

27 juin 2013
EMA/136606/2013 rev1
EMA/H/A-31/1333
EMA/H/C/000604/A20/45
EMA/H/C/000622/A20/60
EMA/H/C/000674/A20/52

Questions et réponses relatives à l'examen des vaccins monovalents et multivalents contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et/ou la varicelle

Résultat de procédures au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et de l'article 31 de la directive 2001/83/CE

Le 13 décembre 2012, l'Agence européenne des médicaments a terminé un examen de l'utilisation des vaccins monovalents et multivalents contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et/ou la varicelle (vaccins RORV) pendant la grossesse et chez des patients présentant des déficits immunitaires (immunité affaiblie).

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu qu'il convient de continuer à éviter ces vaccins pendant la grossesse, mais que la vaccination par inadvertance de femmes enceintes par des vaccins contenant les virus de la rougeole, des oreillons et/ou de la rubéole ne doit pas être une raison d'interrompre une grossesse.

De plus, il convient de continuer à éviter les vaccins RORV chez les patients dont le système immunitaire est le plus gravement affaibli, mais leur utilisation peut être envisagée en cas de déficit immunitaire moins sévère. Le comité a également recommandé d'apporter certaines modifications aux informations sur le produit, pour clarifier les risques et les précautions à prendre.

Qu'est-ce que les vaccins RORV?

Les vaccins RORV aident à protéger contre les infections virales que sont la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (dont le virus peut causer la varicelle ou le zona [herpès zoster]). Ils contiennent des versions vivantes atténuées (affaiblies) des virus responsables de ces maladies. Les vaccins RORV peuvent être disponibles sous la forme de vaccins individuels pour chacune des infections (vaccins monovalents) ou de vaccins associés (vaccins multivalents).

Les vaccins multivalents M-M-RVAXPRO et ProQuad, ainsi que le vaccin monovalent Zostavax contre l'herpès zoster (zona) ont été autorisés via la procédure centralisée pour une utilisation dans l'ensemble de l'Union européenne (UE). D'autres vaccins monovalents et multivalents contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle sont disponibles depuis de nombreuses années et ont été autorisés via des procédures nationales dans les États membres de l'UE, sous différents noms de spécialités, notamment Amunovax, Priorix, Priorix Tetra, Provarivax, R.O.R. Vax, Rouvax, Trivivac, Varilrix, Varivax, et noms associés.



Quelles étaient les raisons de l'examen des vaccins RORV?

Certains virus ont la capacité de traverser le placenta chez les femmes enceintes et d'infecter leurs enfants non nés. En particulier, la rubéole peut provoquer des malformations et des problèmes affectant surtout les oreilles, les yeux et le cœur (appelés «syndrome congénital de la rubéole») et la varicelle peut causer des malformations touchant les membres (appelées «syndrome congénital de la varicelle») chez les bébés dont les mères ont été infectées au début de la grossesse. Les vaccins RORV contiennent des virus affaiblis, mais vivants. Bien que ces derniers soient trop faibles pour causer des problèmes de santé chez les adultes en bonne santé, leur utilisation chez les femmes enceintes n'est pas autorisée, en raison d'un risque potentiel pour l'enfant non né, et il est conseillé aux femmes de ne pas débuter une grossesse pendant les trois mois qui suivent la vaccination.

Les vaccins RORV sont également contre-indiqués chez les patients présentant des déficits immunitaires, chez lesquels le vaccin peut ne pas agir correctement et qui pourraient courir un risque de développer des maladies graves ou étendues.

Cependant, depuis que ces vaccins ont été autorisés, de nouvelles données d'utilisation après commercialisation et issues de la littérature publiée sont devenues disponibles en ce qui concerne leur sécurité pendant la grossesse et chez les patients présentant des déficits immunitaires. Par conséquent, l'agence belge des médicaments a demandé au CHMP de procéder à une évaluation du rapport bénéfice/risque de la vaccination dans ces groupes et de publier un avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché pour les vaccins RORV doivent être modifiées ou maintenues. Parallèlement, la Commission européenne a demandé au CHMP d'étendre ses considérations pour couvrir les produits autorisés via la procédure centralisée et d'examiner si leurs autorisations de mise sur le marché doivent être modifiées ou maintenues.

Quelles données le CHMP a-t-il examinées?

Le CHMP a examiné les données de sécurité disponibles relatives aux vaccins RORV utilisés pendant la grossesse, provenant de l'utilisation après commercialisation et de la littérature publiée, en se concentrant sur le risque d'avortement spontané, de fausse couche, de naissance d'un enfant mort-né, d'immaturation et de faible poids à la naissance. Cela incluait des rapports concernant plus de 3 500 femmes ayant reçu par inadvertance un vaccin contenant le virus de la rubéole au début de la grossesse, et plus de 1 800 femmes ayant reçu un vaccin contenant le virus de la varicelle pendant la grossesse. Le CHMP a également examiné les conseils formulés par l'Organisation mondiale de la santé.

Pour les patients présentant des déficits immunitaires, le comité a considéré des éléments de preuves issus d'études cliniques et de rapports d'utilisation après commercialisation.

Quelles sont les conclusions du CHMP?

Bien qu'un risque ne puisse être totalement exclu, aucun cas de syndrome congénital de la rubéole ni de syndrome congénital de la varicelle n'a été signalé, dans plus de 5 300 rapports, chez les femmes ayant reçu par inadvertance des vaccins RORV pendant la grossesse. Le taux de malformations ou d'avortements spontanés chez les femmes exposées aux vaccins RORV pendant la grossesse n'était pas supérieur au taux prévu chez les femmes non vaccinées. Toutefois, les preuves, y compris le suivi de certains des cas, n'étaient pas suffisantes pour permettre au comité d'être certain qu'il n'y avait pas de lien. Elles suggéraient qu'il n'était pas nécessaire de différer une grossesse de plus d'un mois après la vaccination.

Les patients présentant des déficits immunitaires sévères couraient un risque d'effets indésirables graves, s'ils recevaient des vaccins à virus vivants, mais chez les patients avec des déficits immunitaires mineurs, y compris les sujets infectés par le VIH, mais dont les numérations sanguines de cellules CD4 (un type de globule blanc important pour combattre l'infection) étaient suffisantes, les éléments de preuve suggéraient que les vaccins RORV peuvent être administrés sans risque et pourraient être bénéfiques.

Sur la base de l'évaluation des données actuellement disponibles et de la discussion scientifique menée en son sein, le CHMP a estimé que les bénéfices des vaccins RORV ne sont pas supérieurs à leurs risques en cas de grossesse ou de déficits immunitaires sévères; il a recommandé que la vaccination doit rester contre-indiquée dans ces groupes. Cependant, les femmes prévoyant une grossesse doivent attendre seulement un mois après la vaccination et une administration par inadvertance d'un vaccin contre la rubéole à des femmes enceintes ne doit pas être une raison d'interrompre la grossesse. La vaccination peut être envisagée chez les patients souffrant de déficits immunitaires mineurs, si le bénéfice est supérieur au risque. (Cela ne s'applique pas à Zostavax, dont les indications et le dosage sont différents). Les informations sur le produit doivent être actualisées, pour prendre en compte ces modifications.

L'ensemble des modifications apportées aux informations destinées aux médecins et aux patients sont présentées en détail [ici](#) pour M-M-RVAXPRO, [ici](#) pour ProQuad, [ici](#) pour Zostavax et [ici](#) pour les produits autorisés via des procédures nationales.

Quelles sont les recommandations pour les patients?

- Les vaccins RORV monovalents ou multivalents ne doivent pas être administrés aux femmes pendant la grossesse. Si une femme est ou pense être enceinte, elle doit en informer son médecin ou son infirmier(ère) avant de recevoir l'un de ces vaccins.
- Les femmes qui reçoivent l'un de ces vaccins doivent prendre les précautions nécessaires pour éviter une grossesse pendant un mois après la vaccination.
- Si une femme devient enceinte avant un mois après avoir reçu l'un de ces vaccins, cela ne signifie pas que son bébé court obligatoirement un risque ou que sa grossesse doit être interrompue.
- Les patients dont le système immunitaire est sévèrement affaibli ne doivent pas recevoir ces vaccins. Chez les patients dont l'immunité est moins fortement affaiblie, la vaccination peut être envisagée, bien qu'elle ne procure pas toujours la même protection que chez une personne avec un système immunitaire en bonne santé.
- Les patients qui se posent des questions doivent en parler avec leur médecin ou leur pharmacien.

Quelles sont les recommandations pour les prescripteurs?

- L'immunisation par les vaccins RORV reste contre-indiquée en cas de grossesse et chez les patients présentant un déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (tel qu'une immunodéficience combinée sévère, une agammaglobulinémie ou le SIDA).
- Il convient de conseiller aux femmes **prévoyant une grossesse d'attendre un mois après** l'immunisation par les vaccins RORV. Une immunisation par inadvertance pendant la grossesse par des vaccins incluant la rubéole n'est pas une raison d'interrompre la grossesse.
- Chez les enfants infectés par le VIH, la vaccination est contre-indiquée chez ceux dont les pourcentages de CD4+ en fonction de l'âge sont inférieurs à 25 % avant 12 mois, inférieurs à 20 % entre 12 et 35 mois ou inférieurs à 15 % entre 36 et 59 mois.

- La vaccination peut être envisagée, si les bénéfices sont supérieurs aux risques, chez des patients présentant certains déficits immunitaires (par exemple, les patients asymptomatiques infectés par le VIH, les patients présentant des déficits sélectifs en sous-classes d'IgG, une neutropénie congénitale, une maladie granulomateuse chronique et des maladies liées à un déficit en complément).
- Les patients immunodéprimés qui sont vaccinés peuvent ne pas développer une immunité suffisante et doivent être surveillés pour détecter ultérieurement un développement de la rougeole, d'une parotidite, de la rubéole ou de la varicelle après un contact avec des personnes atteintes de ces maladies.

La Commission européenne a publié une décision pour les vaccins RORV au titre de l'article 31, le 28 février 2013.

La Commission européenne a publié une décision rectificative pour les vaccins RORV au titre de l'article 20, le 27 juin 2013.

La Commission européenne a publié une décision pour M-M-RVAXPRO au titre de l'article 20, le 20 février 2013.

La Commission européenne a publié une décision pour ProQuad au titre de l'article 20, le 18 février 2013.

La Commission européenne a publié une décision pour Zostavax au titre de l'article 20, le 13 février 2013.

L'actuel rapport européen public d'évaluation pour M-M-RVAXPRO est disponible sur le site web de l'Agence sous: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports)

L'actuel rapport européen public d'évaluation pour ProQuad est disponible sur le site web de l'Agence sous: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports)

L'actuel rapport européen public d'évaluation pour Zostavax est disponible sur le site web de l'Agence sous: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports)