



5 AOUT 1997

## SITUATION EN FRANCE

Centre Européen

# MODÉLISATION DE LA ROUGEOLE EN FRANCE ET CONSÉQUENCES POUR L'ÂGE D'ADMINISTRATION DE LA SECONDE VACCINATION ROUGEOLE-OREILLONS-RUBÉOLE

Daniel LÉVY-BRUHL<sup>1</sup>, Jean MACCARIO<sup>2</sup>, Sylvia RICHARDSON<sup>3</sup>, Nicole GUÉRIN<sup>1</sup>

Malgré les campagnes répétées de promotion de la vaccination Rougeole-Oreillons-Rubéole, la couverture vaccinale pour la rougeole des enfants de 24 mois stagne autour de 80 % depuis 5 ans. Le chiffre provisoire pour 1995 est de 82 % mais la couverture reste inférieure à 70 % dans plusieurs départements. De plus le niveau de couverture atteint à l'âge de 6 ans était en 1993 de 81,5 % attestant du caractère incomplet du rattrapage effectué au-delà de l'âge de 2 ans.

Ces niveaux de couverture sont insuffisants pour interrompre la circulation du virus morbilleux. Le Réseau Sentinelle (Unité 444 de l'INSERM) estime l'incidence de la rougeole en 1996 à 66 000 cas soit un taux d'incidence de 115 cas pour 100 000 habitants. L'objectif de la région européenne de l'OMS, auquel la France a souscrit, est d'atteindre d'ici l'an 2000 une incidence inférieure à 1 cas pour 100 000 habitants, grâce notamment à l'obtention d'un niveau de couverture vaccinale d'au moins 95% au niveau national et 90 % au niveau de chaque département. Des objectifs plus ambitieux sont en cours d'adoption, visant à éliminer la rougeole de la région européenne au cours de la prochaine décennie.

Au-delà des considérations supranationales, l'atteinte de ces niveaux de couverture reste absolument nécessaire, sauf à s'exposer à de graves conséquences épidémiologiques. En effet, les couvertures obtenues au cours des dix dernières années ont permis la constitution d'un groupe d'enfants très important ayant échappé à la protection vaccinale. Beaucoup d'entre eux ont également échappé à la maladie, le niveau de couverture atteignant ayant induit une réduction de la circulation du virus et donc un moindre risque pour les enfants sans protection vaccinale de contracter la maladie dans la petite enfance. Cette situation pourrait permettre l'éclosion dans un futur proche d'une large épidémie. Elle intéresserait un nombre important de grands enfants et d'adolescents voire d'adultes jeunes. Les données du Réseau Sentinelle confirment l'élévation de l'âge moyen de la maladie : depuis 1993, la proportion des cas de rougeole survenant chez des personnes de 10 ans et plus dépasse 30 %. Or, la fréquence des complications et le taux de létalité de la rougeole augmentent avec l'âge. Aux États-Unis, lors de la recrudescence de la rougeole survenue en 1989-1990, 20 % des 146 000 cas notifiés ont présenté au moins une complication. Les taux d'hospitalisation les plus élevés ont été observés chez les enfants de moins de 5 ans (24,9 %) et chez les adultes de 20 ans et plus (22,9 %). Le nombre de décès attribuables à la rougeole au cours de ces deux années a été estimé à 130 [1]. En Angleterre et au Pays de Galles, les données de notification de la rougeole entre 1971 et 1988 ont montré un taux de létalité de la maladie de 10 pour 100 000 chez les enfants âgés de 5 à 9 ans et supérieur à 85 pour 100 000 chez les personnes de 15 ans et plus [2]. En France on observe de plus en plus de complications pulmonaires à type de bronchopathies interstitielles chez de jeunes adultes atteints de rougeole [3].

Afin de préciser les risques épidémiques inhérents à la situation actuelle et d'estimer l'impact épidémiologique de différentes hypothèses de couverture vaccinale pour l'avenir ou de différentes modifications apportées au calendrier de vaccination, nous avons effectué une modélisation mathématique de la rougeole en France.

## Matériel et méthodes

Nous avons utilisé le modèle déterministe compartimental proposé par Anderson et May, incluant la structure en âge de la population et la dépendance

avec l'âge de la force d'infection de la rougeole [4]. L'estimation des forces d'infection nécessite des données sérologiques ou épidémiologiques en fonction de l'âge pour la période pré-vaccinale. En l'absence en France de telles données, nous avons utilisé les valeurs des forces d'infection calculées à partir des données de notification anglaises pour la période 1956-1965 (N. Gay, communication personnelle). Seul le taux de contact au sein de la tranche d'âge des 0-5 ans a été augmenté pour prendre en compte la scolarisation plus importante des enfants français avant 5 ans et pour retrouver pour cette tranche d'âge la valeur de la force d'infection obtenue par ajustement d'une fonction de type  $\exp(-k \times \text{âge}) \times (b_0 + b_1 \times \text{âge})$  aux données concernant les diagnostics de rougeole issues de l'Étude permanente de prescription médicale (enquête DOREMA-IMS France) pour les années 1968-1978. Les valeurs obtenues figurent dans le tableau 1, ainsi que les estimations que nous avons utilisées concernant l'efficacité vaccinale et l'âge moyen de vaccination, calculé à partir du fichier de l'enquête de couverture vaccinale en milieu scolaire menée en 1989 chez les enfants de 6 ans.

Tableau 1. – Estimation de la valeur des principaux paramètres du modèle

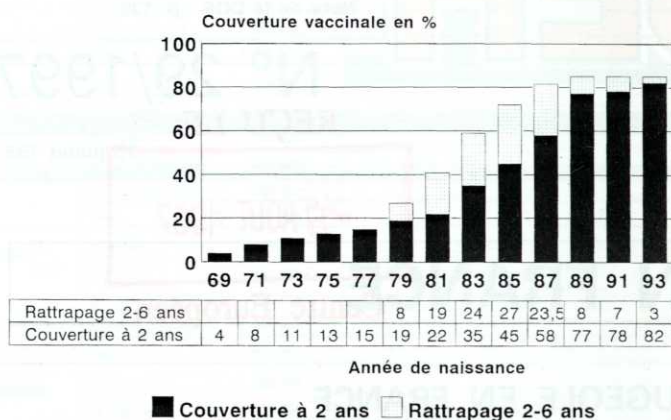
| Paramètres                              | Valeur estimée |
|-----------------------------------------|----------------|
| <b>Force d'infection (/personne/an)</b> |                |
| 0-4 ans .....                           | 0,174          |
| 5-9 ans .....                           | 0,474          |
| 10-14 ans .....                         | 0,246          |
| 15-19 ans .....                         | 0,103          |
| 20 ans et plus .....                    | 0,094          |
| <b>Âge moyen de la vaccination</b>      |                |
| Avant 24 mois .....                     | 15 mois        |
| Entre 24 mois et 6 ans .....            | 39 mois        |
| <b>Efficacité vaccinale</b>             |                |
| Avant 18 mois .....                     | 92,5 %         |
| Après 18 mois .....                     | 95 %           |

Les données de couverture vaccinale proviennent, à partir de 1983, de l'exploitation par le SESI des certificats du 24<sup>e</sup> mois (CS 24) et des résultats des enquêtes à 6 ans réalisées tous les 2 ans de 1985 à 1993. Pour les années antérieures à 1983, nous avons estimé les couvertures à partir des données de vente de vaccins fournies par Pasteur-Mérieux-MSD (fig. 1). Un taux de perte de 30 %, estimé par comparaison entre les données de vente et les données des CS 24, pour les années où ces deux sources étaient disponibles, a été appliqué. Les prédictions ont été obtenues grâce à une application informatique fournie par le « Communicable Disease Surveillance Centre » du « Public Health Laboratory Service » (CDSC/PHLS - Londres). Nous avons reproduit l'épidémiologie de la maladie depuis 1964 et analysé, pour la période 1997-2021, l'impact de plusieurs scénarios alternatifs en termes de niveaux de couverture atteints ou de calendrier de vaccination utilisé.

1. Centre international de l'Enfance et de la Famille, Centre national de référence des vaccinations de l'enfant.  
2. INSERM, Unité 169.  
3. INSERM, Unité 170.



Figure 1. – Évolution de la couverture vaccinale contre la rougeole selon les CS 24 mois (1983-1995), les enquêtes en milieu scolaire (1985-1993)\* et les données de vente de vaccins (à partir de 1969)



Source : SESI et Pasteur-Mérieux-MSD.

\* Couverture à 6 ans estimée à 85 % à partir de 1989.

## RÉSULTATS

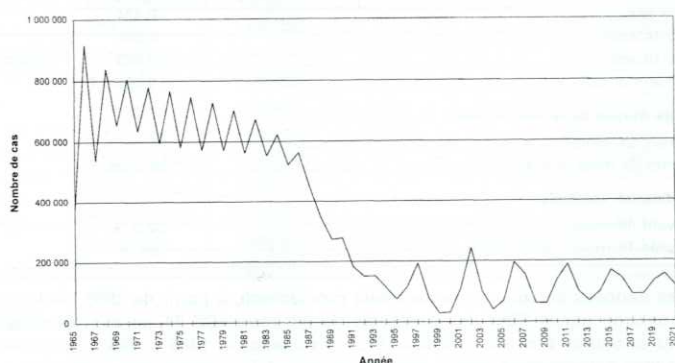
### À court terme

Le modèle prévoit la survenue d'une épidémie dans un avenir proche. Son importance pourrait dépasser 150 000 cas. Les taux anglais de létalité par âge, appliqués à la distribution par âge des cas prédits, conduisent à une estimation de près d'une cinquantaine de décès au cours de cette épidémie.

### À plus long terme

Le maintien des taux de couvertures et du calendrier de vaccination actuels (première dose à partir de 12 mois, rattrapage jusqu'à 6 ans et seconde dose à 11-13 ans) entraînerait la poursuite de la transmission de la maladie avec des pics épidémiques de grande ampleur tous les 4-5 ans et une proportion des cas âgés de 10 ans et plus comprise entre 35 et 40 % (fig. 2). L'augmentation isolée de la couverture à 2 ans ou à 11-13 ans ne permettrait pas la prévention de telles épidémies et l'atteinte des objectifs d'élimination dans la prochaine décennie, même si une couverture à 2 ans de 90 % et à 6 ans de 95 % allongerait de manière importante l'intervalle inter-épidémique.

Figure 2. – Modélisation de la rougeole en France (1965 à 2021)  
Évolution de l'incidence de la maladie  
Maintien des niveaux actuels de couverture\*

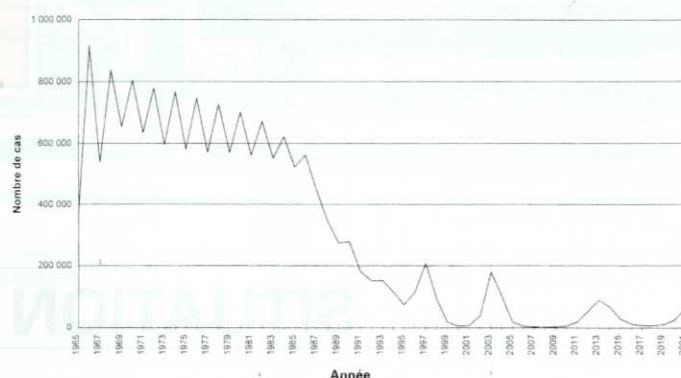


\* Couverture vaccinale à 2 ans : 82 %, à 6 ans : 85 %.

Estimation de la couverture à 11-13 ans : 50 % chez les enfants déjà vaccinés, 20 % chez les enfants non encore vaccinés.

Deux scénarios alternatifs paraissent permettre un contrôle effectif de la maladie: l'atteinte de niveaux très élevés de couverture vaccinale à 2 ans et à 11-13 ans ou l'atteinte de niveaux moins élevés de couverture à 2 ans, à condition que la seconde dose soit administrée plus précocement, par exemple à 6 ans. Les figures 3 et 4 montrent que, à niveaux de couverture vaccinale identiques, on observe, soit la poursuite de la transmission si la seconde dose est administrée à 11-13 ans, soit l'interruption de la circulation virale si elle est administrée à 6 ans.

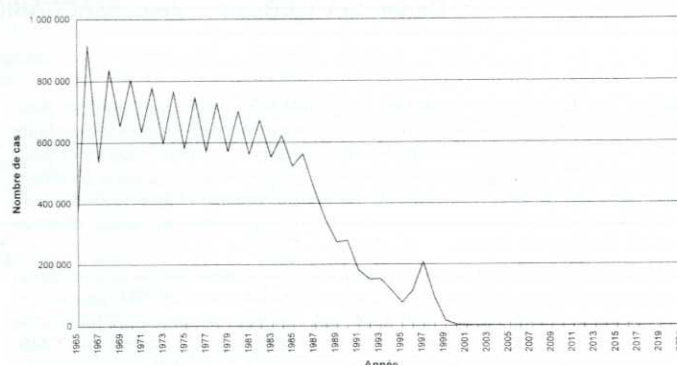
Figure 3. – Modélisation de la rougeole en France (1965 à 2021)  
Évolution de l'incidence de la maladie  
Seconde dose administrée à 11-13 ans



Couverture vaccinale à 2 ans : 90 %.

Estimation de la couverture à 11-13 ans : 75 % chez les enfants déjà vaccinés, 50 % chez les enfants non encore vaccinés.

Figure 4. – Modélisation de la rougeole en France (1965 à 2021)  
Évolution de l'incidence de la maladie  
Seconde dose administrée à 6 ans



Couverture vaccinale à 2 ans : 90 %.

Estimation de la couverture à 6 ans : 75 % chez les enfants déjà vaccinés, 50 % chez les enfants non encore vaccinés.

## DISCUSSION

La modélisation confirme la nécessité d'une stratégie de vaccination à deux doses. Cette seconde dose de vaccination ne constitue pas un rappel, l'immunité conférée par la première dose étant de longue durée. Sa justification repose sur le rattrapage des échecs primaires de la vaccination et sur l'offre d'une seconde occasion de vaccination pour les enfants n'ayant pas reçu la première dose. En effet, même lorsqu'une couverture vaccinale très élevée est atteinte pour la première dose, l'accumulation des susceptibles liée à la faible proportion des sujets non vaccinés et aux échecs de la vaccination (5 à 10 % des sujets vaccinés) empêche l'élimination de la maladie. Celle-ci se manifeste alors sous la forme d'épidémies survenant parfois après plusieurs années pendant lesquelles la transmission paraît pratiquement interrompue. La seconde dose permet de maintenir la proportion de susceptibles au-dessous de la valeur seuil correspondant au risque épidémique. Elle est d'autant plus efficace qu'elle est administrée plus précocement après la première dose, limitant ainsi le nombre de cohortes de susceptibles présentes simultanément.

Tous les pays de l'Union européenne et pratiquement tous les pays de la Région européenne de l'OMS ont adopté une seconde dose de vaccination contre la rougeole, administrée entre 3 et 13 ans. L'absence de disponibilité de modèles mathématiques lors de la décision de l'âge de cette vaccination avait conduit à privilégier des considérations logistiques. Ainsi en France, la seconde dose de vaccination Rougeole-Oreillons-Rubéole a été dans un premier temps instaurée à 11-13 ans sur la double justification, d'une part de l'existence dans le calendrier vaccinal d'une indication de vaccination contre les oreillons et la rubéole à cet âge, d'autre part du souhait de protéger les pré-adolescents dépourvus d'immunité naturelle ou vaccinale. Aux États-Unis, la seconde dose est recommandée soit entre 4 et 6 ans, soit entre 11 et 12 ans, mais le calendrier vaccinal spécifie que la seconde dose peut être administrée n'importe quand, à condition qu'un intervalle minimum de 1 mois se soit écoulé depuis la première dose. Une nouvelle recommandation est en cours d'élaboration par l'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) (CDC, communication personnelle). Elle devrait stipuler que désormais la seconde dose doit être administrée entre 4 et 6 ans et qu'un rattrapage doit être effectué à 11-12 ans pour les enfants n'ayant pas reçu deux doses de vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole.



Le Canada recommande l'administration de la seconde dose au plus tôt 1 mois après la première et suggère aux différentes provinces de l'administrer simultanément avec d'autres vaccinations, soit à 18 mois, soit entre 4 et 6 ans.

Quel que soit l'âge d'administration de la seconde dose, la couverture nécessaire à l'élimination de la rougeole est, en pratique, supérieure à celle prédite par le modèle, qui correspond à un niveau minimum à atteindre partout et non à une moyenne nationale. De plus les hypothèses simplificatrices d'homogénéité des taux de contact négligent les situations où les probabilités de transmission sont particulièrement élevées, telles que zones urbaines très denses ou rentrées scolaires.

Ainsi en Europe de l'Ouest, les seuls pays proches de l'élimination sont la Suède, où la seconde dose est administrée à 12 ans et la Finlande où elle est administrée à 6 ans. Les couvertures vaccinales se situent pour les deux pays entre 96 et 98 % pour les deux doses.

## CONCLUSION

Les résultats de la modélisation et l'expérience de différents pays permettent d'affirmer que le contrôle de la rougeole et son élimination requièrent une stratégie vaccinale à deux doses et des couvertures vaccinales très élevées (au moins 95 %) pour chacune d'entre elles. Les niveaux de couverture effectivement nécessaires dépendent en particulier de l'âge choisi pour leur administration: l'élimination est d'autant moins difficile à atteindre que la première dose est administrée précocement et que l'intervalle entre les deux doses est réduit. Un délai de 10 ans entre les deux doses n'est compatible avec l'interruption de la transmission du virus de la rougeole qu'à la condition que la couverture pour la première dose soit proche de 100 %. Dans le contexte français où ce niveau de couverture paraît ne pas devoir être atteint dans les années à venir, l'abaissement de l'âge de la seconde dose constitue une alternative qu'il convient d'envisager.

Cette décision ne comporte pas d'inconvénient pour les deux autres antigènes de la vaccination triple, rubéole et oreillons. En effet, l'épidémiologie de ces deux maladies est proche de celle de la rougeole et la durée d'immunité post-vaccinale très probablement de longue durée également. Cependant dans l'hypothèse d'un abaissement de l'âge de la seconde dose de vaccination Rougeole-Oreillons-Rubéole à 6 ans, il conviendrait, dans l'idéal, d'effectuer une action ponctuelle de rattrapage, de type campagne de vaccination, pour les enfants au-delà de cet âge, comme il a été fait au Royaume-Uni et au Canada avant l'introduction de la seconde dose [5], [6]. Cela est

d'autant plus important que le virus de la rubéole circule toujours et constitue une menace pour les femmes en âge de procréer non protégées. Une alternative pourrait résider dans la vérification, pendant au minimum 5 ans, du statut vaccinal à 11-13 ans, afin de s'assurer que tous les adolescents ont été vaccinés au moins une fois contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Enfin, l'élévation de la couverture pour la vaccination Rougeole-Oreillons-Rubéole dans la seconde année de vie reste une mesure urgente de santé publique, dans la mesure où le niveau actuel de couverture vaccinale à 2 ans ne permettra pas le contrôle effectif de la rougeole et en particulier la prévention des épidémies, même dans l'hypothèse d'une couverture élevée pour la seconde dose de vaccination triple administrée avant 6 ans.

## REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié d'une collaboration avec le CDSC/PHLS (Londres) dans le cadre de l'Action concertée « Réseau séro-épidémiologique européen » financée par l'Union européenne.

Nos remerciements vont en particulier à Nigel Gay (CDSC) pour son aide.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] GINDLER J.S., ATKINSON W.L., MARKOWITZ L.E., HUTCHINS S.S. – **Epidemiology of measles in the United States in 1989 and 1990.** – *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1992; 11 : 841-6.
- [2] GAY N.J., HESKETH L.M., MORGAN-CAPNER P., MILLER E. – **Interpretation of serological surveillance data for measles using mathematical models : implications for vaccine strategy.** – *Epidemiol. Infect.*, 1995; 115 : 139-56.
- [3] LOUBIÈRES Y., FOURME T., PAGE B., VIEILLARD-BARON A., JARDIN F. – **Rougeole avec atteinte respiratoire chez l'adulte : deux observations.** – *Presse Med.*, 1997; 26 : 366-8.
- [4] ANDERSON R.M., MAY R.M. – **Age-related changes in the rate of disease transmission: implications for the design of vaccination programmes.** – *J. Hyg. Camb.*, 1985; 94 : 365-435.
- [5] RAMSAY M., GAY N., MILLER E. et al. – **The epidemiology of measles in England and Wales : rationale for the 1994 national vaccination campaign.** – *CDR Rev.*, 1994; 4 : R141-R146.
- [6] **Comité consultatif national sur l'immunisation. Déclaration supplémentaire sur l'élimination de la rougeole au Canada. La rougeole mise à jour.** – 1995; 3 : 2-6.

## NOTE DE LA DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

La recommandation du Conseil supérieur d'hygiène publique de France et du Comité technique des vaccinations d'administrer une **deuxième dose du vaccin triple contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR)** aux adolescents âgés de 11 à 13 ans a été introduite dans le calendrier vaccinal 1996-1997, publié en septembre 1996.

L'expérience récente de nombreux pays montrait alors qu'une stratégie de vaccination ne reposant que sur une seule dose était insuffisante, même avec un taux élevé de couverture vaccinale, pour interrompre la transmission des trois virus. Pour la rougeole, notamment, le maintien d'une seule dose laissait présager un risque épidémique important et dans des tranches d'âge élevées, augmentant le nombre de complications. Malgré les campagnes de promotion de la vaccination ROR en France, la couverture vaccinale des enfants de 24 mois stagne autour de 80 % depuis 5 ans, de façon très inégale sur le territoire, certains départements n'atteignant pas une couverture de 60 %.

L'introduction d'une deuxième dose ROR dans le calendrier vaccinal doit donc permettre :

- de protéger les enfants chez lesquels la première dose n'a pas entraîné de séroconversion (soit 5 à 10 % des enfants vaccinés).
- d'offrir une protection aux enfants ayant échappé à la vaccination et à la maladie (15 % des enfants dans la cohorte des 8-16 ans ne sont pas protégés);
- et, accessoirement, de renforcer l'immunité des enfants vaccinés dans la petite enfance.

L'administration de cette deuxième dose ROR entre 11 et 13 ans se fonde sur :

- le risque d'épidémie chez les adolescents et les jeunes adultes par accumulation de sujets non protégés et qui n'ont pas eu la maladie du fait de la moindre circulation du virus sauvage;
- l'opportunité du 3<sup>e</sup> rappel DTP à cet âge, donc de l'association;

– enfin, le choix s'était fait en référence aux pratiques dans d'autres pays qui ont inclus un 2<sup>e</sup> ROR.

En référence aux objectifs de l'OMS, qui s'oriente vers l'éradication de la rougeole dans les pays européens à l'horizon 2005, le Centre national de référence des vaccinations, qui dépend du Centre international de l'enfance et de la famille (CIDEF) a précisé les risques épidémiques inhérents à la situation actuelle et a estimé l'impact épidémiologique de différentes hypothèses de couverture vaccinale ou de différentes modifications apportées au calendrier vaccinal, en utilisant le logiciel de modélisation du Communicable Disease Surveillance Center (CDSC) du Royaume-Uni (cf. article précédent).

Les conclusions apportées par cette étude communiquée au Comité technique des vaccinations fin mars 1997 sont les suivantes :

- le maintien du calendrier vaccinal actuel ne permettra pas d'atteindre les objectifs de réduction d'incidence de la maladie;
- dans toutes les situations envisagées, une épidémie de plusieurs dizaines de milliers de cas pourrait survenir, entraînant de nombreuses complications et des décès.

Au vu des résultats de la modélisation, deux actions paraissent nécessaires : **améliorer la couverture vaccinale avant l'âge de 2 ans et avancer la seconde dose au plus tard à 6 ans.** Il restera indispensable de s'assurer à 11-13 ans que les enfants ont bien reçu au moins 1 dose de ROR et sinon de la leur proposer. L'objectif d'une couverture vaccinale de plus de 95 % **doit être atteint dans tous les départements.**

Compte tenu de ces éléments, la Direction générale de la Santé a décidé d'avancer l'âge de la recommandation de la 2<sup>e</sup> dose de ROR avant 6 ans ou au plus tard à cet âge, conformément à l'avis du Comité technique des vaccinations. Cette modification sera introduite dans la prochaine version du calendrier vaccinal à paraître au cours du dernier trimestre 1997.

## ERRATUM

À la suite d'une erreur de notre part, l'un des deux centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination anti-marijuana et à délivrer les certificats internationaux de vaccination contre la fièvre jaune situés dans le département des Alpes-Maritimes n'a pas été inscrit dans la liste publiée dans le BEH n° 26/97.

Il convient donc de le rajouter :

Hôpital de Cimiez  
Service d'hygiène hospitalière et Centre de vaccinations internationales  
4, avenue de la Reine-Victoria - BP 79  
06003 NICE CEDEX 1  
Tél. : 04 92 03 44 11