching good coverage and low measles incidence offer both doses at older ages and rely on routine services for delivery. Countries with weaker health infrastructure use vaccination campaigns to increase coverage with 2 doses of MCVs. The diversity in measles vaccination schedules results from differences among countries in rates of endemic measles virus transmission, the health service infrastructure, as well as in the ability of programmes to access children at different ages.

### **Immunogenicity, efficacy and effectiveness**

Measles vaccine induces both humoral and cellular immune responses similar to those induced by wild-type measles virus infection, although antibody concentrations are usually lower. After vaccination, transient measles virus-specific IgM antibodies appear in the

Le volume standard de MCV est 0,5 ml. Les vaccins antirougeoleux sont habituellement injectés par voie sous-cutanée, mais ils sont également efficaces en injection intramusculaire. Le site d'injection préférable est la face antérolatérale de la cuisse ou le haut du bras en fonction de l'âge de l'enfant. Les vaccins antirougeoleux sont homologués pour être utilisés à partir de 6 mois. Dans les pays où l'incidence de la rougeole et la mortalité que cette maladie provoque sont importantes au cours de la première année de vie, les fabricants recommandent de commencer la vaccination à l'âge de 9 mois ou peu de temps après. Dans les pays où l'infection intervient à un stade ultérieur de la vie, l'injection peut être différée jusqu'à l'âge de 12-15 mois. Pour la primovaccination, 2 doses sont recommandées. La seconde dose de MCV est habituellement fournie au cours de la deuxième année de vie, lors de l'entrée à l'école, mais elle peut aussi être administrée dès 4 semaines après la première dose. Cette seconde dose est nécessaire pour protéger les enfants qui n'ont pas encore constitué d'immunité protectrice après la première injection.

Avant utilisation, le vaccin lyophilisé est reconstitué avec un diluent stérile fourni par les fabricants. Il n'est pas recommandé d'utiliser un liquide de reconstitution contenant un conservateur car celui-ci inactiverait le virus vaccinal.<sup>3</sup> Chaque dose de 0,5 ml de vaccin reconstitué contient  $\geq 1000$  unités virales infectantes de la souche vaccinale. En général, il est recommandé de conserver le vaccin lyophilisé en conditions réfrigérées, à une température inférieure à + 8° C. Néanmoins, on peut également stocker les MCV entre -70° C et -20° C pour préserver leur activité virale à plus long terme.<sup>3</sup> Le diluant ne doit pas être congelé et peut être conservé à la température ambiante; il devra être refroidi entre 2 et 8° avant la reconstitution. Une fois reconstitué, le vaccin perd au bout d'une heure à 20° C environ 50% de son activité et au bout d'une heure à 37° C, quasiment la totalité de celle-ci. Il est également sensible à la lumière et doit donc être conservé dans des flacons en verre teinté, qui protègent de la lumière solaire. Après reconstitution, il faut le garder à l'obscurité entre 2 et 8° C et l'utiliser dans les 6 heures suivantes.

Le calendrier d'administration de la première et de la seconde dose de MCV (MCV1 et MCV2) varie selon les pays et les régions. En général, les pays qui disposent de programmes de vaccination opérationnels depuis longtemps et qui obtiennent des taux de couverture satisfaisants et une faible incidence de la rougeole proposent les 2 doses à des âges plus avancés et s'appuient sur les services de vaccination systématique pour la délivrance de ces doses. Les pays dont les infrastructures sanitaires sont plus faibles font appel à des campagnes de vaccination pour augmenter la couverture par 2 doses de MCV. La diversité des calendriers vaccinaux pour la rougeole résulte de différences entre les pays concernant les taux de transmission du virus rougeoleux endémique, les infrastructures de santé et la capacité des programmes à accéder aux enfants des différentes classes d'âge.

### **Immunogénicité, efficacité et efficacie**

Le vaccin antirougeoleux induit une réponse immunitaire à la fois humorale et cellulaire, similaire à celle provoquée par une infection par le virus rougeoleux de type sauvage, bien que les titres en anticorps soient en général plus bas. Après la vaccination, des anticorps IgM spécifiques de la rougeole apparaissent

blood and IgA antibodies appear in mucosal secretions. IgG antibodies are produced subsequently and persist in the blood for years. Vaccination also induces measles virus-specific CD4+ and CD8+ T lymphocytes.<sup>11</sup>

Antibodies to H and F proteins contribute to virus neutralization and are the best correlates of protection against measles virus 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 is assessed on the basis of ELISA results, a method which is less sensitive at lower antibody concentrations.<sup>11</sup>

Wild-type measles virus causes significant immunosuppression that lasts for several years and has been associated with increases in overall infectious disease mortality in children.<sup>28,29</sup> Available data suggest that the current WHO recommended schedule for MCV has a beneficial effect on all-cause mortality in children that cannot be explained by the prevention of measles alone.<sup>30</sup>

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.<sup>31</sup> Primary vaccination failures occur in up to 10–15% of infants vaccinated at age 9 months.<sup>3</sup> In a review of field studies evaluating measles vaccine effectiveness of a single dose of MCV administered at 9–11 months and greater than 12 months of age, the median vaccine effectiveness was 84% (interquartile range (IQR), 72–95%) and 92.5% (IQR, 84.8–97%), respectively.<sup>32</sup> The development of a high avidity antibody response is critical for the development of protective immunity to measles virus. Antibody avidity to measles virus is generally lower in children vaccinated at 6 or 9 months of age compared with the avidity obtained in children vaccinated at age 12 months.<sup>33</sup> Therefore, the recommended age at vaccination must balance the risk of primary vaccine failure, which decreases with increasing age, with the risk of measles virus infection prior to vaccination which increases with age.

Studies on revaccination in children who did not respond to their first dose of measles vaccine demonstrate that approximately 95% develop protective immunity after the second dose.<sup>3</sup> In people with pre-existing antibodies, revaccination may not result in sufficient vaccine virus

transitoirement dans le sang ainsi que des anticorps IgA dans des sécrétions mucosiques; des anticorps IgG sont ensuite produits et persistent dans le sang pendant des années. La vaccination induit aussi la production de lymphocytes T CD4+ et T CD8+ spécifiques du virus rougeoleux.<sup>11</sup>

Les anticorps dirigés contre les protéines H et F contribuent à la neutralisation virale et représentent les meilleurs corrélats d'une protection contre l'infection rougeoleuse. On considère que la présence d'anticorps neutralisants, souvent mise en évidence par une épreuve de neutralisation sur plaque, est le corrélat le plus fiable de la protection (titre protecteur >120 mUI/ml). Dans de nombreux laboratoires cependant, on évalue l'immunité à partir des résultats de titrages immunoenzymatiques (ELISA), méthodes moins sensibles à de faibles titres d'anticorps.<sup>11</sup>

Les virus rougeoleux de type sauvage entraînent une immunodépression importante qui dure plusieurs années et a été associée à une augmentation de la mortalité globale par maladie infectieuse chez les enfants.<sup>28,29</sup> Les données disponibles laissent à penser que le calendrier actuellement recommandé par l'OMS pour le MCV a un effet bénéfique sur la mortalité toutes causes confondues chez l'enfant, qui ne peut être expliqué uniquement par la prévention de la rougeole.<sup>30</sup>

Il est fréquent que la vaccination des nourrissons avant l'âge de 6 mois ne parvienne pas à provoquer une séroconversion en raison de l'immaturité du système immunitaire et de la présence d'anticorps maternels neutralisants.<sup>31</sup> L'échec de la primovaccination se produit chez une proportion atteignant jusqu'à 10-15% des nourrissons vaccinés à l'âge de 9 mois.<sup>3</sup> Dans le cadre d'une revue d'études sur le terrain évaluant l'efficacité contre la rougeole d'une dose unique de MCV administrée à 9-11 mois et à >12 mois, on a relevé une efficacité médiane du vaccin de 84% (intervalle interquartile: 72-95%) et de 92,5% (intervalle interquartile: 84,8-97%), respectivement.<sup>32</sup> Le développement d'une réponse en anticorps à forte avidité 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 que celle obtenue chez l'enfant de 12 mois.<sup>33</sup> Par conséquent, dans la détermination de l'âge recommandé pour la vaccination, il faut mettre en balance le risque d'échec de la primovaccination, qui diminue avec l'âge, avec le risque d'infection rougeoleuse avant que l'enfant ne soit vacciné, qui augmente avec l'âge.

Les études sur la revaccination d'enfants n'ayant pas réagi à la première dose de vaccin antirougeoleux montrent qu'approximativement 95% d'entre eux se dotent d'une immunité protectrice après la seconde dose.<sup>3</sup> Chez les sujets ayant des anticorps préexistants, la revaccination pourrait ne pas entraîner une

<sup>28</sup> Mina MJ et al. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*. 2015 May 8;348(6235):694–699.

<sup>29</sup> 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.

<sup>30</sup> See No. 21, 2014, pp. 221–236.

<sup>31</sup> Caceres VM et al. Factors determining prevalence of maternal antibody to MV throughout infancy: a review. *Clinical Infectious Diseases*. 2000, 31:110–119.

<sup>32</sup> Uzicanin A and Zimmerman L. Field effectiveness of live attenuated measles-containing vaccines: a review of published literature. *J Infect Dis*. 2011 Jul;204 Suppl 1:S133–148.

<sup>33</sup> Grading of scientific evidence – table I: Effectiveness of measles vaccine in young children and adolescents. Available at [http://www.who.int/immunization/documents/measles\\_grad\\_effectiveness.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/documents/measles_grad_effectiveness.pdf?ua=1)

<sup>28</sup> Mina MJ et al. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*. 2015 May 8;348(6235):694–699.

<sup>29</sup> 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.

<sup>30</sup> Voir N° 21, 2014, pp. 221-236.

<sup>31</sup> Caceres VM et al. Factors determining prevalence of maternal antibody to MV throughout infancy: a review. *Clinical Infectious Diseases*. 2000, 31:110–119.

<sup>32</sup> Uzicanin A and Zimmerman L. Field effectiveness of live attenuated measles-containing vaccines: a review of published literature. *J Infect Dis*. 2011 Jul;204 Suppl 1:S133–148.

<sup>33</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau I: Effectiveness of measles vaccine in young children and adolescents. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/documents/measles\\_grad\\_effectiveness.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/documents/measles_grad_effectiveness.pdf?ua=1)

réplication to boost antibody concentrations. However, 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.<sup>3</sup>

As some individuals do not mount a protective immune response to MCV1, especially when it is given before 12 months of age, a single dose may not lead to protection. In countries where MCV1 is administered during the second year of life, primary vaccine failure rates are approximately 5%.<sup>3</sup>

The antibody response to measles vaccine can be impaired in HIV-infected children. In several studies conducted early in the HIV epidemic in the USA, approximately 25–33% of HIV-infected children responded to a single dose of MCV, while in Malawi, only 64% of HIV-infected children seroconverted after 2 doses of MCV compared to 94% of HIV-exposed but uninfected children.<sup>34</sup>

Several studies have examined the response to measles vaccination or revaccination after initiating highly active antiretroviral treatment (HAART) and suggest that children receiving HAART are more likely to respond to revaccination than HIV-infected children not receiving HAART.<sup>35</sup>

### Duration of protection

Although the duration of protection following measles vaccination is more variable than following wild-type virus infection, evidence indicates that a single dose of correctly administered measles vaccine which results in seroconversion will afford lifelong protection for most healthy individuals.<sup>3</sup> Even in countries where measles is no longer endemic, antibodies to measles virus persist for decades.<sup>3, 36, 37</sup> Studies using IgG avidity measurements to separate primary vaccination failures from secondary vaccination failures suggest that secondary failures may occur at least occasionally due to waning immunity.<sup>38, 39, 40</sup> However, declining immunity does not appear to play a major role in measles virus transmission.

réplication virale suffisante pour renforcer les titres d'anticorps. Cependant, bien que les titres en anticorps induits par la vaccination baissent avec le temps et puissent devenir indétectables, la mémoire immunologique persiste et, après une exposition au virus de la rougeole, la plupart des personnes vaccinées produisent une réponse immunitaire protectrice.<sup>3</sup>

Certains individus ne fournissant pas de réponse immunitaire protectrice après l'administration du MCV1, notamment lorsque celle-ci intervient avant 12 mois, une dose unique peut ne pas induire de protection. Dans les pays où le MCV1 est administré pendant la deuxième année de vie, les taux d'échec de la primo-vaccination sont de 5% environ.<sup>3</sup>

La réponse en anticorps au vaccin antirougeoleux peut être altérée chez les enfants infectés par le VIH. Dans plusieurs études menées au début de l'épidémie de VIH aux États-Unis d'Amérique, approximativement 25 à 33% des enfants infectés par ce virus avaient réagi à une dose unique de MCV, tandis qu'au Malawi, 64% seulement des enfants infectés par le VIH avaient subi une séroconversion après 2 doses de MCV, contre 94% des enfants exposés au VIH, mais non infectés par ce virus.<sup>34</sup>

Plusieurs études ont examiné la réponse à la vaccination ou à la revaccination antirougeoleuse après la mise en route d'un traitement antirétroviral hautement actif (TARHA) et suggèrent que les enfants recevant ce traitement ont une plus grande probabilité de répondre à la revaccination que des enfants infectés par le VIH ne bénéficiant pas du TARHA.<sup>35</sup>

### Durée de la protection

Bien que la durée de la protection résultant de la vaccination antirougeoleuse soit plus variable que celle acquise après une infection par le virus rougeoleux de type sauvage, des éléments indiquent qu'une dose unique de vaccin antirougeoleux correctement administrée et entraînant une séroconversion confère une protection à vie chez la plupart des individus en bonne santé.<sup>3</sup> Même dans les pays où la rougeole n'est plus endémique, la présence d'anticorps dirigés contre le virus rougeoleux persiste pendant des décennies.<sup>3, 36, 37</sup> Des études faisant appel à des mesures de l'avidité des IgG pour différencier les échecs de la primovaccination de ceux de la vaccination secondaire laissent à penser que les échecs secondaires peuvent être dus au moins occasionnellement au déclin de l'immunité.<sup>38, 39, 40</sup> Néanmoins, la baisse de l'immunité ne semble pas jouer un rôle majeur dans la transmission du virus rougeoleux.

<sup>34</sup> Grading of scientific evidence – table II: Safety and immunogenicity in HIV infected children. Available at [http://www.who.int/immunization/measles\\_grad\\_HIV.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/measles_grad_HIV.pdf?ua=1)

<sup>35</sup> Report to SAGE on Evidence Supporting Measles Revaccination for HIV infected Children Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/7\\_Measles\\_Revaccination\\_HIV\\_Infected\\_Children\\_Report\\_SAGE\\_26\\_September\\_2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/7_Measles_Revaccination_HIV_Infected_Children_Report_SAGE_26_September_2015.pdf?ua=1), accessed January 2017.

<sup>36</sup> Davidkin I et al. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis.* 2008;197: 950–956.

<sup>37</sup> Dine MS et al. Persistence of vaccine-induced antibody to measles 26–33 years after vaccination. *J Infect Dis.* 2004 May 1;189 Suppl 1:S123–130.

<sup>38</sup> 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.

<sup>39</sup> 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.

<sup>40</sup> Grading of scientific evidence – table III: Duration of protection following measles immunization. Available at [http://www.who.int/immunization/measles\\_grad\\_duration.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/measles_grad_duration.pdf?ua=1)

<sup>34</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau II: Safety and immunogenicity in HIV infected children. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/measles\\_grad\\_HIV.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/measles_grad_HIV.pdf?ua=1)

<sup>35</sup> Report to SAGE on Evidence Supporting Measles Revaccination for HIV infected Children Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/7\\_Measles\\_Revaccination\\_HIV\\_Infected\\_Children\\_Report\\_SAGE\\_26\\_September\\_2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/7_Measles_Revaccination_HIV_Infected_Children_Report_SAGE_26_September_2015.pdf?ua=1), consulté en janvier 2017.

<sup>36</sup> Davidkin I et al. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis.* 2008;197: 950–956.

<sup>37</sup> Dine MS et al. Persistence of vaccine-induced antibody to measles 26–33 years after vaccination. *J Infect Dis.* 2004 May 1;189 Suppl 1:S123–130.

<sup>38</sup> 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.

<sup>39</sup> 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.

<sup>40</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau III: Duration of protection following measles immunization. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/measles\\_grad\\_duration.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/measles_grad_duration.pdf?ua=1)

## Vaccine safety

Adverse reactions following measles vaccination are generally mild and transient. Within 24 hours of vaccination, vaccine recipients may experience slight pain and tenderness at the site of injection, which usually resolves in 2–3 days. Approximately 7–12 days after vaccination, systemic reactions occur in about 5–15% of recipients including fever of >39 °C for 1–2 days. A transient rash occurs in about 2% of recipients. Adverse events, with the exception of anaphylactic reactions, are less likely to occur after MCV2 vaccination.<sup>41, 42</sup>

Serious adverse events such as toxic shock syndrome, septicæmia, and occasionally even fatal events, following measles vaccine administration (particularly when using multi-dose vials) can occur because of failure to adhere strictly to the manufacturer's recommendations when handling, reconstituting and administering measles vaccines.

Allergic reactions to vaccine components including neomycin and the stabilizers have also been reported after measles vaccination. Hypersensitivity reactions, such as urticaria at the injection site, rarely occur after measles vaccination. Anaphylactic reactions to MCV are considered extremely rare, occurring at a rate of 3.5–10 cases per million doses. Anaphylactic reactions are usually attributed to gelatin stabilizers used in vaccine production and not to residual egg proteins.<sup>41</sup>

MCV occasionally induces febrile seizures. Studies have reported seizure rates of 1 per 2941 and 1 per 1150 doses. An association between residual seizure disorders and measles vaccination has not been established. Transient thrombocytopenia following measles vaccination occurs rarely in approximately 1 per 30 000–40 000 vaccinated children.<sup>41</sup>

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. There is also very strong scientific evidence that measles vaccination is not linked to inflammatory bowel disease or to autism. The size of the studied populations has afforded statistical power sufficient to detect even rare associations.<sup>41, 42</sup>

As with single-antigen 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 double

## Sécurité vaccinale

En général, les réactions indésirables suite à la vaccination anti-rougeoleuse sont bénignes et passagères. Dans les 24 heures qui suivent, de légères douleurs et une sensibilité à la palpation peuvent se manifester au niveau du site d'injection, mais elles disparaissent habituellement en l'espace de 2 à 3 jours. Environ 7 à 12 jours après la vaccination, 5 à 10% des sujets vaccinés peuvent présenter des réactions systémiques, et notamment une élévation de la température corporelle à >39°C pendant 1 à 2 jours. Un exanthème transitoire survient chez environ 2% des personnes. À l'exception des réactions anaphylactiques, les événements indésirables ont une moindre probabilité d'occurrence après l'injection de la seconde dose (MCV2).<sup>41, 42</sup>

Des événements indésirables graves comme un syndrome de choc toxique, une septicémie ou un événement occasionnellement fatal peuvent survenir après l'administration du vaccin antirougeoleux (en particulier lorsqu'on utilise des flacons multidoses) parce que les recommandations du fabricant n'ont pas été strictement respectées lors de la manipulation, de la reconstitution ou de l'injection de ce vaccin.

Des réactions allergiques à certains constituants du vaccin, y compris la néomycine et des agents stabilisants, ont aussi été signalées après une vaccination contre la rougeole. Des réactions d'hypersensibilité, comme de l'urticaire au niveau du site d'injection, interviennent aussi de façon rare après cette vaccination. Les réactions anaphylactiques au MCV sont considérées comme extrêmement rares, avec un taux d'occurrence de 3,5 à 10 cas par million de doses. Elles sont généralement attribuées aux agents stabilisants à base de gélatine utilisés dans la production du vaccin et non à des résidus de protéine de l'œuf.<sup>41</sup>

Le MCV provoque parfois des convulsions fébriles. Certaines études rapportent des fréquences pour les réactions convulsives de 1 cas/2941 doses et 1 cas/1150 doses. Il n'a pas été établi d'association entre troubles convulsifs résiduels et vaccination antirougeoleuse. On observe de façon rare après la vaccination antirougeoleuse une thrombocytopénie transitoire chez approximativement 1/30 000–40 000 enfants vaccinés.<sup>41</sup>

Des études de grande ampleur menées 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 du vaccin antirougeoleux. Par ailleurs, il existe des preuves scientifiques très fortes de l'absence de lien entre la vaccination antirougeoleuse et les maladies inflammatoires de l'intestin ou l'autisme. La taille des populations étudiées a permis d'obtenir une puissance statistique suffisante pour détecter même des associations rares.<sup>41, 42</sup>

Comme avec le vaccin contenant l'antigène antirougeoleux seul, les événements indésirables suivant l'administration d'un MMR ou d'un MMRV sont essentiellement bénins et transitoires, bien que la fréquence de convulsions fébriles intervenant 7 à 10 jours après la première dose chez les enfants vaccinés avec un MMRV

<sup>41</sup> Information sheet. Observed rate of vaccine reactions – measles, mumps and rubella vaccines, May 2014. World Health Organization, Geneva, 2014. Available at [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/MMR\\_vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1), accessed December 2016.

<sup>42</sup> Grading of scientific evidence – table IV: Safety of measles vaccine in young children and adolescents. Available at [http://www.who.int/immunization/documents/measles\\_grad\\_safety.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/documents/measles_grad_safety.pdf?ua=1)

<sup>41</sup> Information sheet. Observed rate of vaccine reactions – measles, mumps and rubella vaccines, May 2014. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2014. Disponible sur [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/MMR\\_vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1), consulté en décembre 2016.

<sup>42</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau IV: Safety of measles vaccine in young children and adolescents. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/documents/measles\\_grad\\_safety.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/documents/measles_grad_safety.pdf?ua=1)

(9/10000) that in children who receive MMR and varicella vaccines separately at the same visit.<sup>43</sup> However, this increased risk of febrile seizures is not observed when MMRV is administered as a second dose.<sup>44</sup> Rarely, symptoms characteristic of rubella, mumps, or varicella may be observed following administration of MCVs that include these vaccine viruses. Person-to-person transmission of measles vaccine strains has not been documented.

In seriously immunocompromised individuals, including those suffering from HIV infection, a transient enhanced replication of vaccine viruses may occur and result in death.<sup>41</sup>

Mild, concurrent infections are not considered a contraindication to vaccination, but MCVs should be avoided if the patient has a high fever or other signs of serious acute illness. Contraindications for MCVs include a history of anaphylactic reactions or severe allergic reactions to any component of the vaccine (e.g. neomycin or gelatin), pregnancy, and immunosuppression. Measles vaccine is contraindicated in cases of: severe immunodeficiency; advanced HIV disease; advanced leukaemia or lymphoma; other serious malignant disease; treatment with high-dose steroids, alkylating agents or anti-metabolites; treatment with immunosuppressive therapeutic radiation.<sup>3</sup>

### Special risk groups

*HIV-infected children:* The limited evidence available indicates that measles vaccines are safe in HIV-infected children. Measles vaccines are recommended for use in HIV-infected individuals unless severely immunocompromised. A systematic review of safety and immunogenicity did not identify any study reporting measles inclusion body encephalitis, giant cell pneumonia (associated with measles vaccine in one adult with AIDS<sup>45</sup>), or thrombocytopenia in an HIV-infected child.<sup>46</sup> However, detection of such rare adverse events is challenging in settings with high HIV prevalence. A systematic review and meta-analysis of the safety and immunogenicity of measles vaccine in HIV-infected children commissioned by the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)<sup>47</sup> reported that there was no increased risk of serious adverse events among HIV-infected children when compared with uninfected children.

soit environ 2 fois plus élevée (9/10000) que chez les enfants ayant reçu un MMR et un vaccin antivarielleux séparé lors de la même consultation.<sup>43</sup> Cependant, ce risque accru de convulsions fébriles n'apparaît pas lorsque le MMRV est administré en tant que seconde dose.<sup>44</sup> Dans de rares cas, des symptômes caractéristiques de la rubéole, des oreillons ou de la varicelle peuvent être observés après l'administration de MCV contenant des virus vaccinaux correspondants. La transmission entre individus de souches du vaccin rougeoleux n'a pas été attestée.

Chez des individus gravement immunodéprimés, et notamment chez ceux souffrant d'une infection à VIH, un renforcement transitoire de la réplication des virus vaccinaux peut intervenir et entraîner le décès de la personne vaccinée.<sup>41</sup>

Les infections concomitantes bénignes ne sont pas considérées comme des contre-indications à la vaccination, mais il faudra éviter d'administrer le MCV à des patients présentant une forte fièvre ou d'autres signes d'une maladie aiguë grave. Parmi les contre-indications à la vaccination par le MCV, on peut mentionner les antécédents de réaction anaphylactique ou de réaction allergique sévère à l'un quelconque des constituants du vaccin (par exemple, à la néomycine ou à la gélatine), la grossesse et l'immunosuppression. Le vaccin antirougeoleux est contre-indiqué dans les cas suivants: immunodéficience sévère, sida, leucémie ou lymphome à un stade avancé; autre maladie maligne grave; et traitement par des stéroïdes à haute dose, des agents alkylants, des antimétabolites ou une radiothérapie immunosuppressive.<sup>3</sup>

### Groupes à risque particuliers

*Enfants infectés par le VIH:* le peu d'éléments disponible indique que les vaccins antirougeoleux sont sans risque chez les enfants infectés par le VIH. Leur utilisation est recommandée chez les personnes infectées par ce virus à moins que celles-ci ne soient sévèrement immunodéprimées. Une revue systématique portant sur l'innocuité et l'immunogénicité de ces vaccins n'a identifié aucune étude rapportant une encéphalite à corps d'inclusion occasionnée par la rougeole, une pneumonie à cellules géantes (associée au vaccin antirougeoleux chez un adulte porteur du sida<sup>45</sup>) ou une thrombocytopenie chez un enfant infecté par le VIH.<sup>46</sup> Cependant, la détection de tels événements indésirables très peu fréquents est difficile dans les contextes de forte prévalence du VIH. Une revue systématique et une méta-analyse concernant l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins antirougeoleux chez les enfants infectés par le VIH, commanditées par le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS)<sup>47</sup> de l'OMS, ont indiqué qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque d'événement indésirable grave suite à la vaccination chez les enfants infectés par le VIH par rapport à des enfants non infectés par ce virus.

<sup>43</sup> What clinicians need to know about MMRV vaccine safety. Atlanta, US Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vsd/mmr.htm>, accessed April 2017.

<sup>44</sup> Schink T et al. Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination. *Vaccine*. 2014 Feb 3;32(6):645–650.

<sup>45</sup> Angel JB et al. Vaccine-associated measles pneumonitis in an adult with AIDS. *Ann. Intern. Med.* 1998;129:104-106.

<sup>46</sup> Scott P et al. Measles Vaccination in HIV-Infected Children: Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Immunogenicity. *Oxford Journals Medicine & Health The Journal of Infectious Diseases*. Volume 204, Issue suppl 1. pp. S164-S178.

<sup>47</sup> See No 32, 2009, pp. 325–332.

<sup>43</sup> What clinicians need to know about MMRV vaccine safety. Atlanta, US Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vsd/mmr.htm>, consulté en avril 2017.

<sup>44</sup> Schink T et al. Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination. *Vaccine*. 2014 Feb 3;32(6):645–650.

<sup>45</sup> Angel JB et al. Vaccine-associated measles pneumonitis in an adult with AIDS. *Ann. Intern. Med.* 1998;129:104-106.

<sup>46</sup> Scott P et al. Measles Vaccination in HIV-Infected Children: Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Immunogenicity. *Oxford Journals Medicine & Health The Journal of Infectious Diseases*. Volume 204, Issue suppl 1. pp. S164-S178.

<sup>47</sup> Voir N° 32, 2009, pp. 325-332.

Serological assessment of measles antibody concentrations after vaccination showed that measles vaccination at age 6 months resulted in similar levels of protection in HIV-infected and uninfected children (combined relative risk [RR] 1.05; 95% confidence interval [CI], 0.83–1.34; heterogeneity I<sup>2</sup>, 65.7%; *P*=0.054).<sup>48</sup> By age 9 months, fewer HIV-infected children (with or without clinical signs of AIDS) responded to measles vaccine than uninfected children (combined RR, 0.79; 95% CI, 0.61–1.02; heterogeneity I<sup>2</sup>, 81.5%; *P*=0.005). Two studies suggested that the antibody response in HIV-infected children waned faster than in uninfected children.<sup>34, 49</sup>

*Pregnant women:* Although measles virus has not been shown to have any teratogenic effect, because measles vaccine is a live attenuated vaccine and may pose a theoretical risk to the developing fetus, in particular due to fever that may result from vaccination, as a precautionary measure it is not recommended for pregnant women.<sup>50</sup> However, no significant adverse effects to the fetus have been reported following measles vaccination during pregnancy.<sup>51</sup> Inadvertent vaccination of pregnant women with MCV is not considered an indication for pregnancy termination.<sup>50</sup>

*Health-care workers:* Several studies have shown that health-care workers (HCWs) are at increased risk of measles compared to non-HCWs, and that measles transmission in health-care settings poses substantial risk of infection for infants and immunocompromised individuals.<sup>3</sup> The importance of vaccinating health workers is underlined by the numerous measles outbreaks occurring in health institutions, affecting both health workers and patients. During 1985–1989 in the USA, physicians had an 8-fold increased risk and nurses a 2-fold increased risk of measles compared to non-HCWs of the same age. Of the 120 measles outbreaks that occurred in the USA during 1993 through 2001, health-care facilities were the most commonly reported setting.<sup>12, 52</sup>

### Vaccine co-administration

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

Le dosage sérologique des titres d'anticorps contre la rougeole après la vaccination antirougeoleuse a montré que si elle était effectuée à l'âge de 6 mois, cette vaccination induisait des niveaux de protection similaires chez les enfants infectés et non infectés par le VIH [risque relatif combiné (RR): 1,05; intervalle de confiance à 95%: 0,83-1,34; hétérogénéité I<sup>2</sup>: 65,7%; *p* = 0,054].<sup>48</sup> A l'âge de 9 mois, le nombre d'enfants infectés par le VIH (avec ou sans signe clinique du sida) ayant répondu à la vaccination antirougeoleuse s'est révélé plus réduit que chez les enfants non infectés [RR combiné: 0,79; intervalle de confiance à 95% (IC): 0,61 - 1,02; hétérogénéité I<sup>2</sup>: 81, 5%; *p* = 0,0005). Deux études laissent à penser que la réponse en anticorps disparaît plus rapidement chez les enfants infectés par le VIH que chez les enfants non infectés.<sup>34, 49</sup>

*Femmes enceintes:* S'il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène du vaccin antirougeoleux, le fait qu'il s'agisse d'un vaccin vivant atténué représente un risque théorique pour le fœtus en développement, en raison notamment de la fièvre pouvant résulter de la vaccination, de sorte qu'à titre de précaution, la vaccination antirougeoleuse n'est pas recommandée chez les femmes enceintes.<sup>50</sup> Néanmoins, aucun effet indésirable notable pour le fœtus n'a été rapporté suite à une vaccination contre la rougeole pendant la grossesse.<sup>51</sup> La vaccination par inadvertance d'une femme enceinte avec un MCV n'est pas considérée comme une indication pour un avortement thérapeutique.<sup>50</sup>

*Personnel soignant:* Plusieurs études ont montré que le personnel soignant était exposé à un risque accru de rougeole par rapport à des individus exerçant une autre activité et que la transmission de cette maladie en milieu de soins faisait courir des risques substantiels d'infection aux nourrissons et aux personnes immunodéprimées.<sup>3</sup> L'importance de vacciner le personnel soignant est mise en lumière par le grand nombre de flambées de rougeole intervenant dans des établissements de soins et affectant à la fois le personnel soignant et les patients. Au cours de la période 1985-1989 aux États-Unis d'Amérique, le risque de contracter la rougeole était multiplié par 8 pour les médecins et par 2 pour le personnel infirmier, par rapport aux personnes du même âge exerçant d'autres activités. Pour les 120 flambées de rougeole survenues dans ce pays de 1993 à 2001, les établissements de soins ont été le contexte plus couramment cité.<sup>12, 52</sup>

### Co-administration avec d'autres vaccins

En règle générale, les vaccins vivants doivent être administrés soit simultanément, soit à intervalles de 4 semaines. Le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) fait exception à cette règle et peut être administré à tout moment, avant, avec ou après la vaccination antirougeoleuse, sans interférer avec la réponse à

<sup>48</sup> The heterogeneity I<sup>2</sup> value is defined as the proportion of the total variation in estimated risk ratios due to between-trial heterogeneity rather than to chance.

<sup>49</sup> Grading of scientific evidence – table V: Measles revaccination of HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. Available at [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/measles\\_grad\\_hiv\\_revac.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/measles_grad_hiv_revac.pdf)

<sup>50</sup> See No. 29, 2013, pp. 301–312.

<sup>51</sup> Sukumaran L et al. Adverse Events Following Measles, Mumps, and Rubella Vaccine in Adults Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). 2003–2013. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015 May 15;60(10):e58.

<sup>52</sup> Gao J et al. Epidemic of measles following the nationwide mass immunization campaign. *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13: 139.

<sup>48</sup> La valeur de l'hétérogénéité I<sup>2</sup> est définie comme la proportion de la variation totale des rapports de risque estimés due à l'hétérogénéité entre les essais, plutôt qu'au hasard.

<sup>49</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau V: Measles revaccination of HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/measles\\_grad\\_hiv\\_revac.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/measles_grad_hiv_revac.pdf)

<sup>50</sup> Voir N° 29, 2013, 88, pp. 301-312.

<sup>51</sup> Sukumaran L et al. Adverse Events Following Measles, Mumps, and Rubella Vaccine in Adults Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). 2003–2013. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015 May 15;60(10):e58.

<sup>52</sup> Gao J et al. Epidemic of measles following the nationwide mass immunization campaign. *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13: 139.

response to either vaccine. Available data suggest that MCVs may be co-administered at different anatomical sites with other injectable vaccines including yellow fever vaccine, inactivated poliovirus vaccine, diphtheria and tetanus toxoids, whole cell and acellular pertussis vaccine, meningococcal vaccine, hepatitis B vaccine, and *Haemophilus influenzae* type b/hepatitis B (Hib/Hep) vaccine.<sup>3</sup> In one study,<sup>53</sup> the co-administration of the MMRV vaccine with combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine, hepatitis B vaccine, inactivated poliovirus vaccine, and *H. influenzae* type b conjugate vaccine (DTPa-HBV-IPV/Hib) was found to be immunogenic and well-tolerated for all antigens tested. MCVs have also been reported to be safe and immunogenic when co-administered with 10-valent pneumococcal nontypeable *H. influenzae* protein D conjugate vaccine.<sup>54</sup> Available data suggest that MCVs and Japanese encephalitis virus vaccines may be co-administered at different injection sites.<sup>55</sup> Interferences may occur between MMR and yellow fever vaccines if they are co-administered in children aged <2 years.<sup>56</sup> Co-administration of MCV with HPV has not been studied.

### Cost-effectiveness

Due to the availability of an inexpensive effective vaccine, measles immunization is one of the most cost-effective public health interventions in a wide range of development settings.<sup>57</sup> In Latin America and the Caribbean, high vaccination coverage (95%) in both routine immunization programmes and campaigns was estimated to achieve considerable cost savings compared with moderate coverage (85%) of routine vaccination alone.<sup>58</sup> Vaccination with either 2 routine doses or 2 doses administered during a catch-up campaign were both estimated to have an advantageous cost-benefit ratio (>1) in Canada and the USA.<sup>59, 60</sup> Where routine vaccination coverage is low, measles vaccination through campaigns or mobile outreach services has been shown

l'un des vaccins. Les données disponibles laissent supposer que le MCV peut être co-administré en différents sites anatomiques avec d'autres vaccins injectables, dont le vaccin anti-amaril, les vaccins antipoliomyélitiques inactivés, les anatoxines diphtérique et tétanique, les vaccins anticoquelucheux à cellules entières et acellulaires, le vaccin antiméningococcique, le vaccin contre l'hépatite B et les vaccins contre *Haemophilus influenzae* type b/l'hépatite B (Hib/Hep).<sup>3</sup> Dans le cadre d'une étude,<sup>53</sup> il a été constaté que la co-administration du vaccin MMRV avec un vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux acellulaire, un vaccin contre l'hépatite B, un vaccin antipoliomyélitique inactivé et un vaccin conjugué contre *H. influenzae* type b (DTPa-HBV-IPV/Hib) était immunogène et bien tolérée pour l'ensemble des antigènes testés. Il a aussi été rapporté que le MCV était sans risque et immunogène lorsqu'il était co-administré avec le vaccin antipneumococcique conjugué décavalent contenant la protéine D d'une souche de *H. Influenzae* non typable.<sup>54</sup> Les données disponibles laissent à penser que les MCV et les virus vaccinaux destinés à immuniser contre l'encéphalite japonaise doivent être co-administrés en des sites d'injection différents.<sup>55</sup> Des interférences peuvent se produire entre le ROR et les vaccins anti-amarils lorsqu'ils sont administrés conjointement à des enfants <2 ans.<sup>56</sup> La co-administration du MCV et du vaccin contre le HPV n'a pas été étudiée.

### Rapport coût/efficacité

La disponibilité d'un vaccin peu coûteux et efficace fait de la vaccination antirougeoleuse l'une des interventions de santé publique les plus rentables dans une grande variété de pays en développement.<sup>57</sup> En Amérique latine et dans les Caraïbes, on a estimé que le fort taux de couverture vaccinale (95%) à la fois par les programmes de vaccination systématique et les campagnes vaccinales permettait de réaliser des économies considérables par rapport à un taux de couverture modeste (85%) par la vaccination systématique seule.<sup>58</sup> On a estimé le rapport coût/efficacité de la vaccination par 2 doses systématiques et celui de la vaccination par 2 doses administrées dans le cadre de campagnes de rattrapage comme avantageux (>1) au Canada et aux États-Unis Amérique.<sup>59, 60</sup> Lorsque la couverture par la vaccination systématique était faible, il a été montré

<sup>53</sup> 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.

<sup>54</sup> Vesikari T et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine in children aged 12 to 16 months. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jun;29(6):e47–56.

<sup>55</sup> Huang L-M et al. Concomitant administration of live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) and measles, mumps, rubella (MMR) vaccine: randomized study in toddlers in Taiwan. *Vaccine*. 2014 Sep 15;32(41):5363–5369.

<sup>56</sup> Nascimento Silva JR et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*. 2011 Aug 26;29(37):6327–6334.

<sup>57</sup> Thompson KM and Odahowski CL (2016). Systematic review of health economic analyses of measles and rubella immunization interventions. *Risk Analysis*, 36(7), 1297–1314.

<sup>58</sup> Acharya A et al. Cost-effectiveness of measles elimination in Latin America and the Caribbean: a prospective analysis. *Vaccine*. 2002 Sep 10;20:3332–3341.

<sup>59</sup> Pelletier L et al. A benefit-cost analysis of two-dose measles immunization in Canada. *Vaccine*. 1998;16:989–996.

<sup>60</sup> 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.

<sup>53</sup> 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.

<sup>54</sup> Vesikari T et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine in children aged 12 to 16 months. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jun;29(6):e47–56.

<sup>55</sup> Huang L-M et al. Concomitant administration of live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) and measles, mumps, rubella (MMR) vaccine: randomized study in toddlers in Taiwan. *Vaccine*. 2014 Sep 15;32(41):5363–5369.

<sup>56</sup> Nascimento Silva JR et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*. 2011 Aug 26;29(37):6327–6334.

<sup>57</sup> Thompson KM and Odahowski CL (2016). Systematic review of health economic analyses of measles and rubella immunization interventions. *Risk Analysis*, 36(7), 1297–1314.

<sup>58</sup> Acharya A et al. Cost-effectiveness of measles elimination in Latin America and the Caribbean: a prospective analysis. *Vaccine*. 2002 Sep 10;20:3332–3341.

<sup>59</sup> Pelletier L et al. A benefit-cost analysis of two-dose measles immunization in Canada. *Vaccine*. 1998;16:989–996.

<sup>60</sup> 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.

to be cost-saving when compared to routine administration of a single dose.<sup>61</sup> Separate studies in Africa and south-east Asia found that adding measles vaccine to a child-health intervention package was highly cost-effective.<sup>62, 63, 64</sup> In general, programmes that provide 2 doses of measles vaccine have been found to be highly cost-effective, regardless of the strategy used to deliver the doses.

Measles immunization saves high costs for the individuals affected, their families and the national health-care system.<sup>65</sup> An analysis of the return on investment (which quantifies the net benefit gained for every dollar invested) for 10 vaccines in 94 low and middle income countries between 2011 and 2020, estimated that the highest returns were associated with averting measles at 58 times the cost (uncertainty range:25–105) through 2 routine doses and outreach campaigns.<sup>66</sup>

### WHO position

Vaccination against measles is recommended for all susceptible children and adults. The available live attenuated measles vaccines are safe and effective, provide long-lasting protection, 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. Countries aiming at measles elimination should achieve  $\geq 95\%$  coverage with both doses equitably to all children in every district.

In addition to the first routine dose of MCV (MCV1), all countries should include a second routine dose of MCV (MCV2) in their national vaccination schedules regardless of the level of MCV1 coverage.<sup>67</sup> The addition of MCV2 in the second year of life reduces the accumulation of susceptible children by immunizing those who did not respond to MCV1 or did not receive the first dose. This measure has the further advantages of

que la vaccination antirougeoleuse par le biais de campagnes ou de services de proximité mobiles permettait de faire des économies par comparaison avec l'administration systématique d'une dose unique.<sup>61</sup> Des études menées séparément en Afrique et en Asie du Sud-Est ont constaté que l'adjonction du vaccin antirougeoleux à un module d'interventions en faveur de la santé de l'enfant offrait un rapport coût/efficacité très intéressant.<sup>62, 63, 64</sup> En général, on a observé que les programmes délivrant 2 doses de vaccin antirougeoleux étaient hautement rentables, quelle que soit la stratégie appliquée pour la délivrance des doses.

La vaccination antirougeoleuse permet de fortes économies de coûts pour les individus concernés, leurs familles et le système de soins national.<sup>65</sup> Une analyse du retour sur investissement (quantifiant le bénéfice net enregistré pour chaque dollar investi), réalisée pour 10 vaccins dans 94 pays à revenu faible ou intermédiaire entre 2011 et 2020, a estimé que les retours les plus importants étaient obtenus pour la prévention de la rougeole à un niveau de 58 fois le coût (plage d'incertitude: 25-105) avec l'administration de 2 doses systématiques et les campagnes de proximité.<sup>66</sup>

### Position de l'OMS

La vaccination contre la rougeole est recommandée à tous les enfants et adultes sensibles. Les vaccins antirougeoleux vivants atténués disponibles sont sûrs et efficaces, confèrent une protection de longue durée, sont peu onéreux et peuvent être utilisés de manière interchangeable dans le cadre des programmes de vaccination.

La norme pour tous les programmes nationaux de vaccination devrait être d'atteindre tous les enfants avec 2 doses de vaccin antirougeoleux. Les pays visant l'élimination de la rougeole devront obtenir un taux de couverture  $\geq 95\%$ , avec une répartition équitable des 2 doses entre tous les enfants dans chaque district.

En plus de la première dose systématique de MCV (MCV1), tous les pays devront inclure une seconde dose systématique de MCV (MCV2) dans leurs calendriers de vaccination systématique nationale, indépendamment du niveau de couverture par la MCV1.<sup>67</sup> L'introduction de la MCV2 au cours de la deuxième année de vie réduit l'accumulation d'enfants sensibles en immunisant les enfants n'ayant pas réagi à la MCV1 ou n'ayant pas reçu la première dose. Cette mesure comporte les avantages

<sup>61</sup> Dayan GH et al. Cost-effectiveness of three different vaccination strategies against measles in Zambian children. *Vaccine*. 2004;22:475–484.

<sup>62</sup> 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. Available at <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/924154550x.pdf>, accessed January 2017.

<sup>63</sup> Edejer TT et al. Cost effectiveness analysis of strategies for child health in developing countries. *BMJ*. 2005;331:1177.

<sup>64</sup> Fiedler JL et al. The cost of Child Health Days: a case study of Ethiopia's Enhanced Outreach Strategy (EOS). *Health Policy and Planning*. 2008;23:222–233.

<sup>65</sup> Thompson KM and Odahowski CL. The costs and valuation of health impacts of measles and rubella risk management policies. *Risk Anal*. 2016 Jul;36(7):1357–1382.

<sup>66</sup> Ozawa S et al. Return On Investment From Childhood Immunization In Low- And Middle-Income Countries, 2011-20. *Health Aff (Millwood)*. 2016 Feb;35(2):199–207.

<sup>67</sup> Evidence-to-recommendation table for measles vaccine. Available at [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/measles\\_evidence\\_recommendation.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/measles_evidence_recommendation.pdf), accessed April 2017.

<sup>61</sup> Dayan GH et al. Cost-effectiveness of three different vaccination strategies against measles in Zambian children. *Vaccine*. 2004;22:475–484.

<sup>62</sup> Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2001. Disponible sur <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/924154550x.pdf>, consulté en janvier 2017.

<sup>63</sup> Edejer TT et al. Cost effectiveness analysis of strategies for child health in developing countries. *BMJ*. 2005;331:1177.

<sup>64</sup> Fiedler JL et al. The cost of Child Health Days: a case study of Ethiopia's Enhanced Outreach Strategy (EOS). *Health Policy and Planning*. 2008;23:222–233.

<sup>65</sup> Thompson KM and Odahowski CL. The costs and valuation of health impacts of measles and rubella risk management policies. *Risk Anal*. 2016 Jul;36(7):1357–1382.

<sup>66</sup> Ozawa S et al. Return On Investment From Childhood Immunization In Low- And Middle-Income Countries, 2011-20. *Health Aff (Millwood)*. 2016 Feb;35(2):199–207.

<sup>67</sup> Evidence-to-recommendation table for measles vaccine. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/measles\\_evidence\\_recommendation.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/measles_evidence_recommendation.pdf), consulté en avril 2017.



lengthening the period between campaigns, helping to establish a routine well-child visit during the second year of life, and reducing the risk of outbreaks.

As the addition of routine MCV2 covers only a single birth cohort and it takes time to achieve high rates of population-wide coverage, countries conducting regular campaigns to achieve high population immunity should consider cessation of campaigns only when >90–95% vaccination coverage has been achieved at the national level for both MCV1 and MCV2, as determined by accurate coverage data for a period of at least 3 consecutive years.

### **Optimal timing for routine MCV1 and MCV2**

In countries with ongoing transmission in which the risk of measles mortality among infants remains high, MCV1 should be administered at 9 months of age. In these settings, on-time delivery of MCV1 is important to ensure optimal protection during the susceptible period in infancy. These countries should administer the routine dose of MCV2 at age 15–18 months. The minimum interval between MCV1 and MCV2 is 4 weeks.

In countries with low levels of measles transmission (i.e. those nearing measles elimination or verified as having eliminated endemic measles virus transmission) and therefore the risk of measles virus infection among infants is low, MCV1 may be administered at 12 months of age to take advantage of the higher seroconversion rates achieved at this age. Increasing the age of administration of MCV1 from 9 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.

In countries where MCV1 is administered at 12 months of age, 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 15–18 months of age ensures early protection of the individual, slows the accumulation of susceptible young children, may correspond to the schedule for other routine immunizations (for example, a DTP booster, PCV, or meningococcal vaccines). This measure also supports the establishment of a policy on immunization and other health interventions in the second year of life. 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.

In the following situations, a supplementary dose of MCV should be given to infants from 6 months of age:

1. during a measles outbreak as part of intensified service delivery;

supplémentaires d'autoriser un allongement des intervalles entre les campagnes, de contribuer à la mise en place d'une visite systématique des enfants au cours de leur deuxième année de vie et de réduire le risque de flambée.

Comme l'adjonction d'une MCV2 systématique ne couvre qu'une cohorte de naissance et sachant qu'il faut du temps pour obtenir de forts taux de couverture à l'échelle d'une population, les pays menant des campagnes régulières pour atteindre des niveaux d'immunité élevés dans leurs populations ne devraient envisager de cesser ces campagnes que s'ils atteignent un taux de couverture vaccinale >90–95% au niveau national, à la fois pour la MCV1 et la MCV2, d'après des données de couverture exactes portant sur au moins 3 années consécutives.

### **Moment optimal pour l'administration systématique de la MCV1 et de la MCV2**

Dans les pays où la transmission est en cours et où le risque de décès dû à la rougeole reste élevé pour les nourrissons, la MCV1 devra être administrée à l'âge de 9 mois. Dans de tels contextes, délivrer à temps la MCV1 est important pour assurer une protection optimale pendant la période de sensibilité des nourrissons. Ces pays devront prévoir l'injection de la dose systématique de MCV2 entre 15 et 18 mois. L'intervalle minimum entre les 2 doses est de 4 semaines.

Dans les pays présentant de faibles niveaux de transmission de la rougeole (c'est-à-dire les pays approchant de l'élimination ou ceux dont il est vérifié qu'ils ont éliminé la transmission endémique du virus rougeoleux) et où le risque d'infection rougeoleuse chez les nourrissons est donc bas, la MCV2 peut être administrée à l'âge de 12 mois pour tirer parti des taux de séroconversion élevés obtenus à cet âge. Reporter l'injection de cette dose de 9 mois à 12 mois représente une modification rationnelle et souhaitable de la politique. Toutefois, avant de mettre en œuvre cette modification, les décideurs politiques devront passer en revue les données locales concernant l'âge auquel les nourrissons sont réellement vaccinés contre la rougeole, la couverture escomptée à l'âge de 12 mois par rapport à celle obtenue pour les enfants de 9 mois ainsi que l'incidence de la maladie en fonction de l'âge.

Dans les pays où la MCV1 est administrée à 12 mois, l'âge optimal pour délivrer la MCV2 systématique dépend de considérations programmatiques visant à obtenir la plus forte couverture possible par cette seconde dose et par conséquent le niveau le plus élevé possible d'immunité de la population. L'administration de la MCV2 entre 15 et 18 mois garantit une protection précoce des individus, ralentit l'accumulation de jeunes sujets sensibles et peut coïncider avec le calendrier d'autres vaccinations systématiques (rappel du DTC, PCV ou vaccins antiméningococciques, par exemple). Cette mesure peut aussi appuyer la mise en place d'une politique de vaccination et d'autres interventions sanitaires au cours de la deuxième année de vie. Si la couverture par la MCV1 est forte (>90%) et le taux de scolarisation élevé (>95%), l'administration d'une MCV2 systématique à l'entrée à l'école peut s'avérer une stratégie efficace pour obtenir une couverture importante et prévenir les flambées en milieu scolaire.

Dans les situations suivantes, une dose supplémentaire de MCV devra être administrée aux nourrissons à partir de l'âge de 6 mois:

1. au cours d'une flambée de rougeole dans le cadre de l'intensification de la délivrance de services;

2. during campaigns in settings where the risk of measles among infants < 9 months of age remains high (e.g. in endemic countries experiencing regular outbreaks);
3. for internally displaced populations and refugees, and populations in conflict zones;
4. for individual infants at high risk of contracting measles (e.g. contacts of known measles cases or in settings with increased risk of exposure during outbreaks such as day-care facilities);
5. for infants travelling to countries experiencing measles outbreaks;
6. for infants known to be HIV-infected or exposed (i.e. born to an HIV-infected woman).

Measles vaccine immunogenicity and effectiveness are lower at 6 months than at later ages, and there are concerns about the long-term effectiveness of an early 2-dose schedule and its potential for later blunting of immunity. MCV administered before 9 months of age should therefore be considered a supplementary dose and recorded on the child's vaccination record as "MCV0" unless the country has data showing high seroconversion when vaccination is carried out before 9 months of age. Children who receive a MCV0 dose should also receive MCV1 and MCV2 at the recommended ages according to the national schedule.

Available evidence on safety and immunogenicity of rubella and mumps-containing vaccines support their use from 6 months of age. Countries using MR or MMR in their national schedule should use the combined vaccine rather than measles-only formulations in all children, including those aged <1 year.

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 and routine delivery of MCV2 should not be limited to infants aged 15–18 months of age. Every opportunity (e.g. whenever children come in contact with health services) should be taken to vaccinate all children who missed one or both MCV routine doses, particularly those <15 years of age. Policies prohibiting the use of the vaccine in children >1 year of age, older children and adolescents should be changed to allow them to be vaccinated as necessary.

Irrespective of the strategy or schedule, the child's immunization card and the clinic's vaccination register should be designed to allow accurate recording of supplementary (MCV0), routine (MCV1 and MCV2) and campaign doses. 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 with any missing doses.

### Vaccination campaigns

In countries where health systems are functioning only moderately or weakly, implementation of regular

2. pendant les campagnes, dans les contextes où le risque de rougeole chez les nourrissons de <9 mois reste élevé (pays d'endémie subissant des flambées régulières, par exemple);
3. pour les populations déplacées à l'intérieur du pays et les réfugiés, et pour les populations résidant dans des zones de conflit;
4. pour les nourrissons qui individuellement sont à haut risque de contracter la rougeole qui se trouvent dans des situations comportant un risque accru d'exposition en cas de flambée, comme les garderies, par exemple);
5. pour les nourrissons emmenés dans des pays soumis à des flambées de rougeole;
6. pour les nourrissons dont on sait qu'ils sont infectés par le VIH ou exposés à ce virus (c'est-à-dire nés d'une femme infectée par le VIH).

L'immunogénicité et l'efficacité des vaccins antirougeoleux sont plus faibles lorsqu'ils sont administrés à 6 mois qu'à des âges plus avancés et on s'inquiète de l'efficacité à long terme d'un calendrier précoce en 2 doses et du risque d'affaiblissement par la suite de l'immunité. L'administration du MCV avant 9 mois devra donc amener à envisager une dose supplémentaire et à enregistrer la première dose dans le carnet de vaccination de l'enfant en tant que «MCV0», à moins que le pays ne dispose de données indiquant un fort taux de séroconversion lorsque la vaccination est effectuée avant 9 mois. Les enfants bénéficiant d'une dose de MCV0 devront aussi recevoir une MCV1 et une MCV2 aux âges recommandés, conformément au calendrier national.

Les éléments disponibles sur l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins contenant des valences rubéole et oreillons sont en faveur de leur utilisation à partir de 6 mois. Les pays utilisant les vaccins OR ou ROR dans leur calendrier national devront faire appel à une association vaccinale plutôt qu'à des formulations ne contenant que l'antigène rougeoleux chez l'ensemble des enfants, y compris ceux dont l'âge est <1 an.

De nombreux cas de rougeole apparaissant chez des enfants âgés de >12 mois n'ayant pas été vaccinés, l'administration systématique de la MCV1 ne devra pas se limiter aux nourrissons de 9 à 12 mois et celle de la MCV2 aux nourrissons de 15 à 18 mois. On saisira toutes les occasions (chaque fois que les enfants entrent en contact avec les services de santé, par exemple) pour vacciner tous les enfants ayant échappé à 1 ou 2 doses systématiques de MCV, en particulier ceux de <15 ans. Les politiques interdisant l'utilisation du vaccin antirougeoleux chez les enfants >1 an, les enfants plus âgés ou chez les adolescents devront être modifiées pour permettre de vacciner ces sujets en cas de nécessité.

Quels que soit la stratégie où le calendrier appliqué, la carte de vaccination de l'enfant et les registres de vaccination du dispensaire devront être utilisés pour enregistrer de manière exacte les doses supplémentaires (MCV0), les doses systématiques (MCV1 et MCV2) et les doses administrées pendant les campagnes. Il faudra vérifier les antécédents de vaccination des enfants lors de leur entrée à l'école et vacciner ceux ne pouvant attester de la réception de 2 doses en leur administrant toute dose éventuellement manquante.

### Campagnes de vaccination

Dans les pays où les systèmes de santé sont moyennement ou faiblement fonctionnels, la mise en œuvre de campagnes de

measles vaccination campaigns can be a highly effective strategy for protecting children who do not have access to routine health services, particularly if hard-to-reach communities are targeted during the campaign. At the community level, well planned and executed campaigns can rapidly increase population immunity and thereby interrupt measles virus transmission (i.e. achieve herd protection). Campaigns can also be used to close known immunity gaps (e.g. targeting individuals who were missed during historical vaccine stock-outs or due to social disruptions). In certain settings, nationwide campaigns may not be feasible or cost-effective (e.g. due to civil unrest, political instability, financial constraints or in very large countries) and targeted subnational campaigns may be implemented to reduce the accumulation of susceptible individuals.

Because the risk of measles outbreaks is determined by the rate of accumulation of susceptible people in the population, programmes should use available good quality data on population immunity (i.e. vaccination coverage, surveillance, serological studies) to monitor the accumulation of susceptible people and conduct follow-up campaigns before the number of pre-school children susceptible to measles approaches the equivalent of one birth cohort, in order to prevent an outbreak of measles. This approach has been found to be programmatically useful in preventing large outbreaks. However, for large countries and countries which are close to measles elimination, a more extensive assessment of the accumulation of susceptible persons should be carried out at the subnational level.

As there is no single criterion for identification of the target age range for measles or measles/rubella vaccination campaigns, countries should integrate their surveillance, demographic, survey and seroprevalence data together with vaccination coverage information, history of MCV and RCV use, and local knowledge to determine the age distribution of susceptibility (age-specific immunity gaps) and hence the target age range/s for measles and MR campaigns. Additional information to consider relative to MR campaigns is rubella immunity among women of child-bearing age, the epidemiology of rubella and CRS, age-specific fertility rates, and the age of mothers of CRS-affected infants. Mathematical modelling suggests a high quality measles campaign (reaching >90% of susceptible children) targeting children aged <5 years is equally effective and more cost-efficient than a lower quality wider age range campaign (e.g. targeting children aged <10 years reaching >70% of susceptible children).<sup>68</sup>

vaccination antirougeoleuse régulières peut être une stratégie hautement efficace pour protéger les enfants qui n'ont pas accès aux services de santé classiques, en particulier si les campagnes visent des communautés difficiles à atteindre. Au niveau communautaire, des campagnes bien planifiées et exécutées peuvent rapidement accroître l'immunité des populations et ainsi interrompre la transmission du virus rougeoleux (c'est-à-dire obtenir une protection collective). On peut aussi faire appel à des campagnes de vaccination pour combler des lacunes immunitaires connues (par exemple en visant des individus laissés de côté lors d'un épuisement historique des stocks ou en raison de troubles sociaux). Dans certains contextes, les campagnes à l'échelle du pays peuvent être impossibles ou d'un faible rapport coût/efficacité (du fait de troubles civils, d'une instabilité politique, de contraintes financières ou de la très grande taille du pays, par exemple) et des campagnes infranationales ciblées pourront être appliquées pour réduire l'accumulation de sujets sensibles.

Le risque de flambée étant déterminé par le taux d'accumulation de sujets sensibles dans la population, les programmes devront utiliser des données de bonne qualité sur l'immunité de celle-ci (c'est-à-dire sur la couverture vaccinale, la surveillance et les études sérologiques) pour suivre le nombre accumulé d'individus sensibles et mener des campagnes de suivi avant que le nombre d'enfants d'âge préscolaire sensibles approche de l'effectif d'une cohorte de naissance, afin de prévenir une flambée de rougeole. Cette démarche a été trouvée utile d'un point de vue programmatique pour prévenir les flambées de grande ampleur. Néanmoins, dans les grands pays et les pays proches de l'élimination de la rougeole, il faudra effectuer une évaluation plus poussée des sujets sensibles au niveau infranational.

Comme il n'existe pas de critère unique pour l'identification de la tranche d'âge cible des campagnes de vaccination antirougeoleuse ou antirougeoleuse/antirubéoleuse, les pays devront regrouper leurs données de surveillance, d'enquête, de séroprévalence et démographiques avec les informations relatives à la couverture vaccinale, aux utilisations antérieures du MCV et de vaccins à valence rubéole et aux connaissances locales permettant de déterminer la distribution par âges de la sensibilité (lacunes immunitaires en fonction de l'âge) et ainsi, la ou les tranches d'âge cibles pour les campagnes antirougeoleuses et combinées rougeole/rubéole. Parmi les informations supplémentaires à prendre en compte à propos des campagnes antirougeoleuses/antirubéoleuses figurent l'immunité à l'égard de la rubéole des femmes en âge de procréer, l'épidémiologie de cette maladie et du SRC, les taux de fécondité en fonction de l'âge et l'âge des mères des nourrissons touchés par le SRC. La modélisation mathématique laisse à penser qu'une campagne de vaccination de haute qualité (atteignant >90% des enfants sensibles) et ayant pour cible les enfants <5 ans offre une efficacité égale et un rapport coût/efficacité supérieur à ceux d'une campagne visant une tranche d'âge plus large et de plus faible qualité (par exemple, les enfants <10 ans et atteignant >70% des enfants sensibles).<sup>68</sup>

<sup>68</sup> Prada JM et al. *Vaccine* 2017. 35:1488–1493.

<sup>68</sup> Prada JM et al. *Vaccine* 2017. 35:1488–1493.

All MCV campaigns should follow established best practices, should be monitored to ensure readiness before the campaign, and be independently monitored during and after the campaign to ensure homogeneous vaccination coverage of >95%.<sup>69</sup> All doses given during campaigns should be documented in the child's vaccination record and the number of zero-dose children vaccinated (i.e. children who had not received any previous doses of MCV) recorded by age group.

Before discontinuing campaigns, 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 vaccination coverage for MCV1, routine MCV2 and campaigns both at the national and district levels;<sup>70</sup> degree of heterogeneity of routine coverage among districts; population immunity profile; predicted rate of accumulation of susceptible individuals in the absence of campaigns; detailed epidemiology of measles including measles outbreaks; and the performance of the measles surveillance system. In the absence of adequate data, or if data suggest that cessation of campaigns would allow population immunity to drop below the herd immunity threshold, campaigns should continue.

Ensuring that every child is vaccinated with 2 doses of measles vaccine will require increased investment in systems to record and monitor the administration of both doses, including when they are delivered through campaigns.

### Choice of vaccines and their interchangeability

All commercially available live attenuated measles vaccines, either as monovalent vaccine or in combination with rubella, mumps, or varicella vaccines, or some combination of these, can be used interchangeably to protect against measles. However, for programmatic reasons (e.g. to reduce cold storage needs and vaccine wastage), it is recommended that the same formulation is used for both routine doses of MCV.

### Co-administration

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. MCVs may be co-administered at different anatomical sites with other vaccines including Japanese encephalitis vaccine, yellow fever vaccine, DTP-containing vaccines, meningococcal vaccine, hepatitis B vaccine, inactivated poliovirus vaccine, *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, and pneumococcal vaccines.

Toutes les campagnes de vaccination par le MCV devront suivre des pratiques bien établies, faire l'objet d'un suivi pour s'assurer de leur bonne préparation avant l'exécution et être suivies de manière indépendante avant et après leur mise en œuvre pour garantir un taux de couverture vaccinal homogène >95%.<sup>69</sup> Toutes les doses administrées pendant les campagnes devront être consignées dans le dossier de vaccination des enfants et le nombre d'enfants vaccinés avec une dose zéro (c'est-à-dire d'enfants n'ayant pas reçu de dose antérieure de MCV) devra être enregistré par tranche d'âge.

Avant l'arrêt des campagnes, un bilan devra être dressé par un comité national tel que le groupe consultatif national pour la vaccination. Ce comité devra examiner les points suivants: données historiques relatives à la couverture vaccinale par la MCV1, la MCV2 systématique et les campagnes tant nationales que districales;<sup>70</sup> degré d'hétérogénéité de la couverture systématique entre les districts, profils d'immunité des populations; taux prédit d'accumulation des sujets sensibles en l'absence de campagne; épidémiologie détaillée de la rougeole et notamment des flambées; et performances du système de surveillance de cette maladie. En l'absence de données adéquates ou si les données suggèrent qu'un arrêt des campagnes amènerait l'immunité des populations à régresser au-dessous du seuil d'immunité collective, les campagnes devront continuer.

Pour s'assurer que chaque enfant est vacciné avec 2 doses de vaccin antirougeoleux, il faudra renforcer les investissements dans les systèmes destinés à enregistrer et à suivre l'administration de ces doses, y compris le moment où elles sont délivrées par les campagnes.

### Choix et interchangeabilité des vaccins

Tous les vaccins antirougeoleux disponibles dans le commerce, qu'ils soient monovalents ou sous forme d'associations avec un vaccin antirubéoleux, anti-ourlien ou antivarielleux, ou avec une combinaison de tels vaccins, sont utilisables de manière interchangeable pour protéger de la rougeole les bénéficiaires de la vaccination. Cependant, pour des raisons programmatiques (par exemple, pour réduire les besoins en stockage réfrigéré et le gaspillage de vaccins), il est recommandé d'utiliser la même formulation pour les 2 doses systématiques de MCV.

### Co-administration

En règle générale, les vaccins vivants doivent être administrés soit simultanément, soit à intervalles de 4 semaines. Le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) fait exception à cette règle et peut être administré à tout moment, avant, avec ou après la vaccination antirougeoleuse, sans interférer avec la réponse à l'un des vaccins. Le MCV peut être co-administré en différents sites anatomiques avec d'autres vaccins, dont le vaccin contre l'encéphalite japonaise, le vaccin anti-amaril, les vaccins contenant les valences DTC, les vaccins antiméningococciques, le vaccin contre l'hépatite B, les vaccins antipoliomyélitiques inactivés, le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* type b et les vaccins antipneumococciques.

<sup>69</sup> Planning and Implementing High-Quality Supplementary Immunization Activities for Injectable Vaccines Using an Example of Measles and Rubella Vaccines. Field Guide. Available at <http://www.who.int/immunization/diseases/measles/SIA-Field-Guide.pdf?ua=1>, accessed January 2017.

<sup>70</sup> A district is defined as the third administrative level in a country.

<sup>69</sup> Planning and Implementing High-Quality Supplementary Immunization Activities for Injectable Vaccines Using an Example of Measles and Rubella Vaccines. Field Guide. Disponible sur <http://www.who.int/immunization/diseases/measles/SIA-Field-Guide.pdf?ua=1>, consulté en janvier 2017.

<sup>70</sup> On définit le district comme le troisième niveau administratif d'un pays.

## Contraindications

MCVs should not be given to individuals with a history of anaphylactic reactions or severe allergic reactions to any component of the vaccine (e.g. neomycin or gelatin) or those with any form of severe immunosuppression. Mild concurrent infections are not a contraindication to vaccination.

## Vaccination of pregnant women

As a precautionary measure, measles vaccine – alone or in combination with other vaccines – should be avoided during pregnancy. No significant adverse outcomes for fetus or mother following vaccination of pregnant women have been reported. Inadvertent administration of measles vaccine during pregnancy is not a reason for terminating the pregnancy.

## Vaccination of health-care workers

Because of the known risk of spreading measles from HCWs to patients or from patients to HCWs, all HCWs<sup>71</sup> and any staff who are in contact with patients should be immune to measles.<sup>72</sup> Verification of vaccination and/or history of measles should be integrated into standard infection control guidelines or other standards of care for health-care workers. For HCWs who have contact with patients, documentation of immunity should be required before signing an employment contract or entering into a training programme.

## Vaccination of travellers

Susceptible individuals travelling to measles-endemic areas are considered at risk of contracting measles. Vaccine should be offered to children from 6 months of age, adolescents and adults likely or known to be susceptible.

## Measles vaccination of HIV-infected individuals

Given the severe course of measles in patients with AIDS, measles vaccination should be routinely administered to potentially susceptible, asymptomatic HIV-infected 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, an initial dose of MCV may be offered as early as age 6 months (recorded as MCV0). The 2 routine doses of MCV (MCV1 and MCV2) should then be administered to these children according to the national immunization schedule.

<sup>71</sup> All persons involved in patient care such as health care professionals, residents, students, laboratory staff, as well as persons in public health such as field workers, epidemiologists, laboratory staff and community health-care workers.

<sup>72</sup> Either written documentation of receipt of 2 doses of MCV and at least 1 dose of RCV or positive serologic (IgG) test results from a proficient laboratory.

## Contre-indications

Les MCV ne devront pas être administrés à des individus ayant des antécédents de réaction anaphylactique ou de réaction allergique sévère à l'un quelconque des constituants du vaccin (néomycine ou gélatine, par exemple) ou encore souffrant d'une forme quelconque d'immunodépression sévère. Les infections bénignes concurrentes ne sont pas des contre-indications à la vaccination.

## Vaccination des femmes enceintes

À titre de précaution, l'administration du vaccin antirougeoleux - seul ou en association avec d'autres vaccins - devra être évitée pendant la grossesse. Aucune issue défavorable notable pour le fœtus ou la mère, résultant de la vaccination d'une femme enceinte, n'a été rapportée. L'administration par inadvertance du vaccin antirougeoleux pendant une grossesse n'est pas un motif pour mettre fin à celle-ci.

## Vaccination du personnel soignant

En raison du risque connu de propagation de la rougeole du personnel soignant aux patients ou des patients au personnel soignant, tous les membres de ce personnel<sup>71</sup> et toute personne en contact avec des patients devront être immunisés contre la rougeole.<sup>72</sup> La vérification de la vaccination et/ou des antécédents de la rougeole devra faire partie des directives standard de lutte contre l'infection ou d'autres normes de soins s'appliquant aux agents de santé. Pour les membres du personnel soignant en contact avec des patients, une preuve attestant de l'immunité devra être exigée avant la signature d'un contrat d'embauche ou le recrutement dans un programme de formation.

## Vaccination des voyageurs

Les individus sensibles se rendant dans des zones d'endémie de la rougeole sont considérés comme exposés à un risque de contracter cette maladie. Le vaccin antirougeoleux devra être proposé aux enfants à partir de l'âge de 6 mois, aux adolescents et aux adultes dont la sensibilité est probable ou certaine.

## Vaccination antirougeoleuse des individus infectés par le VIH

Compte tenu de l'évolution sévère de la rougeole chez les personnes atteintes du sida, la vaccination antirougeoleuse devra être administrée de manière systématique aux enfants et aux adultes infectés par le VIH asymptomatiques potentiellement sensibles. Cette vaccination peut même être envisagée chez les individus présentant une infection à VIH symptomatique s'ils ne sont pas sévèrement immunodéprimés selon les définitions classiques. Dans les zones de forte incidence des infections à VIH comme de la rougeole, la première dose de MCV peut être proposée dès que les enfants atteignent l'âge de 6 mois (dose enregistrée en tant que MCV0). Les 2 doses systématiques de MCV (MCV1 et MCV2) devront donc être administrées à ces enfants conformément au calendrier de vaccination national.

<sup>71</sup> Toutes les personnes participant aux soins des patients telles que les professionnels de santé, le personnel résident, les étudiants, le personnel de laboratoire ainsi que les personnes œuvrant pour la santé publique comme les travailleurs de terrain, les épidémiologistes, le personnel de laboratoire et les agents de santé communautaires.

<sup>72</sup> Soit une attestation écrite de la réception de 2 doses de MCV et d'au moins 1 dose de vaccin contenant une valence rubéole ou de résultats sérologiques positifs (IgG) fournis par un laboratoire compétent.

HIV-infected children vaccinated prior to the initiation of HAART are at increased risk of measles because of poor antibody responses following vaccination. While HAART does not restore measles immunity acquired after previous vaccine doses, it enables higher and more prolonged antibody responses following revaccination.

An additional dose of MCV should be administered to HIV-infected children receiving HAART following immune reconstitution.<sup>73</sup> If CD4+ T lymphocyte counts are monitored, an additional dose of MCV should be administered when immune reconstitution has been achieved, e.g. when the CD4+ T lymphocyte count reaches 20–25%. Where CD4+ T lymphocyte monitoring is not available, children should receive an additional dose of MCV 6–12 months after initiation of HAART. Current evidence is insufficient to recommend an additional dose for children who start HAART prior to the first dose of MCV.

A supplementary dose of MCV (recorded as MCV0) should be considered for infants known to be exposed (i.e. born to an HIV-infected woman) or soon after diagnosis of HIV infection in children older than 6 months who are not receiving HAART and for whom the risk of measles is high, with the aim of providing partial protection until they are revaccinated after immune reconstitution with HAART.

### Surveillance and outbreak response

High quality measles case-based surveillance is a critical strategy for measles control and elimination. As countries approach elimination, they should intensify surveillance and move towards weekly reporting to the WHO regional offices.<sup>74</sup> Countries are encouraged to adopt the approach outlined in the framework for verification of measles and rubella elimination.<sup>75</sup> To limit the impact of measles outbreaks, WHO recommends surveillance for early detection, thorough assessment of the risk of spread and of severe disease outcomes, identification of immunity gaps, and planning rapid responses, including expanded use of MCVs.

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 individuals at high risk during an outbreak, vaccination within 72 hours of exposure may be given to modify the clinical course of measles or prevent symptoms. In individuals for whom vaccination is contraindicated, the administration of measles immune globulin within 6 days of exposure may have a similarly beneficial effect.

Les enfants infectés par le VIH vaccinés avant d'être placés sous TARHA sont exposés à un risque accru de rougeole, en raison de la réponse en anticorps médiocre induite par cette vaccination. Si ce traitement ne restaure pas l'immunité contre la rougeole acquise après l'administration des doses vaccinales antérieures, il permet d'obtenir des réponses en anticorps plus fortes et plus durables après une revaccination.

Une dose supplémentaire de MCV devra être administrée aux enfants infectés par le VIH et recevant un TARHA après reconstitution immunitaire.<sup>73</sup> Si l'on effectue un suivi des numérations de lymphocytes T CD4+, il faudra administrer une dose supplémentaire de MCV une fois la reconstitution immunitaire obtenue, par exemple lorsque la numération en lymphocytes T CD4+ aura atteint 20 à 25%. En cas d'indisponibilité de cette numération, les enfants devront recevoir une dose additionnelle de MCV 6 à 12 mois après le début du TARHA. Les données actuelles sont insuffisantes pour préconiser une dose supplémentaire à l'intention des enfants qui débudent un tel traitement avant la première dose de MCV.

Une dose supplémentaire de MCV (enregistrée en tant que MCV0) devra être envisagée chez les nourrissons que l'on sait exposés au VIH (c'est-à-dire nés d'une femme infectée par ce virus) ou immédiatement après le diagnostic d'une infection à VIH chez les enfants âgés de >6 mois qui ne reçoivent pas le TARHA et pour lesquels le risque de rougeole est important, dans le but de leur fournir une protection partielle jusqu'à ce qu'ils soient revaccinés après reconstitution immunitaire grâce au TARHA.

### Surveillance et réponse aux flambées

Une surveillance de qualité et fondée sur le recensement des cas de rougeole est indispensable à la lutte contre cette maladie et à son élimination. Lorsque les pays approchent de l'élimination, ils doivent intensifier la surveillance et progresser vers la notification hebdomadaire aux bureaux régionaux de l'OMS.<sup>74</sup> Les pays sont encouragés à adopter la démarche présentée dans le cadre destiné à la vérification de l'élimination de la rougeole et de la rubéole.<sup>75</sup> Pour limiter l'impact des flambées de rougeole, l'OMS recommande une surveillance permettant une détection précoce, une évaluation approfondie du risque de propagation et d'issue sévère de la maladie, l'identification des lacunes immunitaires et la planification de réponses rapides, pouvant comprendre un usage élargi des MCV.

Au niveau du district ou de la région, un comité de coordination de la réponse à la flambée, bénéficiant d'une large représentativité, devra décider du type de réponse vaccinale à mettre en œuvre au plan local. Pour protéger les individus à haut risque au cours d'une flambée, il est possible de leur administrer le vaccin dans les 72 heures suivant l'exposition afin de modifier l'évolution clinique de la maladie ou de prévenir les symptômes. En cas de contre-indication à la vaccination, l'administration d'immunoglobulines spécifiques de la rougeole dans les 6 jours succédant à l'exposition pourrait avoir un effet bénéfique similaire.

<sup>73</sup> Evidence-to-recommendation table for revaccination of HIV infected. Available [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/measles\\_evidence\\_recommendation\\_hiv.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/measles_evidence_recommendation_hiv.pdf); accessed April 2017.

<sup>74</sup> See No. 9, 2013, pp. 89–100.

<sup>75</sup> See No. 9/10, 2017, pp. 97–105.

<sup>73</sup> Evidence-to-recommendation table for revaccination of HIV infected. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/measles\\_evidence\\_recommendation\\_hiv.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/measles_evidence_recommendation_hiv.pdf), consulté en avril 2017.

<sup>74</sup> Voir N° 9, 2013, pp. 89-100.

<sup>75</sup> Voir N° 9/10, 2017, pp. 97-105.

---

When determining whether a country or the WHO Region as a whole has achieved elimination, the regional verification commission should consider 5 lines of evidence – disease epidemiology, population immunity, quality of surveillance, sustainability of the programme, and genotyping evidence – to allow for a comprehensive evidence-based assessment of past programme performance and future capacity to sustain elimination. These lines of evidence should be evaluated together to establish the case for elimination.

### **Recommendations on selected research needs**

Research is necessary to identify gaps in essential evidence and programme barriers to achieving measles and rubella/CRS elimination. Advances of major importance are in development, of which the most significant are likely to be administration of measles vaccine through microarray patches, and point-of-care diagnostic tests. Microarray patches would allow house-to-house vaccination and allow non-medically trained personnel to administer vaccine, which would be of great benefit for countries with limited human resources. Such innovations would increase the likelihood of success in reaching regional elimination goals.

Operational research can assist in appropriately guiding the implementation of programmatic strategies and the tailoring of approaches to local contexts. Programmatic questions that should be addressed include: which populations should be targeted for special immunization efforts; optimal strategies for reaching hard-to-reach populations, and adolescents and adults; how to strengthen and enhance disease surveillance and reporting; the best approaches to measuring vaccination coverage; strategies to communicate the benefits of measles vaccination and minimize vaccine hesitancy; and the economic impact of the disease. Research targeting programmatic challenges is likely to yield the most programmatic gains and should be prioritized. ■

Pour déterminer si un pays ou une région de l’OMS dans son ensemble est parvenu à l’élimination, le comité de vérification régional devra examiner 5 catégories de preuves - épidémiologie de la maladie, immunité des populations, qualité de la surveillance, durabilité du programme et preuves fournies par le génotypage - en vue de permettre une évaluation complète reposant sur des éléments factuels des résultats antérieurs du programme et de sa capacité future à maintenir l’élimination. Ces catégories de preuves devront être évaluées collectivement pour établir le dossier d’élimination.

### **Recommandations concernant certains besoins en matière de recherche**

Des travaux de recherche sont nécessaires pour identifier les lacunes parmi les données indispensables et les obstacles s’opposant à la mise en œuvre du programme pour éliminer la rougeole et la rubéole/le SRC. Des progrès d’importance capitale sont en cours, dont les plus importants sont probablement l’administration du vaccin antirougeoleux à l’aide de patchs micro-aiguilles et l’utilisation de tests diagnostiques au point de soins. Le patch micro-aiguilles devrait permettre la vaccination de porte à porte et l’administration du vaccin par du personnel sans formation médicale, ce qui peut présenter un grand intérêt pour les pays disposant de ressources humaines limitées. De telles innovations devraient accroître les probabilités de succès dans la réalisation des objectifs d’élimination régionaux.

La recherche opérationnelle peut aider à guider de manière appropriée la mise en œuvre des stratégies programmatiques et l’adaptation des approches aux contextes locaux. Elle devra notamment répondre aux questions programmatiques suivantes: quelles populations doivent viser les efforts spéciaux de vaccination; quelles stratégies optimales adopter pour vacciner les populations difficiles à atteindre, les adolescents et les adultes; comment renforcer et améliorer la surveillance et la notification de la maladie; quelles sont les meilleures approches pour mesurer la couverture vaccinale; quelles stratégies appliquer pour faire connaître les bénéfices de la vaccination antirougeoleuse et limiter le plus possible les hésitations devant la vaccination; et quel est l’impact économique de la rougeole. Les recherches relatives aux difficultés programmatiques apporteront vraisemblablement les gains les plus conséquents et devront être considérées comme prioritaires. ■