

Les bases immunologiques de la vaccination

7

La rougeole



Programme élargi
de vaccination



Organisation mondiale de la santé
Genève, 1993

Les bases immunologiques de la vaccination

Module 1 : Immunologie générale

Module 2 : Diphtérie

Module 3 : Tétanos

Module 4 : Coqueluche

Module 5 : Tuberculose

Module 6 : Poliomyélite

Module 7 : Rougeole

Module 8 : Fièvre jaune

Le Programme élargi de vaccination tient à remercier ceux dont l'aide a permis la réalisation de ces modules:

Le Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD)
La Fondation Rockefeller
Le Gouvernement suédois

Les bases immunologiques de la vaccination

7

La rougeole

Dr Felicity T. Cutts
Maître de conférence
Ecole d'Hygiène et de Médecine Tropicale
de Londres



Programme élargi
de vaccination



Organisation mondiale de la santé
Genève, 1993

© Organisation mondiale de la santé 1993

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui en possède néanmoins tous les droits. Ce document peut toutefois être utilisé, résumé, reproduit et traduit librement, en totalité ou en partie, sauf à des fins commerciales.

Les vues exprimées dans ces documents sont sous la responsabilité de leurs seuls auteurs.

Table des matières

Préface	v
1. L'agent infectieux et la maladie	1
1.1 La maladie	1
1.2 Antigène de la rougeole	1
1.3 Les vaccins rougeoleux	2
1.3.1 <i>Vaccin inactivé</i>	2
1.3.2 <i>Mesure du pouvoir protecteur du vaccin</i>	2
1.3.3 <i>Stabilité du vaccin</i>	3
2. La réponse immunitaire à l'infection naturelle	3
3. La réponse à la vaccination	4
3.1 Description de la réponse sérologique	4
3.2 Déterminants de la réponse à la vaccination	6
3.2.1 <i>Facteurs d'hôte</i>	6
3.2.2 <i>Facteurs associés au vaccin</i>	9
3.2.3 <i>Facteurs liés au programme de vaccination</i>	10
3.2.4 <i>Mode d'administration</i>	10
3.3 Protection conférée par la vaccination	10
3.3.1 <i>Proportion de personnes vaccinées qui sont protégées</i>	10
3.3.2 <i>Taux protecteurs d'anticorps</i>	11
3.3.3 <i>Durée de l'immunité</i>	11
4. Recommandations actuelles de l'OMS.....	13
4.1 Age minimum requis pour la vaccination rougeoleuse	13
4.2 Administration simultanée et associations du vaccin rougeoleux avec d'autres vaccins	14
4.3 Schémas de vaccination avec deux doses	14

5. Perspectives d'avenir.....	16
5.1 Effet de la vaccination sur le statut immunitaire des populations	16
5.2 Conséquences pour les programmes de vaccination	16
5.2.1 <i>Protocoles de la vaccination rougeoleuse</i>	16
5.2.2 <i>Administration du vaccin rougeoleux lors de tout contact avec les services sanitaires</i>	17
5.3 Nécessité de nouvelles recherches	17
Abréviations	18
Remerciements	18
Références.....	18

Préface

Cette collection de modules sur les bases immunologiques de la vaccination résulte de l'expérience des personnes impliquées dans le Programme élargi de vaccination (PEV) de l'OMS. Le PEV a été mis en place en 1974, pour élargir les services de vaccination à d'autres maladies que la variole, et surtout pour les rendre accessibles aux enfants des pays en développement.

Six maladies évitables par la vaccination ont été incluses dès le début dans le PEV : la diphtérie, la rougeole, la coqueluche, la poliomyélite, le tétanos et la tuberculose. Pour protéger les nouveau-nés contre le tétanos néonatal, l'anatoxine tétanique est administrée aux mères durant leur grossesse, ou aux femmes en âge de procréer.

Deux autres maladies évitables par la vaccination auront été rajoutées au PEV au cours des années 1990. L'Assemblée mondiale de la santé s'est fixé l'objectif d'inclure le vaccin contre la fièvre jaune dans le PEV avant 1993, dans les pays exposés à cette maladie. Le vaccin contre l'hépatite B est rajouté progressivement, avec la date butoir de 1997 pour son incorporation aux programmes de vaccination de tous les pays.

La liste des modules de cette collection figure en deuxième de couverture. Ces ouvrages ont été conçus pour fournir les bases immunologiques des stratégies et des schémas de vaccination recommandés par l'OMS. Ils s'adressent principalement:

- aux responsables des programmes de vaccination, dont les interrogations et les inquiétudes sont à l'origine de cette collection,
- aux consultants et conseillers en vaccinologie,
- aux universitaires chargés de l'enseignement des vaccinations et aux animateurs de séminaires,
- aux étudiants en médecine et aux étudiants des professions paramédicales, qui en bénéficieront pour leur formation de base,
- aux biologistes chargés du diagnostic ou impliqués dans la recherche sur les maladies évitables par la vaccination, et
- aux chercheurs impliqués dans la recherche fondamentale visant à améliorer les vaccins ou leur administration.

Les autres modules de cette collection ainsi que les informations sur le PEV sont disponibles auprès du Programme élargi de vaccination, Organisation mondiale de la santé, 1211 Genève 27, Suisse.

La rougeole

1. L'agent infectieux et la maladie

1.1 La maladie

La rougeole est une maladie très répandue et fortement contagieuse, qui, en l'absence de programmes de vaccination, affecte à peu près tous les individus d'une population donnée avant l'adolescence (*Black 1982*). La maladie se transmet essentiellement d'un sujet à l'autre par les gouttelettes (de taille relativement importante) des sécrétions respiratoires (*Black 1982*), mais le virus peut également se propager sous forme d'aérosol (*Bloch et al. 1985*). La contagion est maximale durant le prodrome de la maladie. Dans sa phase précoce, l'infection est d'abord localisée au niveau de l'épithélium respiratoire rhinopharyngé et parfois des conjonctives avant de s'étendre au système lymphatique local. On observe une première multiplication virale 2 à 3 jours après l'exposition et une seconde multiplication virale très intense 3 à 4 jours plus tard. Cette deuxième virémie aboutit à l'infection et à une nouvelle répllication du virus au niveau de la peau, des conjonctives, de l'appareil respiratoire et d'autres organes éloignés. La quantité de virus dans le sang et les tissus infectés est maximale 11 à 14 jours après l'exposition puis chute rapidement dans les 2 à 3 jours suivants.

Ces étapes correspondent à la période d'incubation de la rougeole, avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie vers le dixième ou douzième jour. Le prodrome débute ensuite par une période de fièvre, de malaise, de conjonctivite, de rhume et de trachéo-bronchite. Un ou deux jours avant l'éruption, des taches de Koplik apparaissent sur la muqueuse buccale et persistent 1 ou 2 jours après l'éruption. Cette dernière, de type érythémateuse macula-papulaire, apparaît généralement 14 jours après l'exposition et s'étend de la tête aux pieds pendant 3 à 4 jours. Durant les 3 à 4 jours suivants, l'éruption régresse et peut s'accompagner d'une desquamation dans certains cas graves. On peut aussi observer d'autres symptômes et signes constitutionnels tels qu'une anorexie, une diarrhée et une lymphadénopathie généralisée (*Preblud & Katz 1988*).

Dans les pays industrialisés, les complications les plus fréquemment associées à la rougeole sont l'otite

moyenne (7% à 9%), la pneumonie (1% à 6%), l'encéphalite post-infectieuse (1/1000 à 1/2000 cas), la panencéphalite sclérosante subaiguë (PFSS) (1/100 000 cas) et la mort (1/10000 cas) (*Preblud & Kutz 1988*). Le risque de graves complications et de mortalité est plus important chez les jeunes enfants et les adultes (*Black 1982*). La PESS est une maladie rare qui se traduit par une dégénérescence du système nerveux central suite à l'infection persistante par un virus défectueux semblable à celui de la rougeole (*Sever 1983*). Elle se développe environ 7 ans après l'infection par le virus de la rougeole. Les patients souffrent progressivement de troubles psychiques, d'une myoclonie et d'une invalidité motrice évoluant vers le coma et la mort. La PESS est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

Dans les pays en développement, les taux de létalité (TL) sont identiques à ceux observés dans les pays industrialisés au dix-neuvième siècle (*Moriey et al. 1963*). Des études de population ont montré que ces taux variaient de 3% à 15% (*Cutts et al. 1991*), en fonction de l'âge au moment de l'infection, du niveau d'exposition, du statut nutritionnel et de la possibilité d'un traitement.

1.2 Antigène de la rougeole

Le virus de la rougeole appartient au genre des *Morbillivirus* de la famille des Paramyxoviridae (*Kingsbury et al. 1988*). Il possède une ressemblance étroite avec les virus responsables de la maladie de Carré des jeunes chiens et de la peste bovine (*Imagawa 1968*). Les virus morbilleux sont de forme sphérique et comportent un ARN simple brin contenu dans une nucléocapside (*Norrby 1966*). On a identifié six protéines, dont trois associées à l'ARN viral et trois associées à l'enveloppe du virus.

L'enveloppe est composée de trois protéines : la protéine M à la surface interne et les protéines H et F à la surface externe. La protéine H permet au virus de se lier aux surfaces cellulaires. La protéine F assure la fusion du virus avec les membranes cellulaires, permettant ensuite sa pénétration dans la cellule et la destruction de celle-ci.

Le virus de la rougeole est nettement cytopathogène pour les cellules en culture. Cet effet cytopathogène se traduit par la fusion de plusieurs cellules aboutissant à la formation de syncytiums qui sont des cellules géantes multinucléées. Cet effet cytopathogène est

responsable du processus pathologique observé dans les tissus infectés, c'est à dire l'éruption cutanée et le signe de Koplik (*Suringu et al. 1970*).

1.3 Les vaccins rougeoleux

Le développement de vaccins vivants atténués, a débuté aussitôt après l'isolement du virus par Enders et Peebles (*1954*). A la fin des années 1950, les travaux d'Enders et de son groupe ont abouti au développement d'un vaccin rougeoleux vivant atténué après 24 passages de la souche virale Edmonston B sur des cultures primaires de cellules rénales humaines suivies de 28 passages supplémentaires sur cellules amniotiques humaines et de six passages sur embryon de poulet avant l'adaptation du virus sur des cultures de fibroblastes d'embryon de poulet (*Enders 1962*).

On a souvent constaté que le vaccin Edmonston B entraînait une éruption et une fièvre supérieure à 39,5°C (*Krugman et al. 1962*). Ces symptômes ont été réduits dans environ 50% des cas, par l'administration concomitante de gammaglobulines (*Krugman et al. 1963*).

Au milieu des années 1960, les Etats-Unis, le Japon, la Yougoslavie, L'URSS et la Chine ont développé de nouvelles souches vaccinales hyperatténuées à partir des souches Edmonston (AIK-C), Edmonston A (Schwarz), Edmonston B (Moraten, Edmonston Zagreb) ou à partir de nouvelles souches (Leningrad 16, CAM-70, Shanghai-191) (Figure 1). Schwarz a le premier obtenu une hyperatténuation de la souche virale Edmonston A au moyen de 85 passages supplé-

mentaires sur des fibroblastes d'embryon de poulet à 32°C, au lieu de 36°C ou 37°C (*Schwarz 1964*). Bien que la vaccination avec les souches hyperatténuées (par exemple la souche Schwarz) induise des taux d'anticorps plus bas qu'avec le vaccin Edmonston B ou l'infection naturelle, l'incidence des réactions cliniques est plus faible et on a donc adopté ces vaccins hyperatténués pour une large utilisation ne nécessitant pas l'administration concomitante de gammaglobulines.

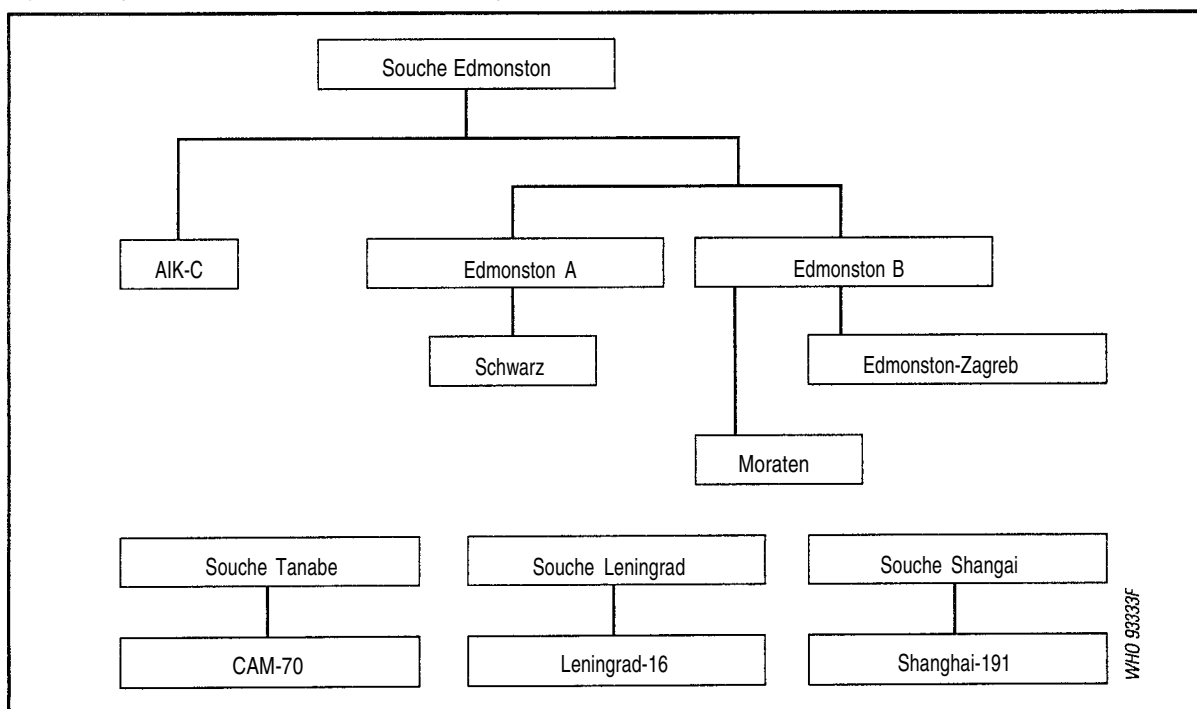
1.3.1 Vaccin inactivé

Le vaccin inactivé préparé à partir de la souche Edmonston traitée au formol fut l'un des premiers vaccins rougeoleux. On administrait habituellement trois doses de vaccin inactivé ou bien deux doses de vaccin inactivé suivies d'une dose de vaccin vivant, à un mois d'intervalle, avec peu d'effets secondaires (*Krugman et al. 1965*). Mais l'emploi de ce vaccin inactivé a été stoppé en 1967, lorsqu'on a constaté que l'immunité était de courte durée et que les personnes vaccinées pouvaient développer une rougeole atypique après l'exposition au virus vivant de la rougeole (*ACIP 1967*).

1.3.2 Mesure du pouvoir protecteur du vaccin

Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) décrivent deux façons de déterminer le pouvoir protecteur du vaccin rougeoleux vivant, toutes deux sur cellules Vero : soit par la mesure du nombre d'unités formant des plaques (PFU pour « plaque forming units »), soit par la détermination des doses infectieuses en culture

Figure 1. Origine des souches choisies pour le vaccin rougeoleux (*Markowitz et al 1990a*).



tissulaires (DICT₅₀) (*Expert Committee on Biological Standardization 1966, 1982, 1988*). Les mesures du pouvoir protecteur varient en fonction de la technique d'analyse, du laboratoire et des conditions au moment du test. Un Réactif de Référence Internationale est disponible afin de faciliter la normalisation des mesures du pouvoir protecteur.

En 1988, l'OMS a conseillé de déterminer le titre de virus dans chaque lot de vaccin, en analysant séparément trois ampoules de vaccin sélectionnées au hasard. Les services de contrôle nationaux sont chargés de déterminer la quantité minimale de virus vaccinal que doit contenir une dose de vaccin humain. En général, la dose minimale de virus vaccinal correspond à 1000 (3,0 log₁₀) unités virales infectieuses (*Expert Committee on Biological Standardisation 1988*).

Pour démontrer que le pouvoir protecteur et la stabilité des vaccins répondent aux exigences de l'OMS (voir « stabilité des vaccins » ci-dessous), on doit analyser en parallèle deux ampoules du vaccin à tester et deux ampoules du vaccin de référence. Pour que le test soit valable, le titre moyen du vaccin de référence déterminé dans le laboratoire ne doit pas s'écarter de plus de 0,5 log₁₀ du titre préétabli et la variation des résultats entre les deux ampoules de vaccin à tester ou entre celles du vaccin de référence ne doit pas être supérieure à 0,5 log₁₀ (*Biologicals Unit 1989*).

Une étude collaborative réalisée sous contrat OMS, a montré que l'on réduisait considérablement les variations des résultats entre laboratoires, en exprimant les valeurs du pouvoir protecteur des vaccins rougeoleux par rapport au Réactif de Référence Internationale (*Milstien 1990*). C'est pourquoi l'OMS conseille d'effectuer en parallèle les tests de mesure du pouvoir protecteur du vaccin à tester et du vaccin de référence et de présenter les résultats obtenus pour les deux vaccins (*Clements et al. 1988*).

1.3.3 Stabilité du vaccin

Avant 1980, les vaccins rougeoleux étaient thermolabiles, ce qui rendait leur emploi difficile dans les régions tropicales (*Hendrickse 1975*). La mise au point de stabilisants efficaces et la formulation des exigences de l'OMS à propos de la stabilité thermique des vaccins rougeoleux lyophilisés (*Expanded Programme on Immunization 1981*) ont considérablement amélioré la qualité des vaccins depuis 1980, bien que leur stabilité soit encore variable selon les différents producteurs.

Pour répondre aux exigences de l'OMS, les vaccins actuels doivent garder à l'état lyophilisé un pouvoir protecteur minimal d'au moins 3,0 log₁₀ de particules virales vivantes par dose de vaccin humain après au moins une semaine d'exposition à 37°C et le titre du virus ne doit pas décroître de plus de 1,0 log₁₀

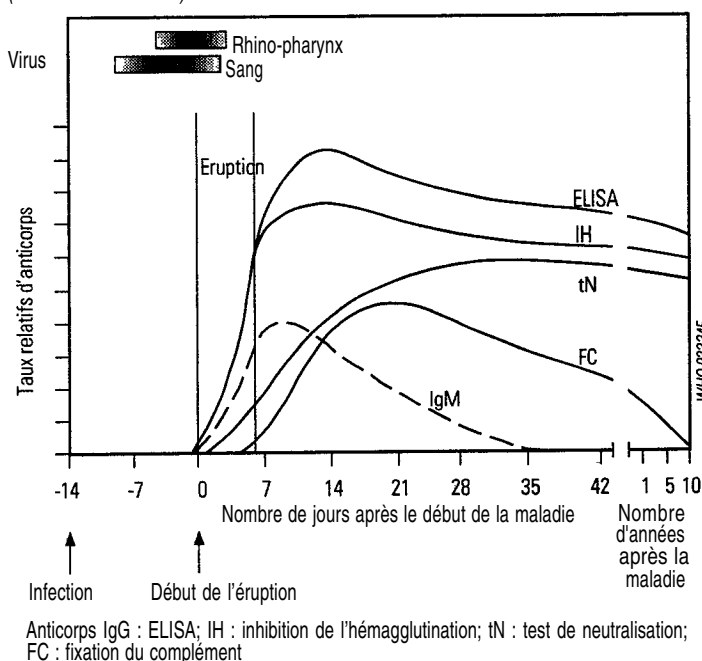
(*Expanded Programme on Immunization 1990*). Cependant les vaccins reconstitués perdent rapidement leur activité à température ambiante entre 22°C et 25°C. Ils perdent à peu près 50% de leur activité en 1 heure. Pour des températures supérieures à 37°C, ils sont inactivés en moins d'une heure. Il est donc extrêmement important de conserver les vaccins reconstitués au froid et à l'abri de la lumière.

2. La réponse immunitaire à l'infection naturelle

Lors d'une primo-infection aiguë, on détecte des réponses cellulaires T (*Graziano et al. 1975*) et B (*Norrby & Gollman 1972*) envers la plupart des six protéines du virus de la rougeole. Les IgG et les IgM sont produites dès le début ; le pic d'IgM, observé entre 7 et 10 jours après le début de l'éruption, chute rapidement et les IgM sont rarement détectées plus de 4 semaines après le début de l'éruption. Des IgA sériques et sécrétoires sont également produites mais généralement de façon transitoire (*Pederson et al. 1986*).

On considère que la présence des IgM traduit une primo-infection par le virus de la rougeole (maladie ou vaccination). Cependant, l'absence d'IgM n'exclue pas l'infection, car certains tests de détection des IgM ont une faible sensibilité (*Schluederberg et al. 1973*) et la demi-vie des IgM étant courte, le moment du prélèvement est important (*Heffner & Schluederberg 1967*). De plus, on détecte des IgM

Figure 2. Réponse anticorps lors de l'infection aiguë par le virus de la rougeole (*Preblud & Katz 1987*).



lors des réponses secondaires à d'autres infections virales comme la rubéole (*Grangoe-Keros et al. 1985*), qui peuvent théoriquement survenir lors de la rougeole.

Les IgG sont détectables dans le sérum aussitôt après le début de l'éruption. Leurs concentrations sont maximales dans les quatre semaines suivant l'éruption puis diminuent ; mais ces IgG persistent toute la vie (Figure 2) (*Stokes et al. 1961*). Les IgG dirigées contre la protéine H semblent jouer le rôle le plus important dans l'immunité (*Black 1989*). L'immunité induite par l'infection naturelle dure généralement toute la vie (*Panum 1940*). La réponse immunitaire des patients souffrant d'une PESS présente un grand intérêt. Ces sujets ont de forts titres d'anticorps spécifiques contre la rougeole dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien, alors qu'il semble y avoir une relative absence de synthèse des anticorps contre la protéine M.

Le diagnostic sérologique de la rougeole s'effectue par la détection des IgM ou la mise en évidence d'une augmentation significative des IgG sériques pendant la phase aiguë de l'infection par rapport à la période de convalescence. On utilise souvent les tests ELISA pour mesurer les IgM spécifiques de la rougeole. Les premiers essais employaient une méthode indirecte qui présentait l'inconvénient de donner des réactions faussement positives dues aux interférences avec le facteur rhumatoïde de type IgM. On peut utiliser lors des tests actuels, des préparations d'IgM hautement purifiées grâce à des techniques de capture d'anticorps, ce qui permet d'éviter toute interférence avec le facteur rhumatoïde (*Tuokko 1984*).

Pour la détection des IgG, les échantillons prélevés pendant la maladie et pendant la convalescence doivent être analysés dans le même laboratoire et par la même méthode afin que des différences techniques ne réduisent pas la comparabilité des deux résultats. On considère que l'élévation est significative lorsque le titre d'anticorps augmente d'au moins un facteur 4 entre les prélèvements effectués durant la maladie et au cours de la convalescence (*Centers for Disease Control 1982*), ou lorsqu'on passe d'un taux d'anticorps non détectable (séronégativité) à la séropositivité. On exprime les résultats du test ELISA en densité optique (DO) et on détermine un rapport, en divisant le résultat obtenu pour le sérum prélevé pendant la convalescence par le résultat obtenu pour le sérum prélevé durant la phase aiguë de la maladie. Un rapport égal ou supérieur à une valeur définie par le rapport d'une paire de sérums de référence traduit une infection récente ou aiguë.

L'immunité à médiation cellulaire joue un rôle important dans le rétablissement et peut être dans la prévention de la rougeole. On pense en effet, qu'une stimulation suffisante de l'immunité à médiation cellulaire pourrait être indispensable à l'établissement

d'une protection durant toute la vie (*Gallagher et al. 1981*). Mais les tests permettant d'évaluer l'immunité à médiation cellulaire sont plus difficiles à appliquer que pour l'immunité humorale.

La phase aiguë de la rougeole s'accompagne de nombreux désordres immunologiques, incluant une diminution de la réactivité cellulaire générale (qui se manifeste par exemple par un retard et une diminution de la réaction d'hypersensibilité au test tuberculinique) (*Hirsch et al. 1984*) et des anomalies de la production de cytokines. Des études sont actuellement en cours afin d'élucider les mécanismes de cette rupture de l'immunité après la rougeole et les variations possibles en fonction de l'âge au moment de l'infection.

3. La réponse à la vaccination

3.1 Description de la réponse sérologique

Aujourd'hui, il n'existe pas de tests sérologiques permettant de distinguer les anticorps IgG ou IgM produits lors de la rougeole, de ceux induits par la vaccination. La variation des titres d'anticorps induits par la vaccination avec le virus atténué de la rougeole suit approximativement une distribution log-normale (Figure 3) et les pics atteints sont plus faibles que ceux observés lors d'une infection avec le virus sauvage (*Krugman et al. 1965*). Après la vaccination, la perte des anticorps est plus rapide avec les vaccins hyperatténués qu'avec les premiers vaccins (Figure 4). Selon certaines données, la chute des anticorps est d'autant plus rapide que leurs titres post-vaccinaux sont élevés, si bien que l'écart entre les taux d'anticorps se réduit avec le temps (*Ueda et al. 1974*).

Les anticorps persistent plus longtemps lorsqu'une exposition au virus sauvage circulant stimule l'immunité (Figure 5) (*Krugman 1983, Zhang & Su 1983*). Cependant, on a montré que les anticorps persistent 16 ans ou plus après la vaccination, même dans des communautés isolées (*Krugman 1983, Xiang & Chen 1983, Zhang & Su 1983*). On ne connaît pas les mécanismes assurant la persistance de taux d'anticorps détectables en l'absence de toute nouvelle exposition (*Black 1989*).

Lorsque les titres d'anticorps contre la rougeole deviennent faibles, une nouvelle exposition au virus morbilleux (sauvage ou vaccinal) stimule les cellules mémoire «dormantes» après la première infection, qui sont à présent prêtes à produire une réponse spécifique de la rougeole. Il se produit une réponse immunitaire anamnétique (secondaire), lors de la-

quelle les concentrations d'IgG s'élèvent rapidement et atteignent un maximum environ 12 jours après la réinfection (Figure 6) (Krugman *et al.* 1965, Schluederberg *et al.* 1973). Des titres d'anticorps élevés avant l'exposition protègent contre une réinfection et dans ce cas, on observe rarement une stimulation (Krugman 1983, Zhang & Su 1983, Zhugi 1987).

Le choix du test sérologique est important pour évaluer la réponse à la vaccination. En effet la sensibilité du test sérologique est essentielle car les titres d'anticorps post-vaccinaux peuvent être faibles. Les tests de neutralisation des plaques (NP) (modification du test de neutralisation décrit dans le module 1 de cette série) et les tests ELISA sont plus sensibles que les tests d'inhibition de l'hémagglutination (IH) (Orenstein *et al.* 1987). Bien que les tests ELISA soient plus rapides et moins chers que les tests NP, ils sont peut-être moins spécifiques selon le producteur du kit, le laboratoire et le type d'antigène. L'antigène utilisé lors des tests ELISA est souvent constitué par le surnageant des cultures cellulaires infectées avec le virus de la rougeole. Le test ELISA détecte alors l'ensemble des anticorps dirigés contre toutes les protéines virales, qu'elles soient ou non des protéines de structure. Quelques tests ELISA emploient comme antigène le virus purifié et dans ce cas on mesure les anticorps dirigés contre les protéines d'enveloppe, si le virus ne s'est pas disloqué au cours du processus de purification.

Comme il existe une variation inhérente aux tests, les taux d'anticorps mesurés peuvent être différents d'un laboratoire à l'autre. Afin de faciliter la normalisation des tests sérologiques, le Programme Elargi de Vaccination (PEV) recommande vivement aux laboratoires d'analyser en parallèle les sérums à tester et des sérums de référence étalonnés avec le sérum anti-rougeoleux de Référence Internationale. Une ampoule de sérum de Référence Internationale contient 5 unités internationales (UI). Si l'on détermine lors du même test, les titres d'anticorps du sérum standard reconstitué et du sérum à analyser, on peut convertir les résultats du test en unités internationales. On peut aussi exprimer les résultats en unités internationales en rapportant séparément les résultats obtenus pour le sérum standard et pour le sérum à tester (Clements *et al.* 1988).

Bien que l'utilisation du sérum de Référence Internationale améliore la normalisation, il peut être encore difficile de comparer les résultats des divers tests, car ils mesurent des anticorps dirigés contre différents antigènes ou épitopes du virus morbilleux (Black 1989). Par exemple, lors d'une étude réalisée en 1980, on a comparé la persistance des anticorps chez un groupe d'enfants vaccinés une seconde fois (la primo-vaccination ayant été effectuée avant l'âge de 12 mois) et chez un groupe témoin d'enfants

Figure 3. Réponse anticorps 4 semaines après la vaccination avec le vaccin rougeoleux Edmonston B, parmi 75 enfants en Haute-Volta (Meyer *et al.* 1964).

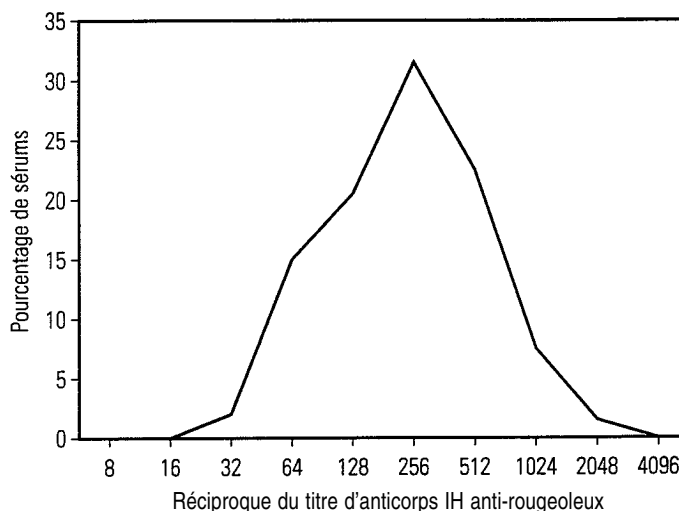
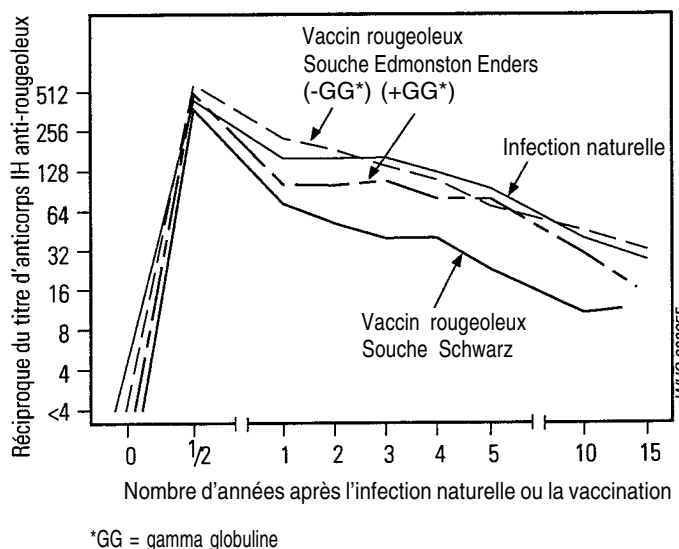


Figure 4. Réponse anticorps à la rougeole et persistance de ces anticorps après l'infection naturelle ou la vaccination (Krugman 1977).



*GG = gamma globuline

Figure 5. Réponse anticorps à la rougeole et persistance de ces anticorps après la vaccination avec le vaccin Schwarz, chez 212 enfants vivant à leur domicile et 114 enfants vivant en institution (Krugman 1977).

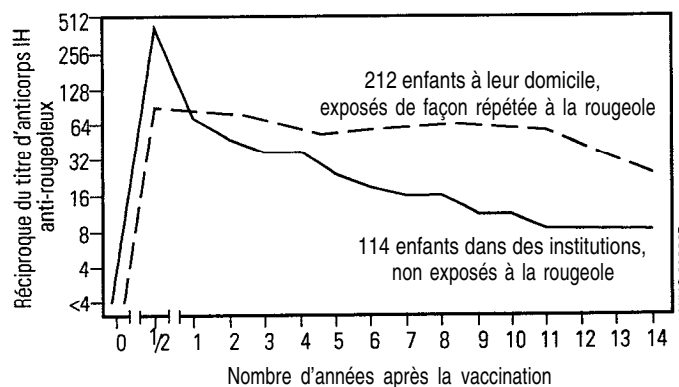
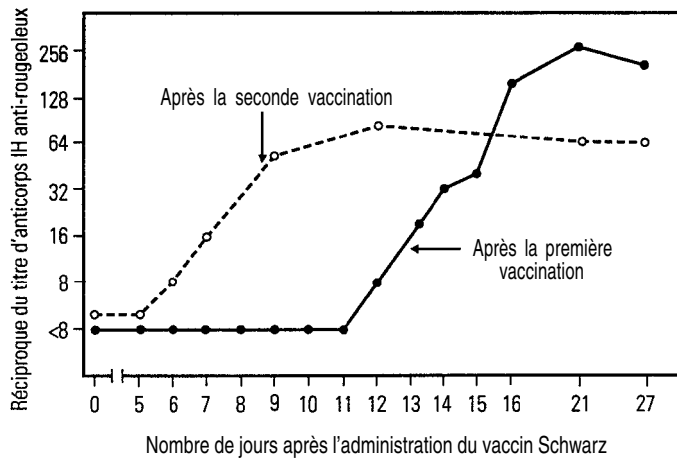
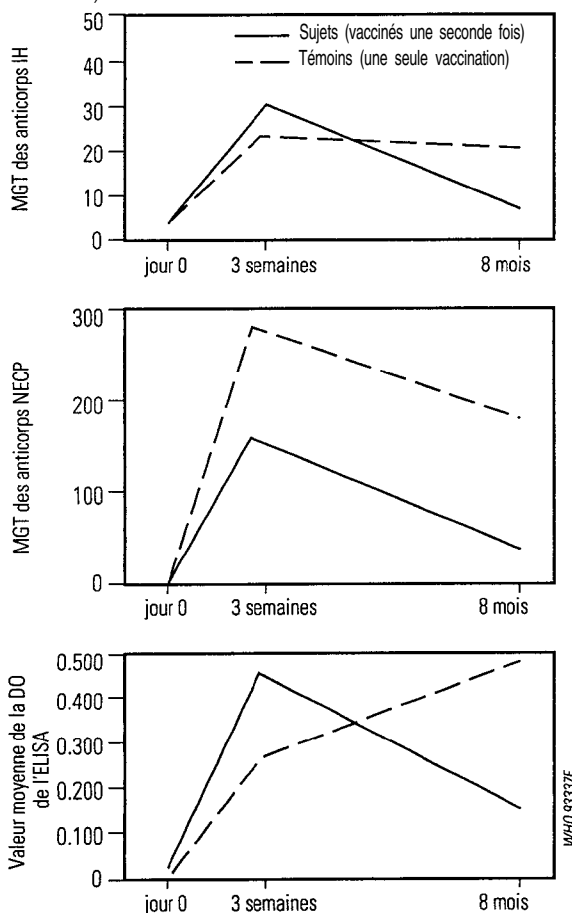


Figure 6. Réponse anticorps après la vaccination et la revaccination des enfants ne possédant pas de taux détectables d'anticorps pré-vaccinaux (*Krugman et al. 1965*).



vaccinés à l'âge de 15 mois (*Stetler et al. 1986*). Selon les résultats du test IH, les taux d'anticorps du groupe témoin persistaient, alors qu'ils diminuaient parallèlement à ceux du groupe d'étude selon le test de neutralisation et augmentaient nettement d'après les résultats du test ELISA (Figure 7).

Figure 7. Moyenne géométrique des titres d'anticorps déterminés par le test d'inhibition de l'hémagglutination (IH) et le test de neutralisation (NECP) et la moyenne des valeurs de densité optique de l'ELISA, 8 mois après la vaccination ou la revaccination (*Stetler et al. 1986*).



Plusieurs récentes enquêtes vaccinales ont évalué la réponse aux différents vaccins rougeoleux chez de jeunes enfants possédant encore des anticorps maternels contre la rougeole (voir partie 3.2.2). Il n'existe qu'une faible corrélation entre les résultats des tests ELISA et NP concernant le dosage de ces anticorps maternels (*Sabin et al. 1984*) et le test IH s'avère relativement peu sensible. On utilise de préférence le test NP pour estimer la réponse sérologique des jeunes enfants à la vaccination. Lorsqu'on évalue cette réponse chez des nourrissons possédant des taux détectables d'anticorps maternels avant la vaccination, on compare le taux d'anticorps post-vaccinal avec le taux d'anticorps prévisible si l'on tient compte du déclin des anticorps maternels durant le temps écoulé depuis la vaccination. La demi-vie des anticorps maternels contre la rougeole varie en fonction des populations et des individus (voir partie 3.2.1) et s'étend d'après les évaluations, de 21 jours (*Wilkins & Wehrle 1978*) à 45 jours (*Black 1989*).

La réponse immunitaire au vaccin inactivé était différente de la réponse au virus vivant. Comme le processus d'inactivation détruisait l'immunogénicité de la protéine F, les personnes vaccinées avec des vaccins inactivés avaient une réponse anticorps marquée vis à vis de l'hémagglutinine mais ne développaient pas d'immunité contre la protéine F. Cette dernière n'étant pas neutralisée par les anticorps, l'infection virale, les fusions cellulaires et la dissémination de cellule à cellule pouvaient encore se produire. On a alors observé des réactions d'hypersensibilité retardée après une exposition au virus sauvage, entraînant une rougeole atypique qui se traduisait par des maux de tête, de la fièvre, des douleurs musculaires et une éruption de type vésiculaire ou hémorragique souvent accompagnée d'une pneumonie (*Annunziato et al. 1982*).

3.2 Déterminants de la réponse à la vaccination

3.2.1 Facteurs d'hôte

Age

La réponse à la vaccination augmente jusqu'au moment où tous les enfants ont perdu les anticorps maternels (Tableaux 1 et 2). Cette réponse en fonction de l'âge semble dépendre essentiellement des taux d'anticorps maternels pré-vaccinaux.

Taux d'anticorps maternels

Lors des premières études à propos de la décroissance des anticorps maternels, on a employé des tests IH relativement peu sensibles et on a alors pensé que les anticorps maternels disparaissaient vers l'âge d'un an aux Etats-Unis (*Krugman et al. 1965*) et vers l'âge de 6 mois dans les pays en développement (*MOH Kenya 1977*). Par la suite, l'emploi de tests plus sensibles a permis de montrer que ces anticorps

Tableau 1. Réponse anticorps IH à la vaccination rougeoleuse en fonction de l'âge, aux Etats-Unis (Wilkins & Wehrle 1979).

Age (mois)	Nombre de cas étudiés	% d'enfants avec un titre post-vaccinal		
		(8	8) =16
6 à 8	78	49	13	38
9 à 11	145	18	5	77
12 à 14	550	6	4,5	89
+15	78	9	5	86

persistaient plusieurs mois de plus chez certains enfants et diminuaient l'efficacité de la vaccination (Albrecht et al. 1977).

Les profils d'anticorps maternels des nourrissons varient selon les régions géographiques. On a observé que le taux de décroissance des anticorps maternels dans différentes populations est inversement corrélé au niveau socio-économique (Black et al. 1986). Ce déclin précoce des anticorps maternels dans les pays en développement s'explique par de plus faibles taux d'anticorps chez les mères (notamment en Asie du Sud-Est), une moindre efficacité du passage transplacentaire des IgG anti-rougeoleuses maternelles, un catabolisme accru des anticorps passifs du aux fréquentes infections touchant les nourrissons et une perte des anticorps dans la lumière intestinale lors des diarrhées (Black 1989).

On a observé jusqu'à ces derniers temps, qu'un taux d'anticorps maternels même faible réussissait à inhiber la séroconversion après la vaccination (MOH Kenya 1977, Wilkins & Wehrle 1979). De récentes études ont montré que l'utilisation de plus fortes doses de certaines souches vaccinales permet d'obtenir une séroconversion en présence d'anticorps ma-

ternels (voir partie 3.2.2) ; cependant cette séroconversion reste encore liée au taux d'anticorps maternels (Figure 8). Lors de nombreuses études, y compris celles utilisant le vaccin Edmonston Zagreb (EZ), on a observé que les enfants possédant des anticorps maternels avaient de plus faibles taux d'anticorps post-vaccinaux que les enfants ne possédant pas d'anticorps maternels (Markowitz et al. 1990c, Tidjani et al. 1989, Wilkins & Wehrle 1979).

Etat nutritionnel

Plusieurs études ont mis en évidence des taux de séroconversion au moins aussi élevés chez les enfants souffrant de malnutrition que chez les enfants ayant une bonne alimentation (Halsey et al. 1985, PAHO 1982), bien que Wesley et al. (1978) aient montré un retard de la réponse à la vaccination rougeoleuse chez les enfants sous-alimentés. Selon les conseils du PEV, il faut vacciner en priorité les enfants sous-alimentés car la rougeole entraîne le risque de complications importantes et aggrave l'état nutritionnel (Expanded Programme on Immunization 1986).

Etat de santé

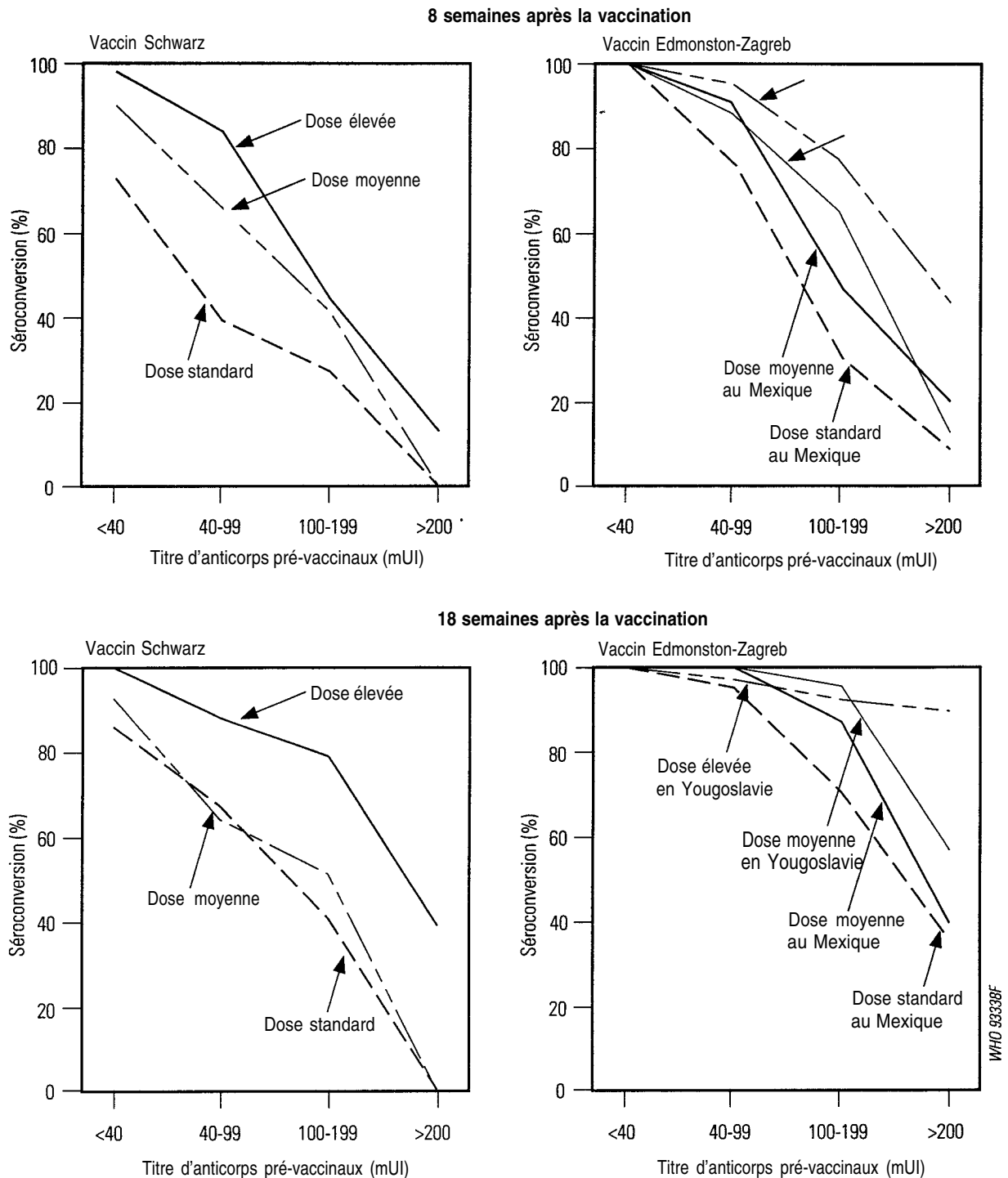
Maladie aiguë. On a montré dans les pays en développement, que la vaccination rougeoleuse des enfants souffrant de maladies à caractère aigu est efficace et sans danger (Halsey et al. 1985, Ndikuyeze et al. 1988). Selon les résultats d'une étude de petite taille réalisée aux Etats-Unis, la vaccination rougeole-oreillons-rubéole (ROR) induit des taux de séroconversion plus faibles chez des enfants âgés de 15 à 18 mois, enrhumés mais n'ayant pas de fièvre par rapport à des enfants non enrhumés (respectivement 37/47 et 50/51 nourrissons faisaient une séroconversion 6 à 8 semaines après la vaccination) (Krober et al. 1991). Ces résultats s'opposent à ceux d'études plus larges effectuées en Haïti (séroconversion chez 81% des nourrissons enrhumés et 78% des

Tableau 2. Taux de séroconversion dans les pays en développement en fonction de l'âge au moment de la vaccination (d'après Halsey 1983).

Pays	% de Séroconversion en fonction de l'âge (mois)								Références
	5	6	7	8	9	10	11	12	
Haïti	—	45	71	77	84	94	95	100	Halsey et al. 1985
Côte d'Ivoire	—	—	84	—	—	—	95	—	Breman et al. 1975
Kenya	60	90	67	100	93	—	—	100	MOH Kenya 1977
Kenya	(50	40	93	90	93	94	100	100	EPI 1979
Amérique Latine	—	58	69	82	85	92	89	92	PAHO 1982
Nigéria	—	—	64	—	—	—	89	—	Ruben et al. 1973
Rhodésie	—	71	—	—	94	—	—	—	Burrowes & Cruickshank 1976
Afrique du Sud	—	23	45	57	86 ^a	71	86 ^a	80 ^a	Dick et al. 1975

^a Moins de 10 enfants étudiés

Figure 8. Taux de séroconversion 8 et 18 semaines après la vaccination avec les vaccins rougeoleux Schwarz et Edmonston-Zagreb, en fonction des taux d'anticorps maternels pré-vaccinaux, déterminés par le test de neutralisation des plaques (Markowitz *et al.* 1990c).



nourrissons non enrhumés (Halsey *et al.* 1985) et au Rwanda (séroconversion chez 81% des jeunes enfants malades et 80% des nourrissons en bonne santé) (Ndikuyeze *et al.* 1988). De même, les résultats préliminaires d'études récentes plus importantes réalisées aux Etats-Unis, n'ont pas montré de différence entre les taux de séroconversion des enfants souffrant d'infections de l'appareil respiratoire supérieur et ceux des enfants en bonne santé. On a constaté au cours d'enquêtes effectuées en Afrique du Sud (Harris 1979) et au Costa Rica (De Coto 1983) que la vaccination des enfants malades hospitalisés a

considérablement réduit l'incidence de la rougeole nosocomiale. C'est pourquoi l'OMS conseille de ne pas supprimer la vaccination rougeoleuse pour les enfants souffrant de maladies aiguës. La vaccination des enfants ayant besoin d'être hospitalisés doit être considérée cas par cas, et s'il n'existe pas de contre-indications, la vaccination rougeoleuse doit être réalisée aussi tôt que possible dès l'admission et au moins avant la sortie de l'hôpital (Expanded Programme on Immunization 1986).

Immunosuppression. La vaccination antirougeoleuse est généralement contre-indiquée chez les per-

sonnes immunodéprimées, à cause du risque de graves complications (ACIP 1989), exception faite pour les enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). On a étudié la vaccination rougeoleuse active des sujets infectés par le VIH et bien que leur réponse anticorps soit plus faible, on n'a pas observé d'accroissement des effets indésirables après la vaccination réalisée à l'âge de 9 mois dans les pays en développement (Oxtoby *et al.* 1989) ou à un âge plus avancé aux Etats-Unis (Onorato *et al.* 1988).

L'OMS conseille la vaccination en routine des nourrissons sans dépistage de l'infection par le VIH. Pour les enfants que l'on sait infectés par le VIH, on recommande deux injections de vaccin rougeoleux à l'âge de 6 et 9 mois afin de les protéger le plus tôt possible (Global Programme on AIDS and Expanded Programme on Immunization 1989). L'expérience acquise récemment avec l'administration du vaccin EZ à des nourrissons âgés de 6 mois infectés par le VIH au Rwanda (Lepage *et al.* 1992) et au Zaïre (Cutts *et al.* 1993), a montré qu'une seule injection de vaccin EZ de titre élevé (5,6 log₁₀) à l'âge de 6 mois, est aussi immunogène que le vaccin Schwarz administré à l'âge de 9 mois. D'après ces deux études, les taux de complications aiguës associées à l'administration du vaccin EZ ne sont pas significativement différents parmi les jeunes enfants infectés par le VIH et parmi les témoins. Au Rwanda, les taux de séroconversion des nourrissons infectés par le VIH (91%) étaient identiques à ceux des témoins (90%). Au Zaïre, les taux de séroconversion étaient plus faibles chez les nourrissons infectés par le VIH que chez les témoins (respectivement 76% et 8.5%), mais ces taux chez les jeunes enfants infectés par le VIH, étaient identiques à ceux observés lors d'une étude précédente réalisée au même endroit et comportant l'administration du vaccin Schwarz à l'âge de 9 mois (Oxtoby *et al.* 1989).

3.2.2 Facteurs associés au vaccin

La capacité du vaccin rougeoleux à induire une

réponse immunitaire, notamment en présence d'anticorps maternels, varie selon la souche vaccinale et la dose de vaccin.

La souche

Plusieurs études ont permis de comparer l'effet d'une même dose des vaccins EZ et Schwarz administrée par voie sous-cutanée au même âge. Elles ont montré que le vaccin EZ induit des taux de séroconversion plus élevés que le vaccin Schwarz (Tableau 3). Lorsque des doses identiques de ces deux vaccins sont administrées au même âge, les taux d'anticorps induits par la vaccination sont similaires pour les deux vaccins. Cependant, lorsque la vaccination avec l'un ou l'autre des vaccins a été réalisée entre l'âge de 4 et 6 mois, les taux d'anticorps sont plus bas que ceux observés pour une vaccination effectuée à l'âge de 9 mois (Markowitz *et al.* 1990c, Tidjani *et al.* 1989, Whittle *et al.* 1988).

Une étude a permis de comparer le vaccin AIK-C avec les vaccins EZ et Schwarz. Les résultats ont montré que ce vaccin était aussi immunogène que le vaccin EZ, lorsqu'ils étaient tous 2 administrés aux nourrissons âgés de 5 mois et que les réponses sérologiques étaient identiques à celle induite par l'administration du vaccin Schwarz à l'âge de 9 mois (Tidjani *et al.* 1989).

Les résultats d'une étude effectuée au Mexique suggèrent l'existence possible d'une différence entre des vaccins rougeoleux produits à partir d'une même souche par différents producteurs (Markowitz *et al.* 1990c). On a comparé le vaccin EZ produit au Mexique avec celui produit par l'Institut d'Immunologie de Zagreb. Le vaccin produit au Mexique induisait de plus faibles taux d'anticorps que le vaccin produit à Zagreb.

La dose

Dans les années 1960 et le début des années 1970, le coût élevé du vaccin rougeoleux a motivé des recherches afin de déterminer s'il était possible de réduire la dose vaccinale. De nombreuses études ont

Tableau 3. Influence de la souche vaccinale sur la réponse sérologique à la vaccination par voie sous-cutanée, chez des nourrissons âgés de 4 à 6 mois (Markowitz 1990b).

Pays	Age (mois)	Dose (log ₁₀)		Réponse anticorps (%) ^c		Références
		EZ ^a	Schwarz ^b	EZ	Schwarz	
Bengladesh	4 à 6	3,7	3,8	60	s37	Khanum <i>et al.</i> 1987
Gambie	4 à 6	4,6	4,6	92	46	Whittle <i>et al.</i> 1988
Haïti	6	5,6	5,3	83	66	Job <i>et al.</i> 1991
Mexique	6	5,6	5,3	93	79	Markowitz <i>et al.</i> 1990
Togo	4 à 5	5,6	5,4	91	43	Tidjani <i>et al.</i> 1989

^a Le vaccin EZ a été obtenu auprès de l'Institut d'Immunologie de Zagreb pour toutes les études.

^b Au Bangladesh et en Gambie, le vaccin Schwarz a été fourni par l'Institut Mérieux, France. Il a été fourni par SmithKline Beecham pour les autres études.

^c Ces études ont utilisé différents tests sérologiques et différentes définitions de la réponse sérologique.

utilisé des injecteurs à air comprimé. Les résultats ont montré que plus de 90% des enfants séronégatifs avant la vaccination étaient séropositifs après la vaccination avec des doses de vaccins hyperatténués aussi faibles que 200 DICT₅₀ (Hendrickse & Montefiore 1968, Calafiore et al. 1968). Cependant, lorsqu'on diminue le volume de vaccin injecté, les taux de séroconversion sont plus faibles car la quantité de liquide expulsée par l'injecteur varie et le vaccin pénètre mal à cause de la formation de mousse (Stanfield & Bracken 1971). La thermostabilité et le pouvoir protecteur du vaccin dans les ampoules ramenées du terrain variaient aussi beaucoup (Rosenbloom et al. 1970) et c'est pourquoi l'OMS a continué d'exiger un titre minimum de 1000 DICT₅₀ pour avoir une marge en cas de stockage du vaccin sur le terrain dans de mauvaises conditions.

Selon des essais récents réalisés chez des nourrissons possédant encore des anticorps maternels, les taux de séroconversion augmentent avec la dose de vaccin ; cependant cet effet est moins marqué avec le vaccin EZ qu'avec le vaccin Schwarz (Markowitz et al. 1990c, Whittle et al. 1988). En Gambie, l'augmentation de la dose du vaccin EZ de 4,4 log₁₀ à 5,1 log₁₀ (titres corrigés par rapport aux valeurs de la préparation de référence internationale analysée en parallèle) a entraîné une augmentation des taux de séroconversion et des titres d'anticorps.

3.2.3 Facteurs liés au programme de vaccination

La faible efficacité du vaccin pourrait être due à un mauvais maintien de la chaîne du froid (Cutts et al. 1990, McIntyre et al. 1982). Les nouveaux stabilisants ont rendu les vaccins lyophilisés moins sensibles à la chaleur depuis 1979 (Climie & Andre 1984), mais le vaccin reconstitué reste encore sensible à la lumière et à la chaleur. L'emploi de désinfectants pour stériliser les seringues et les aiguilles (Cutts et al. 1990) et les variations de volume de la dose administrée avec les injecteurs à air comprimé (Wassilak et al. 1985) peuvent aussi réduire l'efficacité du vaccin.

3.2.4 Mode d'administration

L'administration non parentérale du vaccin (voie nasale, aérosol) pourrait en principe permettre une répllication virale locale au niveau de l'épithélium respiratoire sans que les anticorps maternels interfèrent et stimuler ainsi de façon plus efficace la production d'IgA sécrétoires assurant une immunité locale après la réinfection (Ogra et al. 1980). Dans la plupart des études, l'administration du vaccin en aérosol a entraîné des taux de séroconversion identiques à ceux obtenus avec une vaccination par voie sous-cutanée (Sabin et al. 1983, Whittle et al. 1984). Le PEV ne conseille pas aujourd'hui l'utilisation des aérosols, car cette voie d'administration est peu pratique, présente des difficultés techniques (Khanum et al. 1987) et pose le problème de contaminations

croisées au niveau des masques (Whittle et al. 1984). En revanche, le côté non invasif et le faible coût de ce mode d'administration le rendent attractif. Des pays d'Amérique latine ont administré le vaccin rougeoleux en aérosol, durant les campagnes de vaccination destinées à lutter contre de récentes épidémies.

L'administration du vaccin par voie nasale a donné de bons résultats en Yougoslavie (Beck et al. 1986), en revanche, lors d'une étude réalisée au Kenya (Kok et al. 1983) et lors d'une étude pilote de petite taille au Mexique (J. Bennett, personal communication 1992) elle a entraîné de faibles taux de séroconversion. Le PEV recommande actuellement la vaccination par voie sous-cutanée, mais la recherche d'autres modes d'administration est en cours.

3.3 Protection conférée par la vaccination

Pour évaluer l'efficacité de la vaccination rougeoleuse, on collecte les données concernant la proportion de personnes vaccinées protégées contre la maladie et la durée de cette protection.

3.3.1 Proportion de personnes vaccinées qui sont protégées

On définit la protection contre la maladie en termes de sérologie ou d'épidémiologie. Dans le premier cas, on considère la séroconversion qui suit la vaccination comme équivalente à la protection contre la maladie. Dans le second cas, on estime l'efficacité du vaccin comme le pourcentage de réduction de l'incidence de la maladie pouvant être imputé à la vaccination et calculé selon l'équation suivante :

$$\text{Efficacité du vaccin (\%)} = \frac{\text{TAN}-\text{TAV}}{\text{TAN}} \times 100 = (1-R) \times 100$$

TAN = Taux d'attaque parmi les personnes non vaccinées

TAV = Taux d'attaque parmi les personnes vaccinées

R = Risque relatif = TAV/TAN

Lors du développement de nouveaux vaccins, on détermine l'efficacité du vaccin par des essais contrôlés et randomisés. Pour ces études, les personnes sont placées au hasard dans le groupe d'essai ou dans le groupe témoin et l'étude est réalisée en double aveugle (les investigateurs ne sont pas informés du groupe auquel appartiennent les sujets qui eux-mêmes ne le savent pas). Cette façon de procéder permet d'éviter la possibilité de biais et de confusion.

Lors des programmes de vaccination en routine, de tels essais randomisés et contrôlés sont irréalisables et ne répondent pas à l'éthique. C'est pourquoi on utilise des études descriptives qui ont été présentées en détail par Orenstein et al. (1985).

Des études sérologiques effectuées dans les pays en développement ont mis en évidence des taux de séroconversion allant de 80% à 90%, lorsque la vaccination est réalisée à l'âge de 9 mois (Black et al.

1984, MOH Kenya 1977, Li-Min Huang et al. 1990, Ndikuyeze et al. 1988, Ruben et al. 1973). Selon l'estimation provenant des études sur le terrain concernant l'efficacité du vaccin, la protection est de 85% environ (Hull et al. 1983), sauf lorsque l'on constate de mauvaises pratiques de vaccination ; elle est alors plus faible (Cutts et al. 1990). Ces résultats sont inférieurs aux taux de séroconversion de 95% à 98% (Yeager et al. 1977) et aux estimations de l'efficacité du vaccin (Davis et al. 1987), qui ont été obtenus dans les pays industrialisés où l'on peut retarder la vaccination rougeoleuse jusqu'au moment où tous les enfants ont perdu les anticorps maternels.

3.3.2 Taux protecteurs d'anticorps

Le développement de tests sérologiques très sensibles, tels que le test de neutralisation des plaques, a soulevé le problème de la signification clinique de faibles taux d'anticorps. Certains résultats suggèrent que des taux d'anticorps inférieurs à 200 mUI ne sont peut être pas protecteurs. Lors d'une épidémie aux Etats-Unis en 1985, tous les cas de rougeole sont survenus parmi des lycéens qui possédaient, avant l'exposition, des taux d'anticorps inférieurs à 200 mUI et dans un seul cas, des anticorps non détectables. Aucun cas n'est survenu parmi les 71 sujets qui avaient des titres supérieurs à 200 mUI avant l'exposition. Cette étude a également mis en évidence des taux d'anticorps (déterminés par le test NP) significativement plus faibles chez les personnes présentant quelques symptômes (fièvre, maux de tête) que chez celles qui n'en avaient aucun. Ces résultats suggèrent que l'immunité contre la rougeole ne suit peut être pas une loi du « tout ou rien » (Chen et al. 1990).

Le test IH est relativement peu sensible, et il est probable que tout taux d'anticorps détectable par ce test est protecteur. En ce qui concerne le test ELISA, on peut choisir la valeur limite d'absorbance, de façon à ce que la séropositivité définie par ce test soit bien corrélée avec la protection. De nombreuses études ont permis de montrer qu'aucun cas de rougeole ne survenait lors d'épidémies parmi les enfants qui étaient séropositifs avant l'exposition, selon les résultats du test ELISA (Neumann et al. 1985). Au cours de ces études, il est cependant possible que certains des enfants considérés séronégatifs aient été protégés, seule une petite proportion d'entre eux ayant contracté la rougeole ; on ne sait cependant pas s'ils avaient été précédemment exposés au virus morbilleux.

3.3.3 Durée de l'immunité

Plusieurs enquêtes prospectives ont analysé la persistance des anticorps après la vaccination rougeoleuse et ont permis de montrer que plus de 85% des personnes vaccinées possédaient des anti-

corps 8 à 16 ans après la vaccination (Dai et al. 1991, Krugman 1983, Xiang & Chen 1983). La plupart de ces études ont été réalisées dans des populations non isolées où l'exposition au virus sauvage produisait probablement un effet de rappel. Lors d'une étude prospective effectuée dans la province chinoise de Zhuji, région non exposée au virus sauvage, on a observé une diminution des anticorps détectés par le test IH, pendant les quatre années suivant l'administration du vaccin rougeoleux Shangai-191, puis les titres se sont stabilisés. Huit ans après la vaccination, 12,9% des sujets n'avaient pas d'anticorps détectables par le test IH (Xiang & Chen 1983). L'administration du vaccin Schwarz a donné des résultats identiques : lors d'une autre étude dans la même province, les anticorps détectables par le test IH ont diminué de la même façon chez les personnes vaccinées avec les vaccins Shangai-191 ou Schwarz, tous deux produits en Chine. A partir du moment où l'on maîtrise mieux la rougeole et où la circulation du virus sauvage décroît, on peut s'attendre à une diminution de la persistance des anticorps détectables, bien que l'on ne connaisse pas encore l'importance clinique de ce phénomène.

La plupart des personnes qui ont fait une séroconversion lors de la primo-vaccination conservent des taux d'anticorps qui les protégeront contre l'infection. Parmi les personnes dont les titres d'anticorps chutent jusqu'à des taux faibles ou non détectables, il est possible qu'une exposition au virus sauvage ou au virus vaccinal lors d'une dose d'épreuve entraîne une réinfection et une réplication virale. Dans la majorité des cas, la réinfection par le virus sauvage se traduira seulement par une stimulation de la production d'anticorps sans manifestation clinique (Krugman 1983, Zhuji 1987) (voir Tableau 4). Cependant, ainsi qu'on peut le voir dans le tableau 4, on a rapporté des cas cliniques de rougeole chez des individus présentant une séroconversion après la vaccination (échecs secondaires de la vaccination) (Mathias et al. 1989, Reyes et al. 1987, Zhuji 1987). Pour ces études, on ne possède pas les informations concernant les taux d'anticorps initialement observés après la vaccination.

La proportion d'échecs secondaires de la vaccination paraît faible : 2% lors d'une étude en Chine (Zhuji 1987) et 5% lors d'une enquête réalisée au Canada (Mathias et al. 1989). En Chine, 172 enfants se sont trouvés en contact étroit avec des cas de rougeole lors d'une épidémie, 12 ans après une vaccination réussie vers l'âge d'un an. Avant l'exposition, 26 enfants ne possédaient pas d'anticorps détectables, mais seulement 4 d'entre eux ont développé une rougeole modérée. Les autres enfants ont bénéficié d'une stimulation de leurs taux d'anticorps sans symptômes cliniques.

Les informations apportées par la surveillance de la maladie et l'analyse des épidémies suggèrent égale-

Tableau 4. Informations concernant les échecs secondaires de la vaccination rougeoleuse (Markowitz et al. 1990b).

Age lors de la première vaccination	Temps espaçant la primo-vaccination et la rougeole	Maladie	Confirmation par le laboratoire	Références
10 ans	5 ans	bégnigne	–	van Mazijk et al. 1982
26 ans	5 ans	bégnigne	–	van Mazijk et al. 1982
28 ans	5 ans	bégnigne	–	van Mazijk et al. 1982
18 mois	4 ans	bégnigne	Taux d'IgG multiplié par 4	Herrmann ^a 1992
20 mois	2 ans	bégnigne	isolement du virus	Reyes et al. 1987
8 mois ^b	11 ans	bégnigne	Taux d'IgG multiplié par 4	Zhuji 1987
8 mois	12 ans	bégnigne	(1 cas)	Zhuji 1987
11 mois ^b	11 ans	bégnigne	–	Zhuji 1987
16 mois	12 ans	bégnigne	–	Zhuji 1987
12 mois (9 cas)	Pas de données	pas de données	1 cas confirmé parmi les 9 cas	Mathias et al. 1989

^aK. Herrmann, communication personnelle, 1992.

^bCes enfants ont été revaccinés 2 à 3 ans après la primo-vaccination.

ment que le déclin de l'immunité est peu courant. Si l'immunité diminuait dans une proportion importante des personnes vaccinées, on pourrait s'attendre à observer une augmentation de l'incidence des échecs vaccinaux avec l'éloignement de la vaccination dans le temps. Lors d'une vaste étude réalisée au Royaume-Uni, on n'a pas observé une telle augmentation parmi les sujets vaccinés, alors que l'incidence de la rougeole augmentait chez les individus non vaccinés (Miller 1987). Dans la République Fédérale d'Allemagne, on n'a pas remarqué d'élévation de l'incidence des échecs vaccinaux avec l'éloignement de la vaccination (Fescharek et al. 1990). En revanche, quelques enquêtes réalisées lors d'épidémies de rougeole aux Etats-Unis, ont mis en évidence une tendance (souvent non significative) vers l'augmentation des taux d'attaque de la maladie, plus on s'éloigne du moment de la vaccination, l'âge de celle-ci ayant été contrôlé (Hutchins et al. 1990, Robertson et al. 1992). L'interprétation de ces résultats est difficile car ces études ont été réalisées sur plusieurs années pendant lesquelles sont intervenues des modifications des vaccins et des techniques vaccinales.

Les échecs secondaires de la vaccination sont peut être plus fréquents chez ceux qui ne développent que de faibles taux d'anticorps après la vaccination. En effet, lors des études réalisées en Chine et au Canada, les sujets qui avaient contracté la rougeole avaient des taux d'anticorps post-vaccinaux plus faibles que ceux qui étaient restés en bonne santé. De même, une vaste étude effectuée en Hongrie (Nagy et al. 1984) et deux études de plus petite taille aux Etats-Unis (Cherry et al. 1973, Smith et al. 1982) ont permis de montrer que l'échec secondaire de la vaccination était plus fréquent parmi les enfants vaccinés avant l'âge d'un

an que chez les enfants vaccinés plus tard.

Comme l'échec secondaire de la vaccination semble plus probable lorsque les taux d'anticorps initiaux sont faibles, cela pose des problèmes théoriques concernant la durée de l'immunité après la vaccination EZ à l'âge de 6 mois. Les résultats d'une étude ont ainsi suggéré une faible persistance des anticorps après la vaccination précoce avec le vaccin EZ (Tidjani et al. 1989) ; en revanche, d'autres enquêtes ont montré une persistance apparemment bonne des anticorps. En Gambie, 88% des enfants vaccinés avec le vaccin EZ à l'âge de 4 mois et 95% des enfants vaccinés avec le vaccin Schwarz à l'âge de 9 mois avaient des, taux d'anticorps d'au moins 200 mUI (détectés par le test NP) à l'âge de 36 mois. L'augmentation des titres d'anticorps 5 à 18 mois après la vaccination est probablement la conséquence d'une stimulation liée à l'exposition au virus sauvage (Figure 9). Bien que la réponse sérologique initiale ait été inversement liée au taux d'anticorps maternels, les titres d'anticorps des enfants âgés de 3 ans, vaccinés avec le vaccin EZ à l'âge de 4 mois ou le vaccin Schwarz à l'âge de 9 mois, n'étaient pas liés au taux d'anticorps maternel pré-vaccinal. Au Mexique, des enfants ont été suivis pendant 20 mois après la vaccination et on a observé une bonne persistance des anticorps (J. Diaz-Ortega personal communication 1991).

En résumé, l'immunité acquise par la vaccination rougeoleuse semble être un continuum allant d'une protection totale et durable à une protection minimale ou nulle en passant par une protection partielle ou temporaire. Certaines personnes ayant de faibles taux d'anticorps post-vaccinaux peuvent ne pas bénéficier d'une protection continue. Cependant, selon de nom-

breux rapports, les cas de rougeole qui surviennent chez des personnes ayant été vaccinées semblent moins graves que chez les personnes non vaccinées (Aaby et al. 1986, Cherry et al. 1973, Smith et al. 1982, Ueda et al. 1972). On ne sait pas encore quelles sont les conséquences entraînées par le fait que les taux d'anticorps post-vaccinaux soient plus faibles avec le vaccin EZ administré à l'âge de 6 mois qu'avec le vaccin Schwarz administré à l'âge de 9 mois. Dans les pays où existe une stimulation par l'exposition au virus sauvage, l'immunité persiste probablement au moins durant la période où le risque de mortalité est le plus important. Il est nécessaire d'obtenir d'avantage d'informations concernant la persistance des anticorps dans les populations où le virus sauvage ne circule plus, en particulier dans les pays industrialisés.

4. Recommandations actuelles de l'OMS

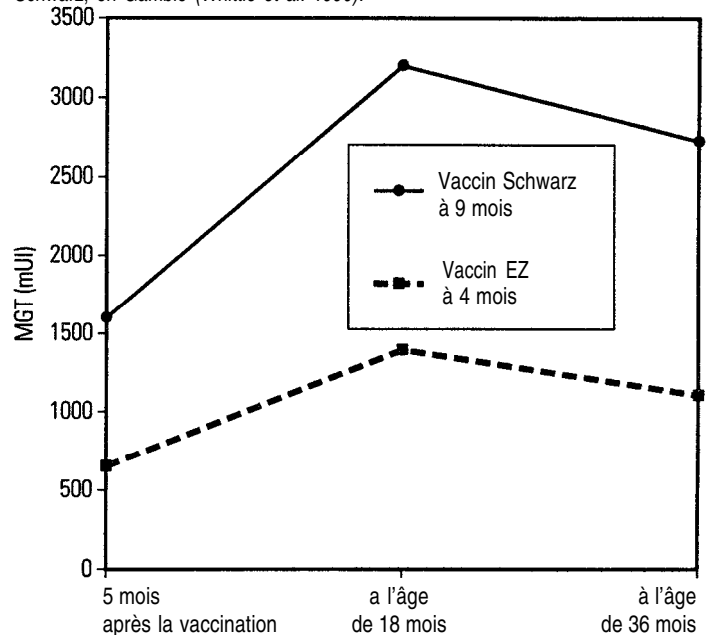
4.1 Age minimum requis pour la vaccination rougeoleuse

Pour obtenir une réponse immunitaire optimale il faut administrer le vaccin rougeoleux à un âge où tous les enfants ont perdu les anticorps maternels. Cependant il faut mettre en balance la réponse immunologique avec le risque de rougeole à un âge donné et c'est ce que reflètent les politiques de vaccination contre la rougeole.

Dans les pays en développement, les facteurs démographiques et les facteurs comportementaux sont responsables des taux de transmission élevés et de l'infection des enfants dès la perte de leurs anticorps maternels. Dans la population de ces pays, de nombreux enfants auront ainsi déjà contracté la rougeole au moment où tous auront perdu leurs anticorps maternels. C'est pourquoi lors des programmes de vaccination précoce contre la rougeole, il a été conseillé d'administrer le vaccin à partir de l'âge de 6 mois, bien que de faibles taux de séroconversion aient été observés (Halsey et al. 1985, Kimati et al. 1981).

Pour estimer le nombre de cas de rougeole et de décès qui pourraient être évités par la vaccination dans les différentes tranches d'âge, L'OMS emploie les informations concernant les taux de séroconversion, l'incidence de la maladie et les taux de mortalité en fonction de l'âge. Les données obtenues au Kenya (MOH Kenya 1977), en Amérique Latine (PAHO 1982) et en Haïti (Halsey et al. 1985), ont montré que le bénéfice de la vaccination est maximum lorsqu'elle est effectuée entre 8 et 10 mois. L'OMS conseille d'administrer une seule dose de vaccin rougeoleux à l'âge de 9 mois (Expanded Programme on Immunization 1986), sauf dans certaines

Figure 9. Persistance des anticorps après la vaccination avec les vaccins EZ ou Schwarz, en Gambie (Whittle et al. 1990).



situations où le risque de morbidité et de mortalité par la rougeole est particulièrement élevé chez les jeunes enfants. On recommande ainsi une première vaccination à l'âge de 6 mois puis une seconde vaccination à l'âge de 9 mois ou plus, dans les camps de réfugiés et pour les sujets infectés par le VIH (Global Programme on AIDS and Expanded Programme on Immunization 1989, Toole et al. 1989).

On a d'abord pensé qu'en augmentant la couverture vaccinale chez les enfants plus âgés, on diminuerait la transmission aux plus jeunes. Cependant, on observe toujours dans les grandes villes africaines une morbidité et une mortalité élevées liées à la rougeole chez les nourrissons de moins de 9 mois, en dépit d'une couverture vaccinale assez forte (environ 60%). Une couverture vaccinale bien plus élevée (environ 90%), telle qu'elle a été réussie dans certaines villes d'Afrique du Sud, est peut être indispensable pour observer une nette diminution de l'incidence de la maladie parmi les jeunes enfants grâce à l'immunité de groupe. Il serait plus facile de maîtriser la rougeole si l'on disposait d'un vaccin efficace avant l'âge de 9 mois. Durant la dernière décennie, plusieurs études ont montré que l'administration entre l'âge de 4 et 6 mois, d'un vaccin EZ ayant un titre supérieur au titre standard, induisait des taux de séroconversion identiques à ceux obtenus après l'administration du vaccin Schwarz à l'âge de 9 mois (Tableau 5). Les résultats observés en Gambie (Whittle et al. 1988) et en Guinée Bissau (Aaby et al. 1988) ont suggéré que l'efficacité du vaccin EZ administré entre 4 et 6 mois était au moins aussi élevée que celle du vaccin Schwarz administré à l'âge de 9 mois, bien qu'il y ait eu peu de cas de rougeole dans chacune de ces études.

Tableau 5. Pourcentage d'enfants ayant des titres d'anticorps post-vaccinaux ≥ 200 mUI après l'administration du vaccin EZ entre 4 et 6 mois ou du vaccin Schwarz à l'âge de 9 mois.

Pays	Réponse sérique (%)		MGT (mUI)		Références
	EZ 4 à 6 mois	Schwarz 9 mois	EZ 4 à 6 mois	Schwarz 9 mois	
Gambie	88	95	1104	2728 ^a	Whittle et al. 1990
Mexico	94	82	782 à 1350 ^b	1260 à 1921 ^b	Markowitz et al. 1990
Togo	91	73	Non rapporté	Non rapporté	Tidjani et al. 1989

^a 36 mois après la vaccination

^b Résultats pour des enfants avec et sans anticorps maternels préexistants.

D'après ces données, le Comité Général Consultatif du PEV a conseillé en 1989, d'administrer le vaccin EZ de titre élevé, dès l'âge de 6 mois ou dès que possible dans les pays où la rougeole est une cause de mortalité significative avant l'âge de 9 mois (*Expanded Programme on Immunization 1990*). Cette recommandation n'a cependant pas été pratiquée (voir section 5). On conseille donc aujourd'hui de poursuivre l'administration du vaccin rougeoleux à l'âge de 9 mois, sauf dans certaines situations où les nourrissons risquent d'être très exposés à la rougeole avant d'atteindre cet âge (voir section 5.2.1).

4.2 Administration simultanée et associations du vaccin rougeoleux avec d'autres vaccins

Le PEV a publié récemment une synthèse des informations existant dans la littérature sur l'administration simultanée de plusieurs vaccins (*Galazka 1990*). On a montré que le vaccin rougeoleux est efficace lorsqu'il est administré en même temps que le vaccin DTC et/ou le vaccin polio (*Deforest A et al. 1988, McBean et al. 1978*), le vaccin contre la fièvre jaune (*Lhuillier et al. 1989*) et le vaccin contre l'hépatite B (*Li-Min Huang et al. 1990*). C'est pourquoi le PEV conseille d'administrer le vaccin rougeoleux en même temps que les autres antigènes du PEV que l'on doit administrer aux enfants.

En Amérique du Nord et dans de nombreux autres pays industrialisés, on vaccine les enfants âgés de plus d'un an avec le vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole (ROR) au lieu du vaccin rougeoleux seul (*Preblud & Katz 1988*). On a utilisé différentes souches vaccinales de la rougeole pour le ROR : la souche Moraten aux Etats-Unis, la souche AK-C au Japon, la souche Schwarz dans la plupart des pays d'Europe et la souche EZ en Suisse. Le vaccin ROR est aussi efficace que le vaccin rougeoleux seul ; mais dans les régions où la rubéole survient généralement très tôt dans la vie, il est important, avant d'introduire le vaccin ROR, de s'assurer que la couverture vaccinale sera très élevée. Si cette couverture ne s'approche pas de 100%, la vaccination pourra réduire la transmission du virus de la rubéole, alors que beau-

coup d'enfants ne seront pas vaccinés. Par conséquent, la proportion d'enfants susceptibles d'attraper la rubéole à l'âge adulte va augmenter; entraînant ainsi une élévation des taux d'anomalies congénitales liées au syndrome de la rubéole, par rapport à ce qui existait avant la vaccination (*Anderson & May 1983*). Aussi dans la plupart des pays qui emploient le ROR, soit le taux de couverture vaccinale est élevé, soit la vaccination infantile est complétée par le dépistage des jeunes filles atteignant l'âge d'avoir des enfants et séronégatives, afin de les vacciner contre la rubéole (*Galazka 1991*). Comme la plupart des pays en développement n'ont pas les moyens d'appliquer de telles mesures, le PEV ne conseille pas le vaccin ROR dans le schéma de vaccination infantile de ces pays qui n'ont pas pu obtenir et maintenir une couverture vaccinale proche de 100%.

On a étudié la possibilité de mélanger les vaccins rougeoleux ou le ROR avec d'autres vaccins dans la même seringue, mais ces combinaisons sont encore au stade de la recherche et l'on ne peut pas en généraliser les résultats. Le PEV ne recommande pas de mélanger dans la même seringue le vaccin rougeoleux avec d'autres vaccins tels que le DTC ou le vaccin contre la fièvre jaune, et cela pour plusieurs raisons. Lors des programmes de vaccination en routine, il serait difficile d'assurer que le mélange a bien été effectué avec les bonnes doses des vaccins adéquats et qu'il a été réalisé peu de temps avant l'injection. Certains conservateurs diminuent la viabilité du vaccin rougeoleux ; des mélanges de vaccins réalisés sans discernement pourraient en réduire l'efficacité.

4.3 Schémas de vaccination avec deux doses

On emploie un schéma de vaccination à deux doses dans deux situations :

- lorsqu'en raison du risque élevé de morbidité et de mortalité précoce par la rougeole (par exemple dans les camps de réfugiés et lors d'épidémies), on doit administrer la première dose à un âge auquel on sait que la séroconversion n'est pas optimale,

- dans les pays où l'éradication de la rougeole constitue l'un des objectifs, de façon à permettre l'obtention de très forts taux d'immunité de groupe (environ 98%).

On s'est inquiété par le passé du fait que la vaccination des nourrissons possédant encore des anticorps maternels puisse modifier la réponse immunitaire et que le nourrisson ne réponde pas alors normalement à une seconde dose (*Black et al. 1984, Wilkins & Wehrle 1979*). Cependant, la plupart des études ont montré qu'au moins 95% des enfants vaccinés une première fois avant l'âge de 12 mois et une seconde fois à l'âge de 15 mois ou plus, sont séropositifs. C'est ce qu'on obtient lorsqu'on effectue la primo-vaccination à 15 mois (Tableau 6). Cependant, les groupes d'enfants ayant reçu une seconde dose de vaccin tendent à avoir des taux d'anticorps plus faibles que les groupes témoins (*Black et al. 1984, Stetler et al. 1986*). On possède peu d'informations concernant la réponse immunitaire à l'injection de deux doses de vaccin rougeoleux dans la première année de la vie. Au Brésil, 83% des 480 enfants qui avaient reçu une injection à l'âge de 7 mois et une autre à l'âge de 9 mois étaient séropositifs ; alors que 88% des 33 enfants ayant reçu une seule injection à l'âge de 9 mois étaient positifs (*Soerensen et al. 1985*).

Les données épidémiologiques plaident en faveur de l'efficacité d'une seconde dose quand la primo-vaccination a été effectuée chez un nourrisson possédant des anticorps maternels. Lors d'une épidémie survenue aux Etats-Unis, 36% des 55 nourrissons vaccinés une seule fois avant l'âge d'un an ont eu la rougeole, tandis qu'aucun des 49 nourrissons revaccinés après l'âge d'un an n'a contracté la maladie (*Shasby et al. 1977*). Au Brésil, une étude de petite

taille a rapporté 5 cas de rougeole chez 32 enfants exposés et qui avaient été vaccinés une première fois à 8 mois et revaccinés à un an ; on a retrouvé la même proportion chez les enfants qui avaient été vaccinés une seule fois après un an (7 cas sur 21) ; en revanche la proportion d'enfants malades parmi les enfants vaccinés une seule fois avant l'âge d'un an était plus élevée (7 cas sur 13 enfants exposés) (*Lopes et al. 1989*).

De nombreux pays européens ont institué un schéma de vaccination comportant deux doses de vaccin ROR, dans le but d'éradiquer la rubéole et la rougeole (*Bottiger et al. 1987*). On administre cette seconde dose dans l'intention de protéger les personnes n'ayant pas été séroconverties après la première dose (échec de la vaccination initiale).

On ne sait pas si cette seconde dose permettra de réduire l'incidence des échecs secondaires de la vaccination. Chez les sujets qui possèdent des taux élevés d'anticorps avant la seconde injection, le virus ne se réplique pas et la seconde vaccination n'a pas d'effet notable. Au contraire, chez les sujets ayant des taux d'anticorps faibles ou non détectables, la seconde dose entraîne une rapide augmentation de ces titres qui rechutent cependant peu après. Une étude réalisée en Chine a permis de montrer que les enfants séronégatifs avant la seconde injection risquaient probablement de redevenir séronégatifs peu de temps après. Ces résultats suggèrent l'existence d'un sous-groupe d'enfants qui, pour des raisons encore indéterminées, ont une réponse immunitaire amoindrie (*Zhang & Su 1983*). Toujours en Chine, une étude longitudinale a montré qu'un total de 755 enfants avaient des titres d'anticorps ≤ 16 (déterminés par le test IH), 2 à 3 ans après la primo-vaccination ; 420 d'entre eux reçurent une seconde injection de vaccin. Durant les 12 années qui ont suivi, la proportion

Tableau 6. Effet d'une seconde dose de vaccin rougeoleux ou ROR, chez des enfants vaccinés une première fois avant l'âge d'un an, comparés à des témoins ayant reçu une seule dose de vaccin à l'âge de 15 mois ou plus tard.

Age lors de la seconde dose (mois)	Test immunologique	Séropositivité après 3-5 semaines				Séropositivité après 3-17 mois				Références
		2 doses		Témoins		2 doses		Témoins		
		No	%	No	%	No	%	No	%	
> 12 ^a	IH	37	65	78	91	37	49	—	—	Wilkins & Wehrle 1979
24 à 47 ^a	IH	25	100	—	—	42	64	—	—	Black et al. 1984
15 à 18	IH	52	94	21	95	—	—	—	—	McGraw 1996
4 à 23	ELISA	—	—	—	—	291	98	300	98	Murphy et al. 1984
15 ^b	IH	121	96	127	99	254	76	129	98	Stetler et al. 1986
15 ^b	NECP	120	98	—	—	253	98	129	99	Stetler et al. 1986
15 ^b	ELISA	102	98	—	—	234	92	118	99	Stetler et al. 1986

^a Enfants n'ayant pas répondu à la primo-vaccination et ayant reçu une seconde dose.

^b Les résultats sont obtenus à 3-5 semaines pour les enfants séronégatifs avant la seconde vaccination et entre 3 et 17 mois pour tous les enfants.

d'enfants ayant des taux d'anticorps en dessous de la limite de détection (titre IH ≤ 2) était la même chez ceux qui n'avaient reçu qu'une seule dose de vaccin et chez ceux qui en avaient reçu deux (Dai et al. 1991). Selon une récente étude effectuée aux Etats-Unis, la stimulation de la réponse anticorps est de courte durée chez les enfants qui ont fait une séroconversion lors de la primo-vaccination et que l'on vaccine une seconde fois des années plus tard alors que leurs titres d'anticorps ont chuté (Markowitz et al. 1992).

On n'a peu de données sérologiques précises sur l'effet d'une seconde injection de vaccin aux enfants ayant été vaccinés une première fois après l'âge d'un an. Les études épidémiologiques ont cependant permis de mettre en évidence une augmentation de la protection après la seconde injection. Les enquêtes réalisées lors d'épidémies survenues aux Etats-Unis ont montré une diminution de 30% à 60% des taux d'attaque chez les sujets qui avaient reçu deux injections de vaccin rougeoleux par rapport à ceux qui n'en avaient reçu qu'une (Davis et al. 1987, Hutchins et al. 1990). Dans l'armée des Etats-Unis, la rougeole a été pratiquement éliminée par la mise en place d'une politique de vaccination de toutes les recrues ou de dépistage sérologique suivi de la vaccination des individus séronégatifs (Crawford & Gremillion 1981). Dans les pays scandinaves qui pratiquent depuis plus de 8 ans le schéma de vaccination à deux injections, la rougeole est presque éradiquée (Bychenko & Dittmann 1986).

Dans la plupart des pays en développement, il serait prématuré d'adopter en routine un tel schéma. En effet, les ressources doivent être consacrées en priorité à l'obtention d'un fort taux de couverture pour toute la population avec une injection. Pendant ce temps, il est important d'évaluer le rapport coût-efficacité de la seconde dose dans les pays qui emploient le protocole à deux injections.

5. Perspectives d'avenir

5.1 Effet de la vaccination sur le statut immunitaire des populations

Les modifications du profil épidémiologique de la rougeole suite à la progression des programmes de vaccination et leurs éventuelles conséquences pour les politiques de vaccination rougeoleuse ont récemment fait l'objet d'une revue (Cutts 1990). L'obtention d'un taux de couverture vaccinale élevé a pour principales conséquences la réduction globale des taux d'incidence de la rougeole, le déplacement de sa survenue vers les tranches d'âge plus âgées et l'allongement de l'intervalle de temps entre les épidémies ; des épidémies de rougeole pourraient ainsi survenir après une longue période sans maladie.

La transmission de la rougeole diminue avec l'obtention et le maintien d'un taux de couverture important chez les jeunes enfants. Ainsi, des cohortes d'enfants qui n'avaient pas été vaccinés durant les

années précédentes, peuvent atteindre un âge avancé sans contracter la rougeole. Le nombre d'enfants plus âgés susceptibles à la maladie augmente donc progressivement ce qui crée chez eux un risque d'épidémies. Pour répondre à l'augmentation relative des cas chez les sujets plus âgés, on a pris différentes mesures telles que le dépistage et la vaccination lors de l'entrée à l'école, la réalisation de campagnes ponctuelles de vaccination chez les personnes âgées et la mise en place de schémas de vaccination de routine à deux injections. La vaccination en masse de tous les enfants entre 9 mois et 14 ans a été réalisée dans certains pays des Caraïbes et au Brésil, avec un très net impact sur l'incidence de la rougeole. Actuellement, de nombreux autres pays d'Amérique Latine adoptent cette stratégie et amplifient la surveillance afin d'en évaluer les conséquences à long terme. La décision de mettre en place de telles mesures dépend des ressources disponibles des pays concernés et de l'objectif du programme de vaccination (éradication ou contrôle de la maladie). Dans tous les cas, la priorité est à l'obtention d'une couverture maximale le plus tôt possible, après la perte des anticorps maternels.

D'autres modifications éventuelles peuvent avoir des conséquences sur la politique de vaccination. Les taux d'anticorps induits par les vaccins hyperatténués sont plus faibles qu'après la maladie ; aussi les titres d'anticorps des femmes en âge de procréer sont ils plus faibles maintenant qu'à l'époque pré-vaccinale (Jenks et al. 1988, Lennon & Black 1986). Les taux d'anticorps maternels pourraient de ce fait disparaître plus tôt chez les enfants nés durant l'ère de la vaccination, ce qui permettrait d'abaisser l'âge minimum de la vaccination rougeoleuse.

La persistance des anticorps chez les personnes vaccinées peut être réduite une fois que le virus de la rougeole est maîtrisé et que la circulation du virus sauvage diminue ; l'effet de rappel par exposition des personnes vaccinées au virus sauvage est moindre. La persistance des anticorps semble être plus faible dans les populations isolées qui ne sont pas exposées au virus sauvage. Comme détaillé dans la partie 3.3.3, la plupart des personnes ayant de faibles taux d'anticorps répondent à l'exposition virale par une augmentation des taux d'anticorps sans manifestations cliniques. Mais les échecs secondaires de la vaccination chez ces sujets pourraient être accrus. On ne sait pas si l'administration en routine d'une seconde dose dans ces populations permettrait de maintenir leur immunité.

5.2 Conséquences pour les programmes de vaccination

5.2.1 Protocoles de la vaccination rougeoleuse

On conseille globalement pour les pays en développement, d'administrer une seule dose de vaccin rougeoleux avec un titre standard, dès l'âge de 9 mois

ou après dès que possible. Dans les pays et les régions où la rougeole représente une cause de décès importante chez les nourrissons de moins de 9 mois, on a conseillé, en 1989, l'administration d'une seule dose de vaccin EZ de titre élevé dès l'âge de 6 mois ou après dès que possible. On recommande également l'emploi de ce vaccin EZ de titre élevé dans les camps de réfugiés et chez les enfants infectés par le VIH. Mais, les vaccins ayant un titre élevé s'avèrent plus chers que prévu. De plus, quelques études ultérieures ont fait état d'une immunogénicité plus faible que dans les essais précédents. D'autre part, tandis que ces vaccins de titre élevé paraissaient au début sans danger, des études de terrain effectuées dans des régions où la mortalité infantile était élevée, ont montré de façon inattendue, une diminution de la survie chez les jeunes enfants qui avaient reçu le vaccin rougeoleux de titre élevé à l'âge de 5 ou 6 mois, par rapport à ceux qui avaient reçu le vaccin de titre standard à l'âge de 9 mois (*Garenne et al. 1991, Expanded Programme on Immunization 1992*). En 1992, on a procédé à une réévaluation complète de l'immunogénicité, de l'efficacité et de l'innocuité des vaccins rougeoleux lorsqu'ils sont injectés aux nourrissons de moins de 9 mois. Les résultats ont conduit l'OMS à recommander l'arrêt de l'utilisation des vaccins rougeoleux de titre élevé dans les programmes de vaccination en routine (*Expanded Programme on Immunization 1992*).

Le PEV ne conseille pas, aujourd'hui, les schémas à deux doses de vaccin rougeoleux, dans les pays en développement. Actuellement, l'administration de 2 doses de vaccin standard à l'âge de 6 et 9 mois est réservée aux situations à haut risque, par exemple dans les camps de réfugiés, les hôpitaux lors des épidémies de rougeole et chez les enfants infectés par le VIH (*Expanded Programme on Immunization 1993*).

Dans tous les pays, la vaccination des enfants dès la perte des anticorps maternels constitue la priorité. C'est pourquoi, dans les pays en développement, les enfants âgés de 9 à 11 mois constituent la cible prioritaire. Mais il faut aussi vacciner contre la rougeole les enfants plus âgés qui se présentent aux services sanitaires et qui n'ont pas encore été vaccinés.

5.2.2 Administration du vaccin rougeoleux lors de tout contact avec les services sanitaires

Il faut profiter du moindre contact des enfants avec les services sanitaires pour les vacciner contre la rougeole. Il faut administrer le vaccin rougeoleux en même temps que les autres vaccins si l'enfant est assez grand, pour recevoir le vaccin rougeoleux et s'il est en retard pour les autres vaccinations du PEV. Le vaccin rougeoleux est efficace et ne présente aucun danger chez les enfants souffrant de la plupart des maladies aiguës. En règle générale, on administre le vaccin rougeoleux (et les autres vaccins) sauf si l'état

de l'enfant nécessite l'hospitalisation et que la décision d'administrer le vaccin repose sur l'examen individuel de l'état de l'enfant. Il faut vacciner les enfants hospitalisés contre la rougeole dès que leur état général le permet afin de réduire la transmission nosocomiale. Il faut les vacciner au moins avant leur sortie de l'hôpital. L'infection par le VIH ne constitue pas une contre-indication à la vaccination rougeoleuse.

5.3 Nécessité de nouvelles recherches

Les pays qui ont obtenu une couverture élevée avec une seule injection à l'âge de 9 mois, de l'une des souches vaccinales de la rougeole actuellement disponibles, ont réduit de façon substantielle la mortalité et la morbidité liées à la rougeole. L'obtention d'une couverture élevée avec une seule injection de vaccin rougeoleux reste la principale arme contre la rougeole. Cependant, l'éradication de la rougeole qui constitue l'objectif à long terme de l'OMS, nécessite de nouvelles stratégies.

Il faut réaliser de nouvelles études afin d'évaluer de nouvelles stratégies pour contrôler la rougeole. Il faut étudier notamment le rapport coût-efficacité des campagnes de vaccination de masse, comme celles qui sont effectuées dans les Amériques avec un protocole à deux injections. Il faut aussi étudier l'âge optimum pour l'administration de chacune des injections dans différents contextes épidémiologiques.

On a besoin d'un test de diagnostic rapide de la rougeole utilisable sur le terrain, afin d'améliorer la surveillance de la maladie, l'étude et le contrôle des épidémies. Par exemple, lors d'une épidémie survenue récemment aux Etats-Unis, les opérations de surveillance ont coûté 1 million de dollars ; on s'est rendu compte par la suite que de nombreux cas étaient dus à de faux diagnostics et que l'épidémie n'était pas aussi étendue qu'on l'avait cru (*Robertson et al. 1992*).

S'il est possible de maîtriser la rougeole grâce à un fort taux de couverture par l'administration de vaccins standards à l'âge de 9 mois et si des stratégies complémentaires comme les campagnes de vaccination de masse ou l'application en routine d'un protocole à deux doses ont permis à certains pays d'avoir presque éradiqué la rougeole, la mise au point de nouveaux vaccins rougeoleux efficaces à un plus jeune âge pourrait faciliter le contrôle de cette maladie dans les pays en développement. Il faut étudier et clarifier les raisons des différences dans l'immunogénicité, l'efficacité et l'innocuité des différents vaccins rougeoleux administrés aux enfants qui possèdent encore des anticorps maternels. Ces études sont en cours, de même que celle des fonctions immunitaires après la maladie. Elles devraient permettre d'identifier les critères nécessaires à l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des nouveaux vaccins potentiels. Ces nouveaux vaccins sont actuellement en phase préliminaire de développement ; on a recours à de nouvel-

les approches comme l'utilisation de vecteurs viraux ou bactériens exprimant les gènes du virus de la rougeole.

Pour pouvoir comparer les résultats des différents essais de vaccination contre la rougeole, il est indispensable de standardiser les techniques de mesure du pouvoir protecteur et de la réponse immunitaire au vaccin. L'emploi de préparations de référence internationale facilitera cette normalisation, mais il faut avoir plus d'informations sur la comparabilité des différents tests sérologiques. Idéalement, on devrait mesurer la réponse immunitaire induite par les différentes souches vaccinales, à la fois au niveau des réponses à médiation cellulaire et au niveau des taux d'anticorps induits envers des épitopes spécifiques.

Ces études de laboratoire et les enquêtes épidémiologiques devraient fournir des données plus précises sur lesquelles reposera la détermination des politiques futures de vaccination rougeoleuse et le choix des meilleurs vaccins qui permettront d'atteindre l'objectif à long terme : l'éradication de la rougeole.

Abréviations

DICT ₅₀	dose infectante pour 50% des cultures tissulaires
DO	densité optique
ECP	effet cytopathogène
ELISA	test immunoenzymatique (enzyme-linked immunosorbent assay)
EZ	souche vaccinale Edmonston-Zagreb
IH	test d'inhibition de l'hémagglutination
NP	test de neutralisation des plaques
PESS	panencéphalite sclérosante subaiguë
PFU	unités formant des plaques (plaque forming units)
ROR	vaccin rougeole-oreillons-rubéole
TL	Taux de létalité
UI	unités internationales

Remerciements

Nous remercions pour leurs précieux commentaires le Dr Rafe Henderson, assistant du Directeur Général de l'OMS ; les Drs Artur Galazka et Susan Robertson, Programme Elargi de Vaccination de l'OMS ; les Drs Julie Milstien et David Magrath, Unité de biologie de l'OMS ; le Pr Fritz Deinhardt (décédé), Centre de Collaboration de l'OMS pour l'Hépatite Virale et le SIDA, Berlin ; et le Dr Laurie Markowitz, Programme national de vaccination, Centre de Prévention et de surveillance des maladies, Atlanta.

Références

- Aaby P, Hansen HL, Tharup J, et al. Trial of high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in Guinea-Bissau: protective efficacy. *Lancet* 1988;ii:809-811.
- Aaby P, Bukh J, Leehoy J, et al. Vaccinated children get milder measles infection: a community study from Guinea-Bissau. *J Infect Dis* 1986;154:858-863.
- (ACIP) Immunization Practices Advisory Committee (USA). Measles vaccines. *MMWR* 1967;16:269-271.
- (ACIP) Immunization Practices Advisory Committee (USA). Measles Prevention. *MMWR* 1989;38 (S-9) 1-13.
- Albrecht P, Ennis FA, Saltzman EJ, et al. Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months: mechanism of measles vaccine failure. *J Pediatr* 1977;91:715-718.
- Anderson RM, May RM. Two-stage vaccination programme against rubella. *Lancet* 1983;2:1416-1417.
- Annunziato D, Kaplan MH, Hall WW, et al. Atypical measles syndrome: pathologic and serologic findings. *Pediatrics* 1982;79:203-209.
- Beck M, Smerdel S, Dedic I, et al. Immune response to Edmonston-Zagreb measles virus strain in monovalent and combined MMR vaccine. *Dev Biol Stand* 1986;65:95-100.
- Biologicals Unit. Laboratory methods for the titration of live virus vaccines using cell culture techniques. Document BLG/EPI/89.1 Geneva: World Health Organization, 1989.
- Black FL, Measles. In: Evans AS, editor. *Viral infections of humans: Epidemiology and Control*, 2nd edition. New York: Plenum Medical Book Company, 1982.
- Black FL, Berman LL, Liberl M, et al. Inadequate immunity to measles in children vaccinated at an early age: effect of revaccination. *Bull WHO* 1984;62:315-319.
- Black FL, Berman LL, Borgono JM, et al. Geographic variation in infant loss of maternal antibody and in prevalence of rubella antibody. *Am J Epidemiol* 1986;124:422-452.
- Black FL. Measles active and passive immunity in a worldwide perspective. *Prog Med Virol* 1989;36:1-3.
- Bloch AB, Orenstein WA, Ewing WM, et al. Measles outbreak in a pediatric practice: airborne transmission in an office setting. *Pediatrics* 1985;75:676-683.
- Bottiger M, Christenson B, Romanus V, et al. Swedish experience of two-dose vaccination programme aiming at eliminating measles, mumps and rubella. *Br Med J* 1987;295:1264-1267.
- Breman JG, Coffi E, Bomba-Ire R, et al. Evaluation of a measles-smallpox vaccination campaign by a seroepidemiologic method. *Am J Epidemiol* 1975;102:564-577.
- Burrowes J, Cruickshank JG. At what age should measles vaccine be given? Report of a small trial in Bulawayo. *Cent Afr J Med* 1976;22:45-37.
- Bytchenko BD, Dittmann S. Elimination of disease from Europe through use of vaccines. *Dev Biol Stand* 1986;65:3.
- Calafiore DC, Nader PR, Lepow ML, et al. Attenuated measles vaccine dosage study — Cleveland, Ohio, 1966. *Am J Epidemiol* 1968;87:247-253.

- Centers for Disease Control. Serologic diagnosis of measles. *MMWR* 1982;31:401-402.
- Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P, et al. Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 1990;162:1036-1042.
- Cherry JF, Feigin RD, Lobes LA, et al. A clinical and serological study of 103 children with measles vaccine failure. *J Pediatr* 1973;82:802-808.
- Clements CJ, Milstien JB, Grabowsky M. Research on alternative measles vaccines: technical background and recommended format for reporting field trials. Document EPI/GEN/88.12. Geneva: World Health Organization, 1988.
- Climie A, Andre FE. Field trial of heat-stable measles vaccine in Papua New Guinea. *J Trop Med Hyg* 1984;87:249-255.
- Crawford GE, Gremillion DH. Epidemic measles and rubella in Air Force recruits: impact of immunization. *J Infect Dis* 1981;144:403.
- Cutts FT. Measles control in the 1990s: principles for the next decade. Document WHO/EPI/GEN/90.2 Geneva: World Health Organization, 1990.
- Cutts FT, Smith PG, Colombo S, et al. Field evaluation of measles vaccine efficacy in Mozambique. *Am J Epidemiol* 1990;131:349-355.
- Cutts FT, Henderson RH, Clements CJ, et al. Principles of measles control. *Bull WHO* 1991;69:1-7.
- Cutts, FT, Mandala, K, St. Louis, M, et al. Immunogenicity of high-titer Edmonston Zagreb measles vaccine in human immunodeficiency virus infected children in Kinshasa, Zaire. *J. Infect. Dis.* 1993;167:1418-1421.
- Dai B, Zhihui C, Qichang L, et al. Duration of immunity following immunization with live measles vaccine: 15 years of observation in Zhejiang Province, China. *Bull WHO* 1991;69:415-423.
- Davis RM, Whitman ED, Orenstein WA, et al. A persistent outbreak of measles despite appropriate prevention and control measures. *Am J Epidemiol* 1987;126:438-449.
- De Coto EML. Evolution of the measles vaccination program in Costa Rica. *Rev Infect Dis* 1983;38 (S-9):1-13.
- Deforest A, Long SS, Lischner HW, et al. Simultaneous administration of measles-mumps-rubella vaccine with booster doses of diphtheria-tetanus-pertussis and poliovirus vaccines. *Pediatrics* 1988;81:237-246.
- Dick B, Smith T, Kipps A. A minimum age for measles vaccine administration to coloured children. *S Afr Med J* 1975;49:1951-1954.
- Enders JF. Measles virus: historical review, isolation and behavior in various systems. *Am J Dis Child* 1962;103:282-287.
- Enders JF, Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc Soc Exp Bio Med* 1954;86:277-286.
- Expanded Programme on Immunization. Measles immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 1979;54:337-339.
- Expanded Programme on Immunization. Stability of freeze-dried measles vaccine. *Wkly Epidemiol Rec* 1981;56:177-184.
- Expanded Programme on Immunization. Immunization policy. Document WHO/EPI/GEN/86.7/Rev 1. Geneva: World Health Organization, 1986.
- Expanded Programme on Immunization. Stability of vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1990;30:233-235.
- Expanded Programme on Immunization. Measles immunization before 9 months of age. *Wkly Epidemiol Rec* 1990;30:8.
- Expanded Programme on Immunization. Safety of high titer measles vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1992;67:357-361.
- Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group — part II. *Wkly Epidemiol Rec* 1993;3:11-16.
- Fescharek R, Quast U, Maass G, et al. Measles-mumps vaccination in the FRG: an empirical analysis after 14 years of use. I. Efficacy and analysis of vaccine failures. *Vaccine* 1990;8:297-300.
- Galazka A. Simultaneous administration of vaccines. Presented at the First International Forum on Association of Vaccines, Rio de Janeiro, Brazil, 2-5 December 1990.
- Galazka A. Rubella in Europe. *Epidem Infect* 1991;107:43-54.
- Gallagher MR, Welliver R, Yamanaka T, et al. Cell-mediated immune responsiveness to measles: its occurrence as a result of naturally acquired or vaccine-induced infection and in infants of immune mothers. *Am J Dis Child* 1981;135:48-51.
- Garenne M, Leroy O, Beau JP, et al. Child mortality after high-titer measles vaccines: prospective study in Senegal. *Lancet* 1991;388:903-907.
- Global Programme on AIDS and Expanded Programme on Immunization. Joint WHO/UNICEF statement on early immunization for HIV-infected children. *Wkly Epidemiol Rec* 1989;64:45.
- Grangoet-Keros L, Nicolas JC, Bricout F, et al. Rubella reinfection and the fetus. *N Engl J Med* 1985;313:1547.
- Graziano KD, Ruckdeschel JC, Mardiney M. Cell associated immunity to measles (rubeola): the demonstration of in vitro lymphocyte tritiated thymidine incorporation in response to measles complement fixation antigen. *Cell Immunol* 1975;15:347-359.
- Halsey NA. The optimal age for administering measles vaccine in developing countries. In: Halsey NA, de Quadros CA, editors. Recent advances in immunization. Washington DC: Pan American Health Organization;1983:4-13.
- Halsey NA, Boulos R, Mode F, et al. Response to measles vaccine in Haitian infants 6 to 12 months old. *N Engl J Med* 1985;313:544-549.
- Harris ME. The safety of measles vaccine in severe illness. *S Afr Med J* 1979;55:38.
- Heffner RR Jr, Schluederberg A. Specificity of the primary and secondary antibody responses to myxoviruses. *J Immunol* 1967;98:668-672.
- Hendrickse RG. Problems of future measles vaccination in developing countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1975;69:31-34.
- Hendrickse RG, Montefiore D. Measles vaccination with reduced dosage. *Br Med J* 1968;ii:28-30.

- Hirsch RL, Griffin DE, Johnson RT, et al. Cellular immune responses during complicated and uncomplicated measles virus infections of man. *Clin Immunol Immunopathol* 1984;31:1-12.
- Hull HF, Williams PJ, Oldfield F. Measles mortality and vaccine efficacy in rural West Africa. *Lancet* 1983;i:972-975.
- Hutchins SS, Markowitz LE, Mead P, et al. School-based measles outbreak: the effect of a selective revaccination policy and risk factors for vaccine failure. *Am J Epidemiol* 1990;132:157-168.
- Imagawa DT. Relationships among measles, canine distemper and rinderpest viruses. *Prog Med Virol* 1968;10:160-193.
- Jenks PJ, Caul EO, Roome PCH. Maternally derived measles immunity in children of naturally infected and vaccinated mothers. *Epidemiol Infect* 1988;101:473-476.
- Job JS, Halsey NA, Boulos R, et al. Successful immunization of infants at 6 months of age with high dose Edmonston-Zagreb measles vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:303-311.
- Khanum S, Uddin N, Garelick H, et al. A comparison of Edmonston-Zagreb and Schwarz strains of measles vaccine given by aerosol or subcutaneous injection. *Lancet* 1987;i:150-153.
- Kimati VP, Loreto K, Munube GMR, et al. The problem of measles virus response with reference to vaccine viability, age, protein energy malnutrition and malaria in the tropics. *J Trop Pediatr* 1981;27:205-209.
- Kingsbury DW, Bratt MA, Coppin PW, et al. Paramyxoviridae. *Intervirology* 1988;10:137-152.
- Kok PW, Kenya PR, Ensering H. Measles immunization with further attenuated heat-stable measles vaccine using five different methods of administration. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983;77:171-176.
- Krober MS, Stracener CD, Bass JW. Decreased measles antibody response after measles-mumps-rubella vaccine in infants with colds. *JAMA* 1991;265:2095-2096.
- Krugman S, Giles JP, Jacobs AM, et al. Studies with live attenuated measles-virus vaccine. *Amer J Dis Child* 1962;103:353-363.
- Krugman S, Giles JP, Jacobs AM, et al. Studies with a further attenuated live measles-virus vaccine. *Pediatrics* 1963;31:919-928.
- Krugman S, Giles JP, Friedman H, et al. Studies on immunity to measles. *J Pediatr* 1965;66:471-488.
- Krugman S. Present status of measles and rubella immunization in the United States: a medical progress report. *J Pediatr* 1977;90:1-12.
- Krugman S. Further attenuated measles vaccine: characteristics and use. *Rev Infect Dis* 1983;5:477-481.
- Lennon JL, Black FL. Maternally derived measles immunity in the era of vaccine protected mothers. *J Pediatr* 1986;108:671-676.
- Lepage P, Dabis F, Msellati P, et al. Safety and immunogenicity of high-dose Edmonston Zagreb measles vaccine in children with HIV-1 infection. *Am J Dis Child* 1992;146:550-555.
- Lhuillier M, Mazzariol MJ, Zadi S, et al. Study of combined vaccination against yellow fever and measles in infants from six to nine months. *J Biol Stand* 1989;17:9-15.
- Li-Min Huang, Lee C, Hsu C, et al. Effect of monovalent measles and trivalent measles-mumps-rubella vaccines at various ages and concurrent administration with hepatitis B vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:461-465.
- Lopes MH, de Mendonca JS, Pannuti CS et al. Measles vaccination: influence of age on its efficacy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1989;31:322-327.
- Markowitz LE. Measles control in the 1990s: immunization before 9 months of age. Document WHO/EPI/GEN/90.3. Geneva: World Health Organization, 1990.
- Markowitz LE, Orenstein WA. Measles vaccines. *Pediatric Clinics of North America* 1990a;37:603-625.
- Markowitz LE, Preblud SR, Fine PEM, et al. Duration of live measles vaccine-induced immunity. *Pediatr Infect Dis J* 1990b;9:101-110.
- Markowitz LE, Sepulveda J, Diaz-Ortega JL, et al. Immunization of six-month old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccine. *N Engl J Med* 1990c;322:580-587.
- Markowitz LE, Albrecht P, Orenstein WA, et al. Persistence of measles antibody after revaccination. *J Infect Dis* 1992;166:205-208.
- Mathias R, Meekison J, Arcan T, et al. The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks. *Am J Public Health* 1989;79:475-478.
- McBean AM, Gateff C, Manclark CR, et al. Simultaneous administration of live attenuated measles vaccine with DTP vaccine. *Pediatrics* 1978;62:288-293.
- McGraw TT. Reimmunization following early immunization with measles vaccine: a prospective study. *Pediatrics* 1986;77:45-48.
- McIntyre RC, Preblud SR, Polloi A, et al. Measles and measles vaccine efficacy in a remote island population. *Bull WHO* 1982;60:767-775.
- Miller C. Live measles vaccine: a 21 year follow up. *Br Med J* 1987;295:22-24.
- Milstien J. Potency requirement for high titer Edmonston-Zagreb measles vaccine. Document EPI/RD/WP.7/ October 1990. Geneva: World Health Organization, 1990.
- (MOH) Ministry of Health, Kenya and World Health Organization. Measles immunity in the first year after birth and the optimum age for vaccination in Kenyan children. *Bull WHO* 1977;55:21-31.
- Morley D, Woodland M, Martin WJ. Measles in Nigerian children. *J Hygiene, Camb* 1963;61:115-134.
- Murphy MD, Brunell PA, Lievens AW, et al. Effect of early immunization on antibody response to reimmunization with measles vaccine as demonstrated by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). *Pediatrics* 1984;74:90-93.
- Nagy G, Kosa S, Takatsy S, et al. The use of IgM tests for analysis of the cause of vaccine failure: experience gained in an epidemic in Hungary in 1980 and 1981. *J Med Virol* 1984;13:93-103.

- Ndikuyeze A, Munoz A, Stewart J, et al. Immunogenicity and safety of measles vaccine in ill African children. *Int J Epidemiol* 1988;17:448-455.
- Neumann PW, Weber JM, Jessamine AG, et al. Comparison of measles antihemolysin test, enzyme linked immunosorbent assay, and hemagglutination inhibition test with neutralization test for determination of immune status. *J Clin Microbiol* 1985;22:296-298.
- Norrby E. Measles. In: *Recent advances in medical microbiology*. Waterson AP, editor. London: Churchill, 1986;1-53.
- Norrby E, Gollman Y. Appearance and persistence of antibodies against different virus components after regular measles infections. *Infect Immun* 1976;240-247.
- Ogra PL, Fishaut M, Gallagher MR. Viral vaccination via mucosal routes. *Rev Infect Dis* 1980;2:352-369.
- Onorato IM, Markowitz LE, Oxtoby MJ. Childhood immunization, vaccine preventable disease and infection with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:588-595.
- Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull WHO* 1985;63:1055-1068.
- Orenstein WA, Albrecht P, Herrmann KL, et al. The plaque-neutralization test as a measure of prior exposure to measles virus. *J Infect Dis* 1987;155:146-148.
- Oxtoby MJ, Ryder R, Mvula M, et al. Patterns of immunity to measles among African children infected with the human immunodeficiency virus. In: *Abstracts of the Epidemic Intelligence Service Conference, Atlanta, USA, April 1989*. Atlanta: US Centers for Disease Control, 1989.
- (PAHO) Pan American Health Organization and the Ministries of Health of Brazil, Chile and Ecuador. Seroconversion rates and measles antibody titer induced by measles vaccine in Latin American children 6-12 months of age. *Bull PAHO* 1982;16:272-285.
- Panum PL. *Observations made during the measles epidemic in the Faroe Islands in the year 1846*. New York: American Publishing Association, 1940.
- Pederson IR, Modhorst CH, Ewald T, et al. Long term antibody response after measles vaccination in an isolated arctic society in Greenland. *Vaccine* 1986;4:173-178.
- Preblud SR, Katz SL. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA, eds. *Vaccines*. London: WB Saunders, 1988.
- Reyes MA, Franky de Borrero M, Roa J, et al. Measles vaccine failure after documented seroconversion. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:848-851.
- Robertson SE, Markowitz LE, Berry D, et al. A million dollar measles outbreak: epidemiology, risk factors, and a selective revaccination strategy. *Public Health Reports* 1992;107:24-31.
- Rosenbloom A, Taylor M, Casey HL. Attenuated measles virus vaccine dosage study in Central Africa. *J Trop Med Hyg* 1970;73:183-185.
- Ruben FL, Smith EA, Foster SO, et al. Simultaneous administration of smallpox, measles, yellow fever, and diphtheria-pertussis-tetanus antigens to Nigerian children. *Bull WHO* 1973;48:175-181.
- Sabin AB, Arechiga AF, de Castro RJ, et al. Successful immunization of infants with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine. I. Different results with undiluted human diploid cell and chick embryo fibroblast vaccines. *JAMA* 1983;249:2651-2661.
- Sabin AB, Arechiga AF, de Castro FJ, et al. Successful immunization of infants with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine II. Vaccine comparisons and evidence for multiple antibody response. *JAMA* 1984;251:2363-2371.
- Schluederberg A, Lamm SH, Landrigan PJ, et al. Measles immunity in children vaccinated before one year of age. *Am J Epidemiol* 1973;97:402-409.
- Schwarz AJ. Immunization against measles: development and evaluation of a highly attenuated live measles vaccine. *Ann Pediatr* 1964;202:241-252.
- Sever JL. Persistent measles infection of the central nervous system: subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Infect Dis* 1983;5:467-473.
- Shasby DM, Shope TC, Downs H, et al. Epidemic measles in a highly vaccinated population. *N Engl J Med* 1977;296:585-589.
- Smith FR, Curran AS, Raciti A, et al. Reported measles in persons immunologically primed by prior vaccination. *J Pediatr* 1982;101:391-393.
- Soerensen B, Takeda AK, Nakandare IKS, et al. Measles: optimal age and number of doses recommended for vaccination in Brazil. *Rev Ins Med Trop Sao Paulo* 1985;27:55-56. (Portuguese)
- Stanfield JP, Bracken PM. Measles vaccination studies in methods and cost reduction in developing countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1971;65:620-628.
- Stetler HC, Orenstein WA, Bernier RH, et al. Impact of revaccinating children who initially received measles vaccine before 10 months of age. *Pediatrics* 1986;77:471-476.
- Stokes J Jr, Reilly CM, Buynak EB, et al. Immunologic studies of measles. *Am J Hyg* 1961;74:293-303.
- Suringa DWR, Bank LJ, Ackerman AB. Role of measles virus in skin lesions and Koplik's spots. *N Engl J Med* 1970;283:1139-1142.
- Taylor WR, KaLisa R, Ma-Disu M, et al. Measles control in urban Africa complicated by high incidence of measles in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1988;127:788-794.
- Tidjani O, Grunitsky B, Guerin N, et al. Serological effects of Edmonston-Zagreb, Schwarz, and AIK-C measles vaccine strains given at ages 4-5 or 8-10 months. *Lancet* 1989;ii:1357-1360.
- Toole MJ, Steketee RW, Waldman RJ, et al. Measles prevention and control in emergency settings. *Bull WHO* 1989;67:381-388.

- Tuokko H. Comparison of non-specific reactivity in indirect and reverse immunoassays for measles and mumps immunoglobulin M antibodies. *J Clin Microbiol* 1984;20:972-979.
- Ueda S, Okuno Y, Sakamoto Y, et al. Studies on further attenuated live measles vaccine. VIII. Estimated duration of immunity after vaccination without natural infection. *Biken J* 1974;17:11-20.
- van Mazijk J, Pinheiro FP, Black FL. Measles and measles vaccine in isolated Amerindian tribes. I. The 1971 Trio epidemic. *Trop Geogr Med* 1982;34:3-6.
- Wassilak SGF, Orenstein WA, Strickland PL, et al. Continuing measles transmission in students despite a school-based outbreak control program. *Am J Epidemiol* 1985;122:208-217.
- Wesley A, Coovadia HM, Henderson L. Immunologic recovery after measles. *Clin Exp Immunol* 1978;32:540-544.
- Whittle HC, Rowland MGM, Mann GF, et al. Immunization of 4-6 month old Gambian infants with Edmonston-Zagreb measles vaccine. *Lancet* 1984;2:834-837.
- Whittle H, Hanlon P, O'Neill K, et al. Trial of high-dose Edmonston Zagreb measles vaccine in The Gambia: antibody response and side effects. *Lancet* 1988;ii:811-814.
- Whittle HC, Campbell H, Rahman S, et al. Antibody persistence in Gambian children after high-dose Edmonston Zagreb measles vaccine. *Lancet* 1990;336:1046-1048.
- WHO Expert Committee. Requirements for measles vaccine (live) and measles vaccine (inactivated). WHO Tech Rep Ser 1966; revised 1982,1988;329.
- Wilkins J, Wehrle PF. Evidence for reinstatement of infants 12 to 14 months of age into routine measles immunization programs. *Amer J Dis Child* 1978;132:164-166.
- Wilkins J, Wehrle PF. Additional evidence against measles vaccine administration to infants less than 12 months of age: altered immune response following active/passive immunization. *J Pediatr* 1979;94:865-869.
- Xiang J, Chen Z. Measles vaccine in the People's Republic of China. *Rev Infect Dis* 1983;5:506-510.
- Yeager AS, Davis JH, Ross LA, et al. Measles immunization: successes and failures. *JAMA* 1987;237:347-351.
- Zhang Y, Su W. Introduction to the control of measles by vaccination in the People's Republic of China. *Rev Infect Dis* 1983;5:568-573.
- Zhuji measles vaccine study group. Epidemiologic examination of immunity period of measles vaccine (Chinese). *Chin Med J* 1987;67:19-22.

