

**UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS VI)
INSTITUT SANTE ET DEVELOPPEMENT**

★

**DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE
DISCIPLINE : SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE**

Professeur Marc Gentilini

★ ★

*Thèse présentée et soutenue publiquement
le 28 janvier 1994
par Badara Samb*

**IMPACT EPIDEMIOLOGIQUE ET DEMOGRAPHIQUE
DE LA ROUGEOLE ET DE LA VACCINATION
CONTRE LA ROUGEOLE
DANS UNE ZONE RURALE DU SENEGAL (NIAKHAR)**

| | |
|-------------------------------|--|
| Directeur de recherche | Pr. Michel Rey |
| Président du jury | Pr. Marc Gentilini |
| Membres du jury | Pr. Gilles Brücker Dr. Pierre Cantrelle Pr. Abdourahmane Sow |
| Invité du jury | Dr. François Simondon |

**A tous les enfants du monde
et en particulier à Yatma, Junior et Cécile-Diama.**

REMERCIEMENTS :

Ce travail a été possible grâce aux encouragements sans relâche de mon épouse Marie-Emmanuelle Ezan Samb.

Il a aussi été possible grâce au soutien et à la confiance de mon Directeur de Thèse le Professeur Michel Rey et de mes Directeurs de Laboratoire Mrs Peter Aaby, François Simondon, Anouch Chahnazarian et Awa Marie Coll Seck.

Il est la prolongation du travail commencé sous la direction de Mrs Pierre Cantrelle et Michel Garenne.

La contribution des personnes ci-après a été déterminante pour la conception de l'étude, le travail de terrain, la saisie, la vérification et l'analyse des données : Marc Andersen, Marie Bakhoun, Jean-Pierre Beau, Charles Becker, John Bennett, Mr. Bodian, Jean-Christophe Busquet, Laurence Chabirand, Valérie Delaunay, Marième Dia, Waly Diagate, Aïda Diagne, Aldiouma Diallo, Ahmet Diallo, Ibrahima Diallo, Joseph Diatte, Samba Diatte, Latyr Diome, Abdou Diouf, Djibril Diouf, El Hadj Diouf, Saliou Diouf, Samba Diouf, Raphaël Dogue, Bassirou Fall, Alassane Faye, Ernest Faye, Latyr Faye, Ousmane Faye, Franck Giry, Ousseynou Guèye, Kim Knudsen, André Lericollais, Odile Leroy, Diaga Loum, Adama Moustapha Marra, Elisabeth Manga, Lauri Markowitz, Frédéric Mutika, Assane Ndiaye, Emile Ndiaye, El Hadj Malick Ndiaye, Emilie Ndiaye, Michel Ndiaye, Ousmane Ndiaye, Tofène Ndiaye, Etienne Ndong, Antoine Ndour, Marie-Pierre Preziosi, Seedy Rahman, Philippe Royan, Marie Sow Sané, Moussa Sarr, Ibrahima Sène, Tidjane Sène, Sidy Siby, Aminata Simaga, Kirsten Simondon, Ngor Sine, Pierre Tine, Ablaye Yam et Hilton Whittle.

Mes remerciements vont au personnel des dispensaires et à l'ensemble des résidents de la zone. Ils vont aussi aux personnes ci après pour leur soutien moral et leurs encouragements : Le Ministre de la Santé Publique du Sénégal, Le Sous Préfet de l'Arrondissement de Niakhar, Le Médecin-Chef de la Circonscription Médicale de Fatick, le Médecin-Chef Région Médicale de Fatick, Feue Soeur Cécile Fauret, Marie Annick Ezan, Xavier Ezan, Diama Guèye, Cheikh Samb, Ndiaga Guèye, Mbotou Guèye et Souleymane Mboup.

Je remercie l'ORSTOM pour m'avoir accueilli et permis de réaliser ce travail.
J'adresse des remerciements particuliers aux institutions ci-après pour avoir financé le travail : le Ministère de la Santé Publique du Sénégal, l'ORSTOM, la Task Force for Child Survival and Development, le Programme Elargi de Vaccination de l'Organisation Mondiale de la Santé, la Communauté Economique Européenne, Le Medical Research Council et le Statens Seruminstitut.

INTRODUCTION

En 1987, l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) estimait à 2 millions le nombre de décès attribuables à la rougeole dans le monde. Ces dernières années, ce nombre a diminué jusqu'à atteindre 0.9 million en 1991 grâce à l'amélioration de la couverture vaccinale dans les Pays en Développement (PED). Ces estimations sont discutables. Néanmoins, la rougeole reste un problème majeur de santé publique dans les PED.

La rougeole a souvent été considérée comme "la plus simple des maladies infectieuses" (Maxcy). Elle est probablement la plus apparente des maladies de l'enfance en raison de son aspect clinique typique et de son caractère presque obligatoire avant l'avènement de la vaccination. La théorie selon laquelle la rougeole est une maladie simple a probablement découragé la recherche sur cette infection. Aujourd'hui encore, il y a relativement peu d'études de population qui aient examiné cette importante maladie infectieuse. Les premières observations dans les PED ont été faites dans les années 60 par Armengaud (1960, 1961), Rey (1973, 1965, 1969, 1971), Cantrelle (1968, 1965) et Morley (1973).

Actuellement, on peut affirmer pour cette maladie cosmopolite que "simple" ne veut pas dire qu'elle est bien comprise. En effet, plusieurs études récentes tendent à remettre en cause les théories jusque là admises pour la maladie morbilleuse. Ces études portent essentiellement sur les déterminants de la sévérité de la rougeole, son impact sur la mortalité et sur les stratégies de vaccination.

Impact à court et long termes de la rougeole

Habituellement, dans les estimations de mortalité par rougeole, on ne compte que les décès à court terme, c'est à dire ceux qui surviennent dans les 30 jours après le début de la maladie. Même s'il est reconnu de longue date que la rougeole peut entraîner des complications durables telles que la diarrhée et les infections respiratoires, il n'y a eu, jusqu'à ces dernières années, aucune étude de population qui ait analysé l'impact à long terme de la rougeole. Il est maintenant prouvé que la rougeole peut être associée à un effet à long terme sur la morbidité et la mortalité (Aaby, 1988 ; Hull & al., 1983).

Cinq études conduites récemment en Afrique de l'Ouest¹ montrent toutes que la mortalité à long terme des cas de rougeole est 2 à 3 fois plus élevée que celle de témoins choisis dans la population générale. Les différences de mortalité rapportées sont si importantes qu'elles ne peuvent être raisonnablement expliquées par d'éventuels facteurs de confusion. Cependant, seules des études qui tiennent compte des facteurs de confusion potentiels permettront de clarifier la relation entre la mortalité à long terme et la maladie morbilleuse.

En outre, les infirmités que provoque la rougeole sont incorrectement appréciées. Les principales d'entre elles sont la cécité et les troubles neuro-psychiques.

Les vaccins contre la rougeole et les stratégies de vaccination dans les Pays en Développement

Le virus de la rougeole a été isolé et cultivé en couche monocellulaire pour la première fois en 1954 par Enders et Peebles (Enders & al., 1954). La souche ainsi isolée et baptisée souche Edmonston a été utilisée pour le développement de plusieurs vaccins actuellement utilisés dans le monde (annexe 1).

En 1963, deux vaccins ont commencé à être utilisés pour l'immunisation contre la rougeole. Il s'agit du vaccin Edmonston B et du vaccin Edmonston tué. Le premier est obtenu par passages primaires de la souche Edmonston sur cellules rénales et sur cellules amniotiques humaines et passages secondaires sur cellules embryonnaires de poulet (Enders & al., 1959). A cause d'effets secondaires très importants lors de son administration à l'homme, il a été conseillé dans certains pays comme les Etats Unis de l'associer à l'administration d'immunoglobulines. Au Sénégal, où ce vaccin a été testé en 1963, les autorités sanitaires locales ont jugé son innocuité insuffisante et ont recommandé l'arrêt de son utilisation (Rey & al., 1964b). Le vaccin tué, quant à lui, provient de la souche Edmonston après inactivation par la formaldéhyde. Son utilisation a aussi été arrêtée dans certains pays à cause des réactions d'hypersensibilité qu'il entraînait.

A partir de 1965, deux autres vaccins ont vu le jour : le vaccin Schwarz et le vaccin Moraten, tous deux dérivés de la souche Edmonston. Le vaccin Moraten est un dérivé de la souche Edmonston B (Hilleman & al., 1979) et le vaccin Schwarz un dérivé de la souche Edmonston A (Schwarz, 1962). Ces deux vaccins ont été obtenus après plusieurs passages sur embryons de poulet. Ils

occasionnent beaucoup moins d'effets secondaires que le vaccin Edmonston B (Hilleman & al., 1979). D'autres vaccins ont été mis au point plus tard : le vaccin Edmonston-Zagreb qui est un dérivé de la souche Edmonston B, le vaccin AIKC, dérivé de la souche Edmonston et les vaccins CAM-70, Leningrad-16 et Shanghai-191 qui dérivent de souches différentes de la souche Edmonston.

La mise en place des stratégies de vaccination dans les PED doit tenir compte de l'âge précoce de survenue de la maladie d'une part et de la présence tardive d'anticorps maternels d'autre part.

Le Programme Elargi de Vaccination (PEV) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande l'immunisation des enfants des PED contre la rougeole à l'âge de 9 mois avec une dose unique du vaccin Schwarz standard (EPI, 1976 ; WHO, 1979). Cet âge est un compromis entre la nécessité de protéger tôt les enfants et le délai de vaccination imposé par la persistance des anticorps maternels. Cependant, le choix de cet âge pose deux problèmes.

Le premier est lié à l'interférence des vaccins avec les anticorps maternels : en effet, 80 à 90% seulement des enfants vaccinés à l'âge de 9 mois font une séroconversion. C'est pour cette raison que l'âge à la vaccination est reporté à 15 mois ou plus dans les Pays Industrialisés. Cet âge n'a pu être adopté dans les PED car une proportion non acceptable d'enfants aurait contracté la rougeole avant d'être vaccinés. 9 mois a été défini comme l'âge optimal de vaccination contre la rougeole dans les PED sur la base d'études conduites au Kenya (Ministry of Health of Kenya, 1977 ; EPI, 1982). Il s'agit d'études de séroconversion qui ont analysé les incidences spécifiques et les taux de séroconversion par tranche d'âge. Ces travaux ont permis de prédire que la vaccination à l'âge de 8 ou 9 mois permettait d'éviter le même nombre de cas de rougeole, alors qu'à l'âge de 10 mois une proportion importante d'enfants avait déjà contracté la maladie. L'âge de 9 mois a ainsi été choisi sur la base de ces observations pour éviter le maximum possible d'échecs vaccinaux. Ces études restent incomplètes car elles n'analysent pas les liens entre séroconversion et protection clinique conférée par le vaccin.

Le deuxième problème est lié au fait que 5 à 10% des enfants contractent la rougeole avant l'âge de 9 mois (Loening & Al., 1983 ; Ministry of Health of Kenya, 1977). Afin d'y remédier, de nouveaux vaccins ont été étudiés : les vaccins à haut titre. Parmi ces derniers, le vaccin Edmonston-Zagreb à haut titre

s'est montré prometteur en raison de la bonne séroconversion qu'il entraîne quand il est administré aux âges de 4-5 mois (Markowitz & Al., 1990 ; Tidjani & Al., 1989 ; Whittle & Al., 1990 ; Whittle & Al., 1988a). Ainsi en 1989, l'OMS a recommandé son utilisation dans les zones où la rougeole a une forte incidence avant l'âge de 9 mois (Aaby & Al., 1989 ; EPI, 1990). Cependant, pour aucune des études qui ont servi de base aux nouvelles recommandations de l'OMS, un suivi à long terme après administration de ce vaccin n'a pu être organisé.

Les déterminants de la sévérité de la rougeole et leurs implications pour l'évaluation de la vaccination

Les déterminants de la sévérité de la rougeole ont des implications importantes pour l'évaluation de la vaccination antimorbilleuse.

Pendant longtemps, on a pensé que la vaccination contre la rougeole n'avait qu'un impact minime sur la mortalité. En fait, cette assertion se base sur l'interprétation selon laquelle la rougeole n'est vraiment létale que pour les enfants déjà fragilisés au moment du contagement. En d'autres termes, ces enfants, s'ils ne décédaient pas de rougeole, devraient de toute façon mourir d'autres maladies de l'enfance. Une étude conduite au Zaïre est souvent citée pour soutenir cette hypothèse (The Kasongo Project team, 1981). En réalité, une réanalyse de cette étude montre qu'entre les âges de 7 et 35 mois (période critique pour la mortalité de l'enfant), les enfants vaccinés ont une mortalité (3.8%) de 45 à 60% moins élevée que celle de 3 groupes témoins non vaccinés (7.0-9.5%).

Cependant, 12 autres études conduites en Afrique de l'Ouest, au Zaïre, au Bangladesh et en Haïti montrent une réduction de la mortalité après l'âge de la vaccination au moins égale à 30%. Mieux encore, 8 de ces 12 études montrent une diminution de la mortalité de 45-50% ou plus (Aaby & Al., 1989). Cet impact de la vaccination sur la mortalité est trouvé aussi bien dans les zones rurales que dans les zones urbaines. De plus, l'ensemble de ces études montre que le nombre de décès évités par la vaccination est plus important que le nombre de décès attribuables à la rougeole. Une explication possible de ce phénomène serait que la rougeole est associée à une forte mortalité à long terme. L'argument selon lequel la rougeole ne tue que les enfants qui devaient de toute façon mourir ne tient donc pas ; d'autant plus qu'une série d'études a montré récemment que la sévérité de la rougeole est associée à l'intensité de

l'exposition au virus morbillieux (Aaby, 1988 ; Aaby, 1992 ; Aaby & Al., 1986a ; Garenne & Al., 1990).

En outre, l'impact de la vaccination en terme de réduction de mortalité semble être plus important que celui auquel on devrait s'attendre en tenant compte des décès à court et long termes dûs à la rougeole (Aaby, 1988). L'origine de cet impact marginal reste à élucider ; une hypothèse possible pourrait être que la vaccination avec le vaccin standard entraîne une immunostimulation aspécifique et donc une certaine protection des enfants contre d'autres causes de mortalité infantile.

Dans ce travail, nous allons essayer d'étudier les grandes questions exposées ci-dessus et concernant la rougeole et la vaccination antimorbilleuse. Ainsi, l'objectif principal de l'étude est l'analyse des conséquences de la maladie morbilleuse et de la vaccination contre la rougeole dans les conditions d'une zone rurale du Sénégal. Nous analyserons aussi les déterminants des conséquences à long terme des vaccins contre la rougeole.

Le travail a été réalisé au sein de l'équipe de recherche de l'ORSTOM (Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération) opérant à Niakhar (Sénégal). L'encadrement du travail de terrain a été assuré par Mr. Michel Garenne (démographe, ORSTOM, actuellement à l'Ecole de Santé Publique de Harvard) et le Dr. Odile Leroy (médecin, ORSTOM) au cours de la période 1988-1989 et par Mr. Peter Aaby (anthropologue, ORSTOM et Statens Serum Institut, Copenhague, Danemark) et le Dr. François Simondon (médecin, ORSTOM) au cours de la période 1990-1993. La supervision à Dakar de l'analyse des données a été assurée par Mr. Peter Aaby avec le concours de François Simondon, Awa Marie Coll Seck (professeur, Faculté de Médecine, Dakar, Sénégal), Hilton Whittle (médecin, Medical Research Council, Fajara, The Gambia), John Bennett (médecin, The Task Force For Child Survival, Atlanta, USA), Lauri Markowitz (médecin, Centers for Disease Control, Atlanta, USA), Abdourahmane Sow (professeur, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, Suisse), Kim Knudsen (statisticien, Statens Serum Institut, Copenhague, Danemark), Marc Andersen (statisticien, Statens Serum Institut, Copenhague, Danemark), Peter Smith (statisticien, London School of Tropical Medicine and Hygiene), Philip Rhodes (statisticien, Centers for Disease Control, Atlanta, USA), Anouch Chahnazarian (démographe, ORSTOM), Ibrahima Sène (médecin, Circonscription Médicale de Fatick, Fatick, Sénégal), Adama Moustapha Marra

(informaticien, ORSTOM), Marie-Pierre Préziosi (médecin, ORSTOM), Kirsten Simondon (nutritionniste, ORSTOM), Charles Becker (historien, ORSTOM). La relecture des différentes versions du manuscrit et le travail de secrétariat ont été faits par Mme Marie-Emmanuelle Ezan Samb. Le financement du travail a été assuré par le Ministère de la Santé Publique du Sénégal, l'ORSTOM, la Task Force for Child Survival, le Programme Elargi de Vaccination de l'Organisation Mondiale de la Santé, la Communauté Economique Européenne et le Statens Seruminstitut.

CHAPITRE I : BASES METHODOLOGIQUES

1 CADRE DE L'ETUDE

1.1 Caractéristiques géo-climatiques et socio-économiques

L'étude s'est déroulée dans le cadre d'un projet pluridisciplinaire de suivi longitudinal d'une population rurale du Sénégal (Niakhar). La zone d'étude est située dans le département de Fatick, à environ 150 kilomètres à l'Est de Dakar (carte 1). Elle se trouve dans la région soudano-sahélienne du Sénégal, au coeur du bassin arachidier. Le climat y est chaud et sec de novembre à juin, chaud et humide de juillet à octobre (hivernage). Les sols sont argilo- sablonneux, plus ou moins perméables selon les lieux : sols dior favorables à l'infiltration des eaux au Sud et sols deck, plus argileux retenant mieux l'eau, plus fertiles et favorables à la présence de bas fonds inondés au Nord. Cette zone qui compte environ 26000 habitants regroupe 30 villages (carte 2) dans un secteur de 230 kilomètres carrés, soit une densité de 113 habitants au kilomètre carré. Les principales caractéristiques socio-économiques et démographiques de la zone sont les suivantes :

- une société rurale d'ethnie sérère, peu scolarisée, en majorité musulmane, vivant dans des villages de petite taille (867 habitants en moyenne) et dont les hameaux sont habituellement dispersés ;
- une taille des concessions très élevée, 15 personnes par concession en moyenne ;
- un niveau de revenu très faible, provenant en partie de la culture du mil et de l'arachide, en partie de l'élevage des bovins, ovins et caprins et en partie du revenu des migrants saisonniers. Le revenu est estimé à 200000 francs CFA (4000 FF) par foyer et par an (Lericollais, communication personnelle).
- un taux brut de natalité égal à 44 p1000 et une espérance de vie à la naissance égale à 48 ans.

1.2 Modalités de la surveillance démographique

Depuis 1962, 8 des 30 villages qui constituent la zone d'étude sont sous surveillance démographique. Cette surveillance a débuté par un recensement

initial, suivi de passages annuels au cours desquels, tous les événements vitaux survenus pendant l'année écoulée étaient investigués et enregistrés. Ces événements vitaux sont les naissances et les décès, mais la collecte des informations concerne aussi d'autres événements tels que les mariages, les sevrages, les vaccinations et les épisodes morbides spécifiques comme la rougeole et la coqueluche. A partir de 1983, 22 autres villages ont été inclus dans l'aire de surveillance démographique. Un recensement initial a alors été fait pour ces nouveaux villages suivi de passages annuels entre 1984 et 1986. Depuis 1987, pour les besoins de l'étude sur les vaccins à haut titre contre la rougeole, les passages sont devenus hebdomadaires, effectués par une équipe de 12 enquêteurs recrutés au sein même de la population de la zone. Le niveau de scolarisation de ces enquêteurs est de 10 ans d'étude en moyenne. La zone est divisée en 11 secteurs de tailles à peu près égales et qui sont chacune sous la responsabilité d'un enquêteur. Le douzième enquêteur est un enquêteur itinérant dont le rôle est de remplacer l'enquêteur en congé annuel. Le rôle des enquêteurs consiste à recenser les événements démographiques cités plus haut ainsi que certains épisodes morbides spécifiques (rougeole, coqueluche) et post-vaccinaux. Leur travail est contrôlé par deux superviseurs qui sont des anciens enquêteurs et qui ont des contacts bi-hebdomadaires avec eux. Au cours de ces contacts, les superviseurs collectent toutes les informations recueillies par les enquêteurs, transcrites sur des fiches spécifiques pour chaque événement. Ils vérifient la vraisemblance de l'information avant d'acheminer les fiches de terrain vers le quartier général à Dakar lors de la liaison hebdomadaire entre le terrain et Dakar. De plus, chaque semaine, deux concessions sont tirées au sort dans chacune des 11 sous-zones et font l'objet de contre-visites par les superviseurs en vue d'une vérification de la fiabilité des informations recueillies par les enquêteurs. Le codage et la saisie sur micro-ordinateur de toutes les informations recueillies sur le terrain sont exécutés en continu au quartier général à Dakar par une équipe spécialisée.

1.3 L'infrastructure sanitaire

Elle se résume à trois centres de santé dont deux publics et un privé catholique. Les centres de santé publics sont dirigés par des agents sanitaires. Ces derniers sont des techniciens de la santé qui ont suivi, après le certificat d'études primaires, une formation en soins de santé pendant deux ans. Le centre de santé privé est dirigé par des religieuses qui n'ont pas suivi de formation

médicale. Les agents sanitaires responsables des dispensaires publics ont aussi comme autre responsabilité la supervision des cases de santé qui sont tenues par des agents de santé communautaire ayant suivi une brève formation aux soins infirmiers conformément aux recommandations d'Alma-Ata. Il est à noter qu'une évaluation de l'efficacité des cases de santé a déjà été faite dans la zone d'étude et ne montre pas de résultats encourageants (Stragiotti-Lagarde, 1989).

1.4 Les différentes étapes de la lutte contre la rougeole

Avant 1963, à l'image de la situation dans toute la région sénégalaise, il n'y avait aucun plan de lutte bien structuré contre la rougeole dans la zone d'étude. La maladie, très meurtrière, avait engendré plusieurs interdits qui étaient considérés comme des facteurs de risque par les populations indigènes (Samb, 1990). En 1963, le vaccin Edmonston B a été testé dans la zone puis, son utilisation a été rapidement suspendue à cause de ses effets secondaires. La première vraie campagne de vaccination de masse a été réalisée en 1966 avec le vaccin Schwarz standard sous la forme d'un essai clinique. L'efficacité de ce vaccin étant prouvée, il y a eu une phase d'attaque de vaccination au niveau national en 1967-69 et une phase d'entretien à partir de 1970. Cette campagne de vaccination a eu un effet spectaculaire, réduisant le taux de consultations pour rougeole de même que son taux de mortalité spécifique (Cantrelle & Al., 1986). En fait, de 1970 à 1986 il n'y a eu que des campagnes sporadiques de vaccination. A partir de 1987, débute l'étude sur les vaccins à haut titre.

2 LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA ROUGEOLE

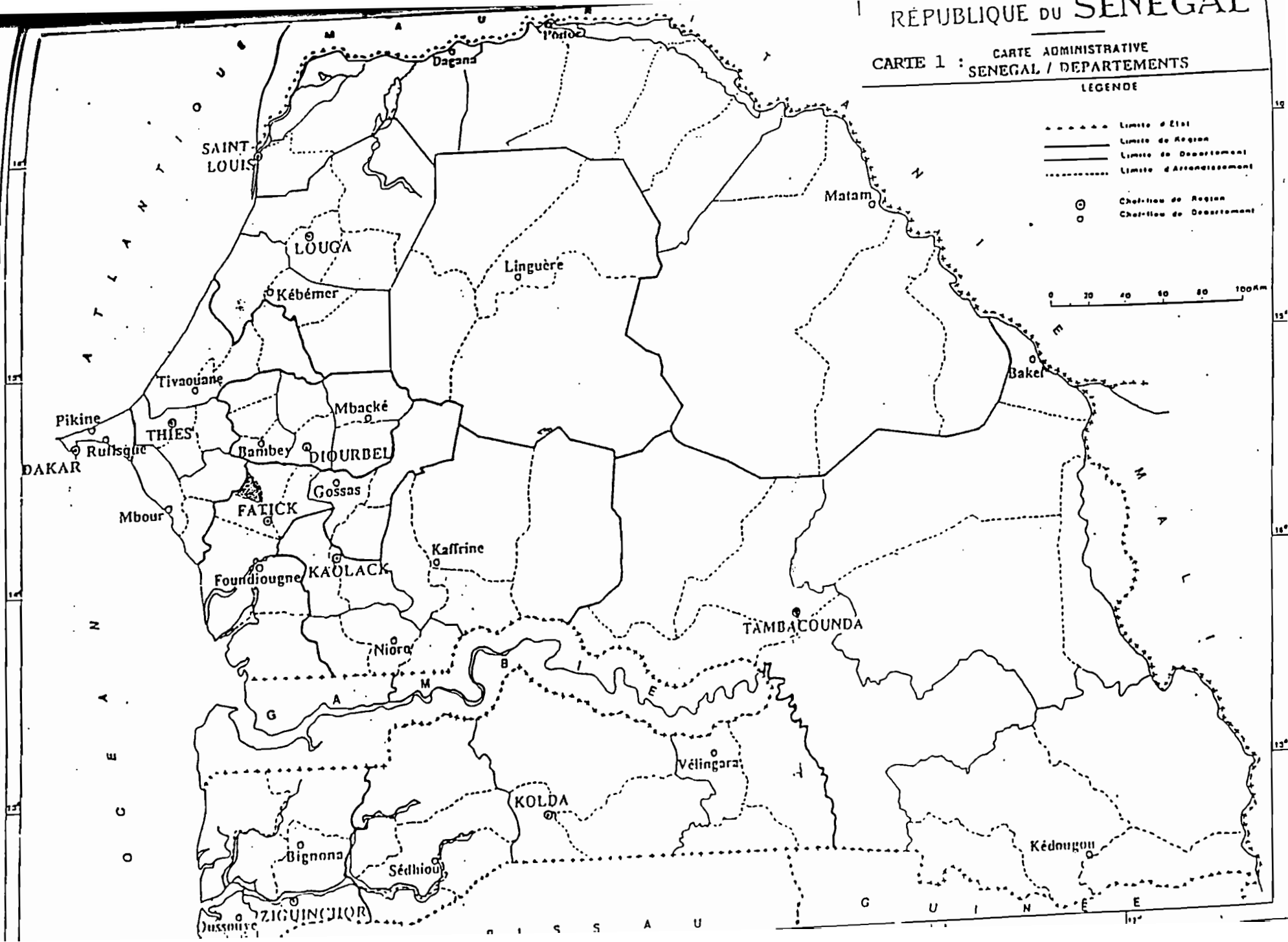
Elle se fait depuis 1963 dans la zone d'étude. Jusqu'en 1987, tous les cas de rougeole étaient recensés lors des passages annuels en même temps que les événements démographiques décrits précédemment. Le diagnostic de rougeole était basé sur la déclaration des parents.

RÉPUBLIQUE DU SENEGAL

CARTE 1 : CARTE ADMINISTRATIVE
SENEGAL / DEPARTEMENTS

LEGENDE

- Limite d'Etat
- ===== Limite de Région
- ===== Limite de Département
- Limite d'Arrondissement
- Chef-lieu de Région
- Chef-lieu de Département

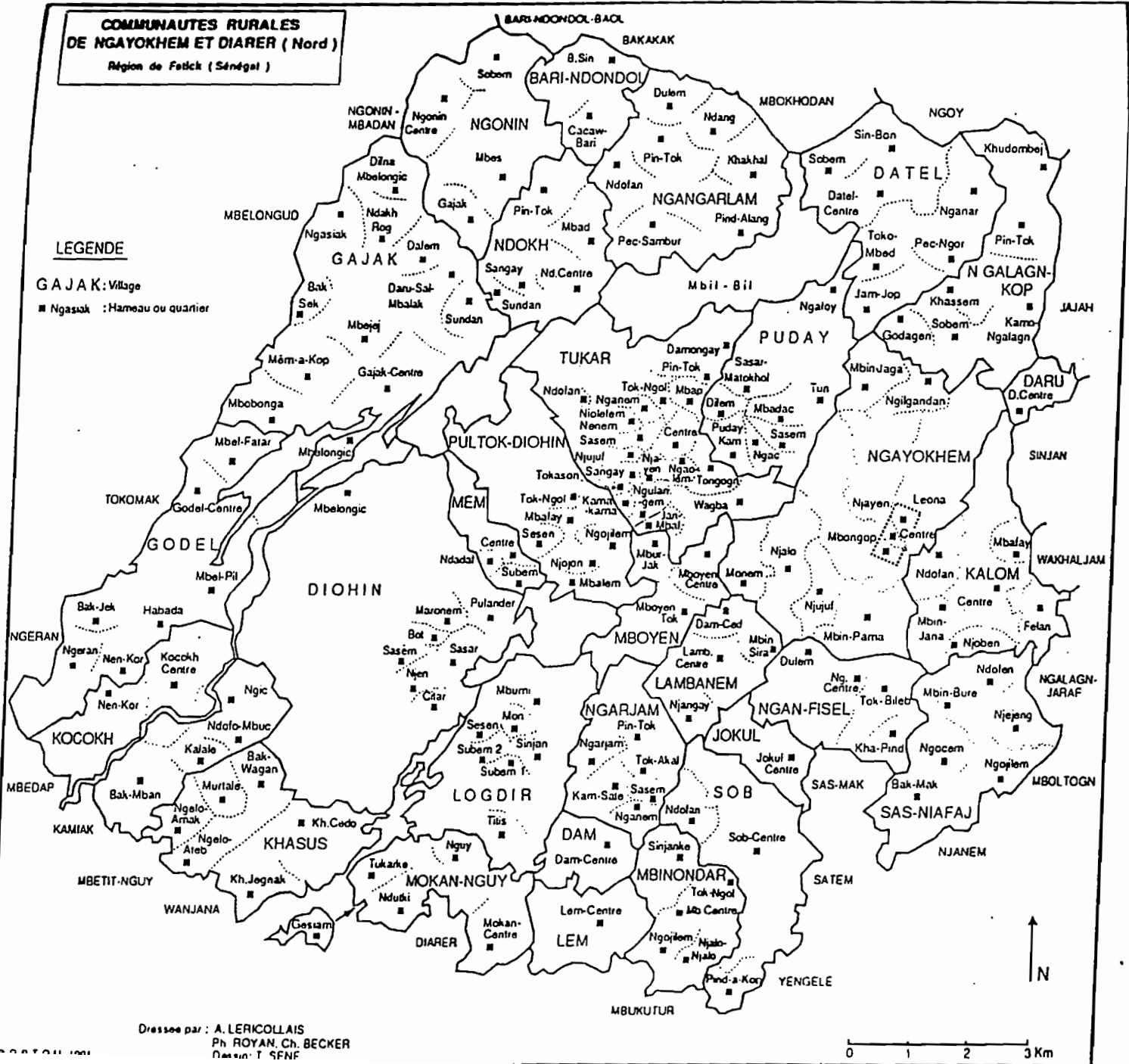


CARTE 2 :

**COMMUNAUTES RURALES
DE NGAYOKHEM ET DIARER (Nord)
Région de Fatick (Sénégal)**

LEGENDE

G A J A K : Village
■ Ngasak : Hameau ou quartier



Dressée par : A. LERICOLLAIS
Ph. ROYAN, Ch. BECKER
Dessin : T. SFNE

0 1 2 3 Km

En 1987, pour les besoins de l'étude sur les vaccins à haut titre, un médecin est recruté à plein temps pour diagnostiquer et traiter les cas de rougeole dans les concessions et investiguer toutes les épidémies qui surviendraient au sein de la population au cours de l'étude (Garenne & Al., 1993a, 1993b). Cependant, dans ce nouveau type de surveillance épidémiologique, les enquêteurs ont toujours un rôle fondamental. En effet, lors de leurs visites hebdomadaires dans les concessions, ils demandent systématiquement aux parents (aux mères en particulier) s'il y a des nouveaux cas de rougeole. Dans l'affirmative, ils reportent l'information sur des fiches spéciales (annexe 29). Ces fiches sont collectées par les superviseurs lors de leurs contacts bi-hebdomadaires avec les enquêteurs et transmises au médecin du projet. Ce dernier se rend alors sur place pour confirmer ou infirmer le cas dans les 24 heures après réception de la fiche. En raison des délais respectifs entre deux visites de la même concession par l'enquêteur et entre deux contacts entre le superviseur et l'enquêteur, on peut penser que l'information met beaucoup de temps avant de parvenir au médecin. Cela d'autant plus que les parents ne posent en général le diagnostic de rougeole qu'au moment de la phase éruptive. En fait, la réalité est différente : en effet, une fois qu'un cas de rougeole est signalé dans une concession, le médecin visite la concession au moins deux fois par semaine jusqu'à la fin de l'épidémie. De plus, il effectue des visites systématiques dans toutes les concessions voisines de celle où résident le (ou les) cas de rougeole. En d'autres termes, le premier cas d'une épidémie est généralement rapporté par les enquêteurs, mais les autres sont presque toujours repérés plus rapidement par le médecin.

L'information recueillie par le médecin n'étant pas systématiquement transmise aux enquêteurs, le suivi de ces derniers permet de comparer les diagnostics maternel et médical.

Au cours de ses visites bi-hebdomadaires dans les concessions, le médecin détecte les cas de rougeole au fur et à mesure de leur apparition. Aussi, il recueille toutes les informations relatives à l'épidémiologie de la maladie morbilleuse. L'ensemble de ces informations sont transcrites sur des fiches spéciales (annexe 30).

Le diagnostic de rougeole est ensuite retenu sur des bases cliniques, épidémiologiques et dans la mesure du possible biologiques. Le diagnostic clinique se fonde sur les principaux signes de la rougeole. Dans notre étude, à

chacun des signes est attribué un score (annexe 27). Le diagnostic clinique de maladie morbilleuse est considéré comme probable lorsque le score total est supérieur ou égal à 8 et possible lorsqu'il est compris entre 6 et 7. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'une multiplication par un facteur au moins égal à 4 des anticorps spécifiques contre la rougeole entre le moment de l'exposition et la fin de la maladie. L'ensemble des symptômes observés est consigné sur la fiche présentée en annexe 27. Le diagnostic épidémiologique est posé lorsqu'il est rapporté ou observé la présence d'une éruption morbilliforme associée à une histoire de fièvre et d'un au moins des signes suivants : toux, "nez qui coule", conjonctivite.

3 LES DECES ATTRIBUABLES A LA ROUGEOLE

Habituellement, un décès est attribué à la rougeole lorsqu'il est non accidentel et survient dans un délai de 30 jours après le début de la maladie morbilleuse. Dans la zone d'étude, toutes les analyses de la létalité de la rougeole ont utilisé une définition légèrement différente. En effet, le délai utilisé est de 42 jours. Pour garder une certaine continuité par rapport aux analyses de létalité déjà faites dans la zone, nous utiliserons dans notre étude un délai de 42 jours. De plus, nous avons introduit deux autres notions : celle du décès à moyen terme et celle du décès à long terme. Le décès à moyen terme est défini comme tout décès survenant entre le 43^{ème} et le 365^{ème} jours après le début de la rougeole et le décès à long terme comme tout décès survenant au delà du 365^{ème} jour après la rougeole.

Pour les besoins de l'étude et pour être sûr de rapporter tous les décès à court terme par rougeole, nous avons effectué en 1992 une enquête complémentaire sur tous les décès survenus dans les concessions où il y a eu des cas de rougeole dans les 30 jours avant ou après. Aucun décès par rougeole non recensé par ailleurs n'a été trouvé de la sorte.

4 LES VACCINATIONS CONTRE LA ROUGEOLE ET LE SUIVI DES EFFETS SECONDAIRES

Plusieurs vaccins contre la rougeole ont été testés dans la zone d'étude de Niakhar et/ou les environs immédiats. Comme nous l'avons déjà dit, le premier en date a été le vaccin Edmonston B, testé en 1963 (Rey & Al., 1965). En 1966, une première campagne de vaccination de masse contre la rougeole a été

réalisée dans la zone avec le vaccin Schwarz standard sous la forme d'un essai clinique. De 1970 à 1986, il n'y a eu que des campagnes de vaccination sporadiques. A partir de 1987, il a été entrepris dans la zone une étude sur l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance des vaccins à haut titre contre la rougeole administrés tôt dans la vie. Au cours de cette dernière étude, tous les résidents de la zone d'étude nés entre le 1er février 1987 et le 31 janvier 1989 ont été randomisés en 3 groupes différents recevant soit le vaccin Edmonston-Zagreb à haut titre à 5 mois, soit le vaccin Schwarz à haut titre à 5 mois soit le placebo au même âge. Les enfants ayant reçu le placebo étaient convoqués au 10^{ème} mois pour être vaccinés avec le vaccin Schwarz standard. A la fin de cette étude, le vaccin Edmonston-Zagreb a été utilisé comme vaccin de routine dans la zone au vu des bons résultats d'efficacité et d'immunogénicité qu'il présentait et selon les recommandations de l'OMS. Cependant, l'analyse de la mortalité à long terme liée à l'administration des vaccins contre la rougeole a conduit à changer le vaccin utilisé en routine. Aujourd'hui, à Niakhar, comme dans le reste du Sénégal, le vaccin utilisé est celui qui a été introduit pour la première fois en 1966 c'est à dire le vaccin Schwarz standard.

Au cours de chacun des essais vaccinaux décrits, un suivi des effets secondaires a été organisé. Dans notre travail, nous ne présenterons que les résultats du suivi des effets secondaires des vaccins à haut titre puisque ceux des autres vaccins ont déjà fait l'objet de publications.

5 ETUDE DE LA SURVIE DES VACCINES ET JUSTIFICATIF DES ETUDES A LONG TERME

Le suivi démographique longitudinal tel qu'il existe dans la zone permet de fait l'étude de la survie à long terme des enfants inclus dans les essais vaccinaux qui y sont conduits. Grâce à ce suivi, il a été fortuitement découvert des différences de mortalité en relation avec l'administration des vaccins contre la rougeole à différents titres et à différents âges. Cette découverte a justifié des études immunologiques et nutritionnelles pour la recherche d'une explication possible.

6 MODALITES ET DEROULEMENT DE L'ETUDE

L'étude s'est déroulée sur une période allant de 1987 à 1993. Pendant cette période, les modalités de recueil et de stockage des données ont beaucoup varié. Nous en avons tenu compte dans ce travail, en modulant le traitement des données est fonction de leur nature. Les différents modes de traitement sont présentés dans les différents chapitres du texte en fonction des analyses à effectuer. Les méthodes statistiques y sont aussi présentées à cause de leur variabilité en fonction de la nature des données disponibles. Les différentes logiciels utilisés pour les calculs sont DBASE, EPI INFO, ANTHRO1 et SAS.

CHAPITRE II : IMPACT DE LA ROUGEOLE

A. IMPACT A COURT TERME

1 LETALITE ET ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DE LA ROUGEOLE AVANT ET APRES INSTALLATION D'UN PROGRAMME DE LUTTE

Au milieu du siècle, on a assisté à une forte baisse de la létalité de la rougeole dans les Pays Industrialisés. Ce phénomène semble corrélé avec les grands changements socio-économiques qui venaient de se produire dans ces pays, en particulier l'amélioration de l'habitat et la réduction de la taille des familles ainsi qu'avec les changements des modalités de transmission de la rougeole (Aaby, 1992b ; Aaby & Al., 1989), les progrès dans le traitement de la maladie et l'utilisation de sérum de convalescents à titre prophylactique pour les groupes à haut risque de contracter la rougeole (Christiensen & Al., 1953). La corrélation entre les conditions socio-économiques et la létalité de la rougeole est démontrée en partie dans plusieurs études conduites dans les Pays en Développement ainsi que dans certaines études historiques conduites en Europe qui montrent que la létalité de la rougeole est liée à la promiscuité et à l'intensité de l'exposition (Aaby, 1991).

Dans la plupart des Pays en Développement et principalement en Afrique, il ne semble pas raisonnable de s'attendre dans l'immédiat à d'importants changements socio-économiques qui pourraient conduire à une baisse de la létalité de la rougeole. Pour cette raison, il devient important de trouver d'autres mécanismes possibles pour diminuer cette létalité. Le suivi épidémiologique de la rougeole pendant ces dix dernières années dans la zone de Niakhar (Garenne et Al., 1990 ; Samb & Al., 1993) permet d'analyser cette situation puisqu'il y a eu une importante réduction de la mortalité sans changements socio-économiques importants. Peu d'études ont montré une baisse de la létalité de la rougeole dans ces conditions (Cantrelle, 1965).

1.1 Méthode

1.1.1 Surveillance épidémiologique de la rougeole et périodes étudiées

La surveillance épidémiologique de la rougeole a été décrite en détail plus haut (chapitre 1.2). De 1983 à 1986, l'information sur les cas de rougeole était obtenue lors des recensements annuels et lors d'enquêtes complémentaires réalisées pour déterminer les mécanismes de transmission de la maladie dans les concessions. A partir de juillet 1987, au début de l'essai sur les vaccins à haut titre contre la rougeole, le suivi de la rougeole a changé. En effet, il consiste en un double enregistrement des cas par les enquêteurs lors de leurs visites hebdomadaires dans les concessions et par le médecin du projet (Badara Samb). Au cours du suivi de ce dernier, une attention particulière est apportée à l'ordre de survenue des cas de rougeole dans la concession, la cuisine et la case (Garenne & Al., 1990 ; Samb & Al, 1993). La genèse de l'épidémie dans la concession est ainsi établie en précisant la survenue des différentes générations de cas de rougeole dans la concession, la cuisine et la case. La source de contamination possible la plus proche pour un enfant est considérée comme la plus probable. Sur cette base, nous avons subdivisé les cas de rougeole en plusieurs catégories. Ainsi, un cas qui développe la rougeole dans un délai supérieur à 6 jours après un autre cas dans la concession est considéré comme un cas secondaire même si ce cas peut être contaminé en dehors de la concession et donc être un cas index lui même. Si, pour un cas secondaire, il y a deux cas index possibles dans la concession, l'un dans la même case et l'autre dans une autre case, le contaminateur est considéré comme celui qui est dans la même case. Les cas ont été classés en 4 catégories en fonction de l'intensité de l'exposition : a) les cas index dans la concession qui ont contracté la rougeole en dehors de la concession ; b) les cas secondaires dans la concession qui développent la rougeole au moins 6 jours après un cas dans la concession mais qui ne partagent ni la même cuisine ni la même case qu'un cas susceptible de les contaminer ; c) les cas secondaires dans la cuisine qui, eux, partagent la même cuisine mais non la même case qu'un cas de rougeole susceptible de les contaminer ; d) les cas secondaires dans la case qui partagent la même case qu'un cas susceptible de les avoir contaminés. Les trois dernières catégories ont été aussi utilisées pour répartir les contacts non infectés en fonction de l'intensité de l'exposition.

Une étude réalisée à Niakhar a montré qu'il y a souvent plusieurs générations de cas de rougeole dans la même concession au cours de la même épidémie et que la sévérité de la rougeole augmente avec l'ordre de survenue de la génération (Garenne & Al., 1990) dans la concession. Nous avons donc analysé nos données non seulement en fonction de l'intensité de l'exposition, mais aussi en fonction de la génération.

A cause de la moins bonne qualité de l'information épidémiologique sur la rougeole entre janvier et juin 1987 (intervalle de transition entre les deux méthodes de collecte), cette période a été exclue de l'analyse. Une dizaine de cas et 0 décès par rougeole ont été recensés pendant cette période de transition. L'étude compare donc les cas de rougeole survenus entre mars 1983 et décembre 1986 (Aaby, 1992a ; Garenne & Al, 1990) d'une part, et entre juillet 1987 et décembre 1990 d'autre part. Nous avons inclus aussi bien les cas survenus dans la zone d'étude que ceux survenus chez des résidents en déplacement dans les autres régions du Sénégal. La différence entre les méthodes de collecte de données dans les deux périodes étudiées peut être la source de biais lors des comparaisons. Ces biais pourraient provenir d'erreurs de "diagnostic" des mères ou d'omissions de cas par les mères par rapport au diagnostic médical.

1.1.2 Les complications respiratoires

Nos données montrent que la prévalence des complications respiratoires est plus importante entre J₅ et J₁₁ de la rougeole. Si on suppose que la période prodromique de la maladie morbilleuse dure 4 jours, on peut donc dire que les complications respiratoires surviennent au cours de la première semaine après le rash. Dans l'analyse des facteurs de risque de complications respiratoires, seuls les enfants examinés entre le 5ème jour et le 11ème jour après le début de la maladie ont été pris en considération.

1.1.3 Le traitement des cas de rougeole

Pendant la période 1983-1986, la prise en charge des cas de rougeole ne se faisait que dans les dispensaires de la zone. Depuis 1987, elle se fait à domicile par le médecin du projet lors de ses contacts avec les cas. A l'occasion des

visites du médecin, une antibioprophylaxie au cotrimoxazole est faite pour tous les enfants âgés de moins de 3 ans. En outre, tous les cas de rougeole reçoivent de l'aspirine en cas de fièvre, de l'auréomycine ophtalmique en cas de conjonctivite, du Pyralvex* (mélange de rhubarbe, d'acide acétylsalicylique et d'alcool éthylique) en cas de stomatite. Tous les cas présentant des complications respiratoires ont été traités au cotrimoxazole en première intention.

1.1.4 La couverture vaccinale antimorbilleuse pendant la période étudiée

Comme les vaccinations contre la rougeole étaient sporadiques entre 1983 et 1986, seuls 12.1% des enfants de 1 à 4 ans étaient vaccinés contre la rougeole en 1986. A partir de 1987, pour les besoins de l'essai sur les vaccins à haut titre, la vaccination contre la rougeole a été systématiquement proposée à tous les enfants nés de mères résidentes dans la zone d'étude par le biais de convocations mensuelles aux séances de vaccination. La couverture vaccinale est ainsi montée à 77.6% pour les enfants de 1 à 4 ans en 1990.

Dans l'analyse que nous présentons dans ce chapitre, les enfants vaccinés avec le Schwarz standard avant l'âge de 6 mois sont considérés comme non vaccinés s'ils ne sont pas revaccinés plus tard. Il en est de même pour les enfants qui contractent la rougeole dans les deux semaines qui suivent le début de leur vaccination.

1.1.5 Comparaisons et statistiques

La létalité de la rougeole est calculée pour les deux périodes de suivi. Les cas de rougeole sont classés en plusieurs catégories dans l'analyse :

- les cas qui ont contracté la rougeole en dehors de la zone d'étude
- les cas index infectés dans le village ou dans un centre de santé
- les cas secondaires infectés dans les concessions.

Puisque les rougeoles contractées lors d'un voyage ne sont pas bien documentées, les comparaisons concernent essentiellement les cas (index et secondaires) infectés dans la zone d'étude. Pour étudier l'influence des

changements épidémiologiques sur la baisse de la létalité de la rougeole entre les deux périodes de suivi, nous comparons les risques bruts de décès au cours des deux périodes aux risques obtenus si on standardise les données sur le sexe, l'âge, le statut vaccinal, la saison, l'intensité de l'exposition, et le nombre de générations de cas de rougeole dans la concession.

Le logiciel EPI INFO de l'OMS est utilisé dans l'analyse pour calculer les risques relatifs et leurs intervalles de confiance à 95%. Le χ^2 de Mantel Haenzel et les risques relatifs sont utilisés pour comparer deux à deux les résultats de divers sous-groupes ou périodes (Rothman, 1986). Un modèle de Cox est utilisé pour contrôler les changements entre les deux périodes qui sont indépendants de l'infection morbilleuse. Puisque les enfants qui ont été immunisés contre la rougeole avec les vaccins à haut titre ont une mortalité plus importante que ceux qui ont reçu le vaccin standard, ils sont exclus de cette analyse. Aussi, comme la couverture vaccinale contre la rougeole entre les deux périodes est très différente, les calculs sont standardisés sur l'état vaccinal. Nous avons fait de même pour la saison car le risque de décès est plus important pendant la saison des pluies que pendant la saison sèche.

1.2 Résultats

1.2.1 Taux de létalité, lieux d'infection et épidémies

Pour la période 1987-1990, le taux de létalité de la rougeole est de 1.6% contre 6.5% pendant la période 1983-1986 (tableau 1) (RR = 0.24 (0.13-0.46), $p < 0.0001$). La majeure partie des décès sont survenus avant l'âge de 5 ans. Parmi les enfants âgés de plus de 5 ans, il n'y a pas de changement de la létalité entre les deux périodes. Si on standardise les données sur l'âge et le lieu d'infection, le risque relatif devient égal à 0.42 (0.21-0.84). Il n'y a pas de baisse significative de la létalité de la rougeole pour les enfants qui ont contracté la maladie morbilleuse en dehors de la zone (RR = 0.56 (0.11-2.76)) ou pour les cas index qui ont contracté la rougeole dans la zone (RR = 0.86 (0.05-13.84)). La grande partie de la baisse de létalité est observée dans le groupe où il y a beaucoup de décès, c'est à dire le groupe des cas secondaires infectés dans les concessions (RR = 0.39 (0.18-0.85)).

**Tableau 1 : Létalité de la rougeole en fonction de la période et du lieu d'infection.
Niakhar, 1983-1990.**

| âge (années) | létalité de la rougeole (%) (nombre de décès/nombre de cas) | | | | |
|--------------------|---|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| | hors zone | centre de santé | index dans village | cas secondaires | total |
| 1983 - 1986 | | | | | |
| 0 | 8 (3/39(6)*) | 33 (2/6) | 5 (1/19) | 13 (13/101(5)) | 12 (19/165(11)) |
| 1-2 | 9 (10/110(6)) | 23 (3/13) | 8 (7/84) | 14 (38/273(20)) | 12 (58/480(26)) |
| 3-4 | 0 (0/27) | 0 (0/3) | 0 (0/67(2)) | 7 (16/224(4)) | 5 (16/321(6)) |
| 5-9 | 0 (0/36) | 0 (0/3) | 0 (0/126(1)) | 2 (5/242(2)) | 1 (5/407(3)) |
| 10+ | 0 (0/35) | - | 0 (0/24) | 0 (0/68) | 0 (0/127) |
| total | 5 (13/247) | 20 (5/25) | 3 (8/320) | 8 (72/908) | 6.5 (98/1500) |
| 1987 - 1990 | | | | | |
| 0 | 0 (0/11) | - | 0 (0/4) | 4 (1/28(1)) | 2 (1/43(1)) |
| 1-2 | 4 (1/25) | 0 (0/2) | 0 (0/7) | 8 (4/53(1)) | 6 (5/87(1)) |
| 3-4 | 0 (0/8) | - | 0 (0/13) | 0 (0/42(1)) | 0 (0/63(1)) |
| 5-9 | 4 (1/26) | - | 1 (1/79) | 1 (1/146(1)) | 1 (3/251(1)) |
| 10+ | 0 (0/45) | 0 (0/3) | 0 (0/49) | 1 (1/89) | 1 (1/186) |
| total | 2 (2/115) | 0 (0/5) | 1 (1/152) | 2 (7/358) | 1.6 (10/630) |

* décès post morbilleux

Comme le montre la figure 1, les cas de rougeole sont survenus au cours de plusieurs épidémies distinctes dans la zone d'étude. A cause de la dispersion de l'habitat dans la zone, les épidémies dépendent essentiellement des contacts avec les grandes villes. Le plus fort taux de létalité est observé en 1983 (tableau 2) lors de la première épidémie. Cette première épidémie correspond en fait à la fin d'une poussée épidémique qui avait déjà commencé au moment du recensement initial des cas de rougeole. Un déclin significatif de la létalité est noté pendant la quatrième poussée épidémique en 1985-1986 (RR = 0.47 (0.26-0.86), $p = 0.021$). De même, la létalité est particulièrement basse pendant la période inter-épidémique entre 1987 et 1989, période qui suit la phase d'accélération du Programme Elargi de Vaccination (PEV) national du Sénégal qui s'est déroulée en 1986-1987 (RR = 0.14 (0.03-0.66), $p = 0.005$). Pendant les périodes inter-épidémiques, il y a significativement plus d'enfants infectés en dehors de la zone d'étude ($p < 0.0001$; $\chi^2 = 20.53$, 6 ddl).

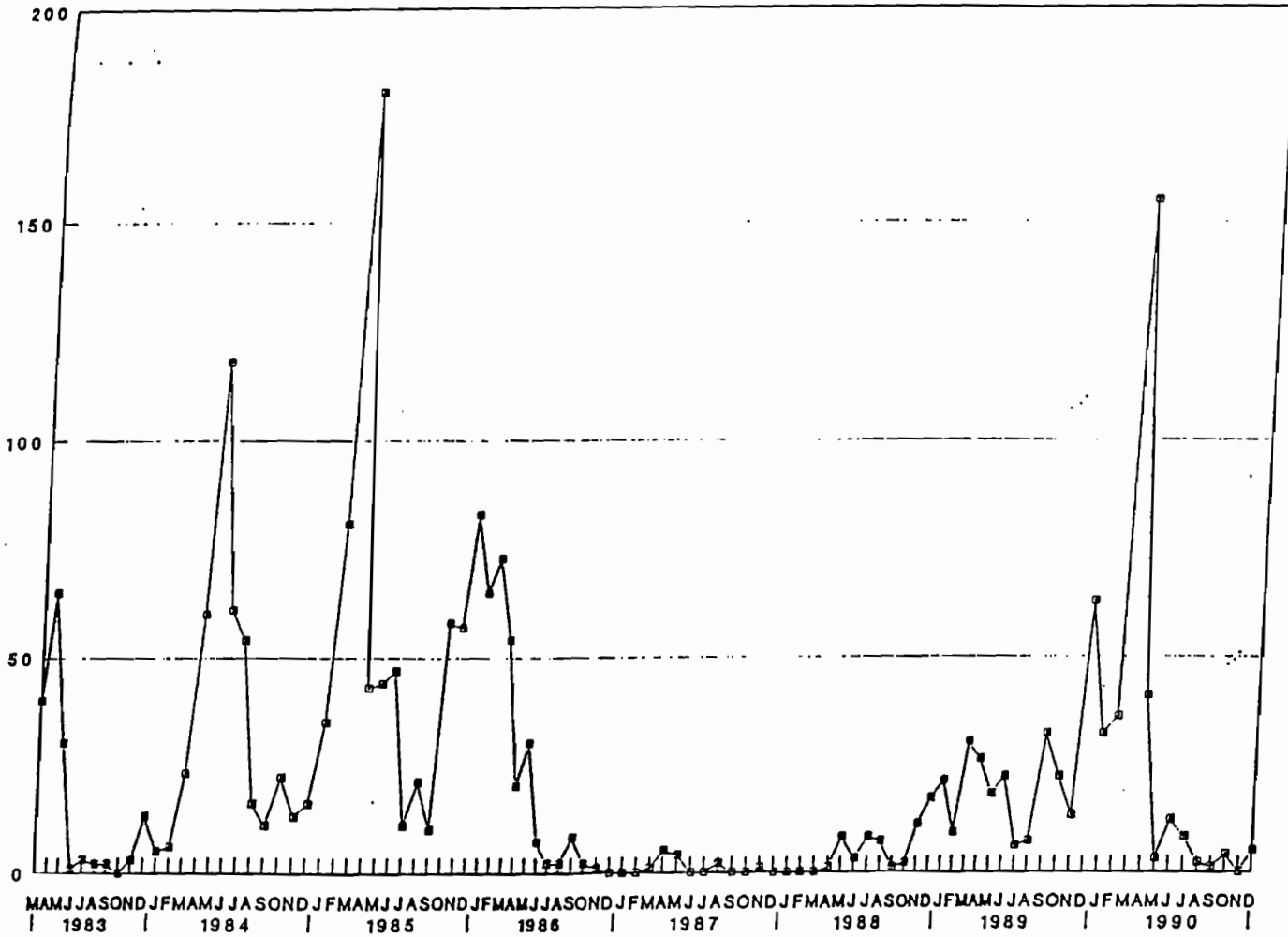
Tableau 2 : Taux de létalité de la rougeole (et nombre de cas) en fonction de la période épidémique. Niakhar, 1983-1990.

| âge (ans) | périodes | | | | | | |
|--------------|----------|---------|---------|--------|--------|--------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 0 | 38(21) | 10(42) | 12(42) | 3(60) | 0(18) | 4(23) | 0(2) |
| 1-2 | 15(41) | 12(113) | 15(150) | 9(176) | 0(42) | 12(42) | 0(3) |
| 3-4 | 5(37) | 6(84) | 2(109) | 8(91) | 0(11) | 0(46) | 0(6) |
| 5-9 | 0(36) | 0(95) | 3(145) | 1(131) | 4(73) | 0(171) | 0(7) |
| 10+ | 0(14) | 0(33) | 0(45) | 0(35) | 0(50) | 1(122) | 0(14) |
| total | 11(149) | 6(357) | 7(491) | 5(493) | 2(194) | 2(404) | 0(32) |

| | RR* | % infectés hors zone |
|------------------------|------------------|-------------------------|
| 1. mars-nov 1983 : | 1.00 | 11.4% (17/149) |
| 2. dec 1983-sep 1984 : | 0.57 (0.31-1.04) | 13.6% (50/367) |
| 3. oct 1984-jul 1985 : | 0.69 (0.39-1.21) | 17.7% (87/491) |
| 4. aou 1985-déc 1986 : | 0.47 (0.26-0.86) | 18.9% (93/493) |
| 5. jui 1987-jul 1989 : | 0.14 (0.03-0.66) | 40.2% (78/194) |
| 6. aou 1989-mai 1990 : | 0.37 (0.15-0.88) | 6.4% (26/404) |
| 7. jun 1990-déc 1990 : | 0.00 (NS) | 34.4% (11/32) |

* standardisé sur l'âge

NS= non significatif à 95%.



—●— CAS DE ROUGEOLE

1.2.2 Mortalité à moyen terme après la rougeole

La mortalité entre le 42ème et le 365ème jours après la rougeole a aussi diminué pendant la deuxième période de suivi. En effet, elle est passée de 3.3% en 1983-1986 à 0.6% en 1987-1990 (RR = 0.20 (0.07-0.54) (tableau 1). Ce risque relatif de décès à moyen terme au cours de la deuxième période par rapport à la première devient égal à 0.32 (0.12-0.91) après standardisation sur l'âge et l'exposition.

1.2.3 Les facteurs de risque de létalité de la rougeole

Quelque soit la période étudiée, la létalité de la rougeole est plus importante pour les enfants de moins de 3 ans (RR = 4.94 (3.17-7.49)). En outre, comme cela a déjà été rapporté dans d'autres études conduites à Niakhar (Aaby, 1992a ; Garenne, 1982), les filles ont tendance à avoir une létalité plus importante que les garçons au cours de la période 1987-1990 même si les chiffres sont très petits (7 filles décédées contre 3 garçons) et que le risque observé n'est pas significatif (RR = 2.09 (0.58-7.56), $p = 0.41$).

Il a déjà été rapporté au Sénégal une létalité de la rougeole plus forte pendant la saison des pluies (Debroise et Al, 1967). Nous n'avons pas trouvé une telle différence. En effet, le risque de décès par rougeole ajusté sur le type d'exposition n'est pas trouvé plus élevé en saison des pluies (juillet - octobre) qu'en saison sèche (novembre - juin) ni pendant la première période (RR = 0.88 (0.48-1.63)), ni pendant la seconde (0.81 (0.11-6.15)).

Pendant la période 1987-1990, comme durant les 4 années précédentes (Garenne et Al., 1990), les cas secondaires infectés dans les cases ont une létalité plus importante que les cas secondaires infectés dans les cuisines ou les concessions ($p = 0.035$) et ont tendance à avoir une létalité plus importante que celle des cas index même si la différence n'est pas significative (RR = 4.17 (0.35- 49.12)) (tableau 3). Aucun enfant avec une histoire de vaccination contre la rougeole n'est décédé pendant la phase aiguë de son infection morbilleuse. Cependant, probablement en raison du nombre réduit de décès pendant la deuxième période, la différence de létalité entre vaccinés et non vaccinés est à la limite du seuil de signification statistique ($p = 0.10$).

Tableau 3 : Taux de létalité par rougeole (nombre de décès / nombre de cas) en fonction du type d'exposition. Niakhar, 1987-1990.

| âge (ans) | type d'exposition | | | total |
|--------------|-------------------|-----------------------------------|---------------------|------------|
| | index village | secondaires concession/cuisine | secondaires case | |
| 0 | 0% (0/4) | 0% (0/11) | 6% (1/17) | 3% (1/32) |
| 1-2 | 0% (0/7) | 0% (0/24) | 14% (4/29) | 7% (4/60) |
| 3-4 | 0% (0/13) | 0% (0/17) | 0% (0/25) | 0% (0/55) |
| 5-9 | 1% (1/79) | 0% (0/73) | 1% (1/73) | 1% (2/225) |
| 10+ | 0% (0/49) | 0% (0/43) | 1% (1/46) | 1% (1/138) |
| total | 1% (1/152) | 0% (0/168) | 4% (7/190) | 2% (8/510) |

Au cours de la première période de suivi, il a été montré (Garenne & Al., 1990) que dans les grosses concessions où il y a plusieurs générations de cas de rougeole, la létalité de la maladie morbilleuse est corrélée avec la profondeur de la génération. En effet, par rapport à la première génération, le risque de décès à court terme est égal à 1.19 (0.69-2.05) pour la deuxième génération et à 2.85 (1.65-4.91) pour les troisième et plus lointaines générations. Pendant la période 1987-1990, il y a peu de générations de cas secondaires au delà de la première génération (RR = 1.50 (0.23-9.72)).

Dans notre analyse, nous avons aussi étudié s'il y a une corrélation entre certaines caractéristiques du cas index et la sévérité de la rougeole des cas secondaires dans la même concession. Les caractéristiques étudiées sont : le sexe, l'âge, la différence d'âge avec les cas secondaires, le lieu d'infection, le nombre de cas index simultanés, l'état vaccinal et la sévérité de la rougeole. Ni le sexe (RR (F/G) = 1.32 (0.86-2.02)), ni l'âge (RR (0-4ans/5ans et +) = 0.92 (0.59-1.42)), ni la différence d'âge entre le cas index et les cas secondaires n'ont un impact sur la létalité de la rougeole des cas secondaires. Il en est de même du lieu d'infection du cas index (RR (hors zone/dans la zone) = 1.11 (0.55-2.24)) et du nombre de cas index simultanés dans la même concession (RR (1 cas index/+1 cas index) = 1.26 (0.62-2.57)). En revanche, les cas index vaccinés sont associés à une plus faible létalité des cas secondaires qui en dépendent que les cas index non vaccinés (RR = 0.30 (0.04-2.09)). Par contre, les cas index décédés dans les 42 jours sont associés à une plus forte létalité des cas secondaires qui en dépendent que les cas index qui survivent au delà de 42 jours (RR = 1.44 (0.73-2.81)). Cependant, les cas index vaccinés ou

décédés dans les 42 jours après leur rougeole sont si peu nombreux que les différences observées ne sont pas statistiquement significatives.

Si on prend en considération les signes physiques broncho-pulmonaires notés pendant la période 1987-1990, on constate que la sévérité du cas contaminant a un net impact sur celle des cas secondaires (tableau 4). Le risque pour un cas secondaire de présenter des signes physiques broncho-pulmonaires quand il est infecté par un autre cas qui en présente est de 1.74 (1.16-2.60), $p = 0.012$ par rapport au risque encouru par les cas secondaires infectés par un cas ne présentant pas de signes physiques broncho-pulmonaires. Le risque est plus prononcé si on ne prend en considération que les signes physiques sévères (râles crépitants disséminés dans les deux champs pulmonaires) (RR = 3.87 (1.24-12.05)).

Tableau 4 : Pourcentage de cas secondaires présentant des complications respiratoires au cours de la deuxième semaine de rougeole selon qu'ils soient infectés ou pas par un cas présentant une complication respiratoire. Niakhar 1987-1990.

| âge (ans) | cas infectants sans complications respiratoires | cas infectants avec complications respiratoires |
|-----------|---|---|
| 0 | 25% (4(1)/16)* | 20% (1/5) |
| 1-2 | 53% (17(5)/32) | 60% (3(1)/5) |
| 3-4 | 30% (7(1)/23) | 33% (2/6) |
| 5-9 | 18% (12(1)/68) | 34% (15(5)/44) |
| 10+ | 16% (7/43) | 43% (10(3)/23) |
| total | 26% (47/182) | 37% (31/83) |

* () nombre de cas avec des complications respiratoires sévères.

Les cas secondaires avec antécédents de vaccination contre la rougeole sont exclus de cette analyse.

1.2.4 Impact du traitement de routine

Bien que notre étude ne soit pas randomisée, nous avons étudié si les enfants de moins de 3 ans vus au cours de la première semaine après le début de leur rougeole développent une maladie moins sévère au courant de la deuxième semaine que les enfants du même groupe d'âge vus pour la première fois au cours de la deuxième semaine. La fréquence des symptômes respiratoires,

standardisés selon l'âge et l'exposition, est plus importante chez les enfants vus pour la première fois au cours de la deuxième semaine de leur maladie (RR = 2.63 (1.13-6.14)). Cependant, la même tendance est trouvée pour les enfants âgés de plus de 3 ans (RR = 2.37 (1.33-4.24)) selon qu'ils aient été vus ou pas au cours de la première semaine. Ces enfants de plus de trois ne reçoivent pas d'antibioprophylaxie systématique et n'ont été traités qu'en cas de complications.

1.2.5 Les changements épidémiologiques

Ces changements sont nombreux si on compare les deux périodes de suivi. La moyenne d'âge à la survenue de la rougeole est passée de 4.1 ans pendant la période 1983-1986 à 7.2 pendant la période 1987-1990 ($p < 0.0001$, test de Mann Whitney). Cette tendance est la même en fonction du sexe : 4.2 ans pour les garçons et 4.0 ans pour les filles pendant la première période, et 7.2 ans pour les garçons et 7.4 ans pour les filles pendant la deuxième période. Il y a plus d'enfants vaccinés pendant la deuxième période que pendant la première, surtout parmi les enfants de moins de 3 ans (RR = 5.16 (1.77-15.01)). La proportion d'enfants vaccinés qui ont développé la rougeole augmente avec l'intensité de l'exposition. En effet, cette proportion tend à être plus importante pour les cas secondaires infectés dans la case que pour les cas infectés dans la concession ou dans la cuisine (RR = 1.51 (0.92-2.47)).

Il n'y a pas de réduction de la proportion de cas secondaires par rapport à l'ensemble des cas au cours de la deuxième période par rapport à la première (RR = 0.98 (0.91-1.07)). Cependant, il y a significativement plus de cas secondaires infectés dans les cases pendant la période 1987-1990 (RR = 1.37 (1.11-1.69), $p = 0.005$).

1.2.6 Analyse du déclin de la létalité

Puisque le déclin de la létalité de la rougeole est surtout survenu parmi les cas secondaires, nous avons fait une analyse séparée n'incluant que les cas secondaires pour mieux étudier l'influence de certains paramètres épidémiologiques sur la baisse observée. L'information sur la saison de l'infection morbilleuse, l'âge, l'état vaccinal, l'intensité de l'exposition, les

générations de cas dans la concession, le décès ou non dans les 42 jours du cas index dans la concession, le nombre simultanément de cas index dans la concession, l'état vaccinal du cas index est disponible pour 908 cas au cours de la première période et 353 cas au cours de la deuxième. Même si plusieurs de ces paramètres diffèrent selon la période, seul l'âge a une influence sur le déclin de la létalité. En effet, si on standardise les données sur l'âge, le risque relatif de décès aigu (2^{ème} période / 1^{ère} période) passe de 0.24 à 0.39. Ce qui correspond à l'explication de 20% (15/76) du changement de la létalité de la maladie morbilleuse (risque attribuable au changement de la structure par âge). Les 80% restants doivent être attribués à d'autres facteurs.

1.2.7 Les autres changements survenus entre les deux périodes étudiées

Nous n'avons malheureusement pas de données nutritionnelles collectées de façon similaire au cours des deux périodes de suivi. Cependant, des enquêtes nutritionnelles menées au sein de la population générale âgée de 2 à 4 ans pour des raisons indépendantes de la rougeole ont montré que les moyennes de poids/âge z-score et taille/âge z-score n'ont pas changé entre les deux périodes qui nous intéressent. Leurs valeurs sont respectivement de -1.23 et -1.52 (Garenne & Al., 1987) en 1984-1985 et -1.31 et -1.67 en 1990 (Aaby & Al., 1993b).

L'étude de la mortalité non attribuable à la rougeole montre aussi un déclin important entre les deux périodes de suivi. En effet, le ratio de mortalité non attribuable à la rougeole entre les deux périodes est de 0.60 (0.53-0.67) chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans et de 0.59 (0.43-0.80) chez les enfants âgés de 5 à 14 ans.

1.3 Discussion

La comparaison des deux périodes de suivi montre que la létalité de la rougeole est divisée par 4. Les méthodes d'investigation épidémiologique sont différentes pour les deux périodes étudiées. Cependant, des études conduites au Sénégal montrent que le diagnostic maternel de rougeole est très fiable et qu'il y a très peu de risque d'omissions de report des cas par les mères sénégalaises (Rey &

Al., 1969). Les différences de collecte d'information entre les deux périodes de suivi ne peuvent donc pas affecter fondamentalement les comparaisons des données.

La baisse de la létalité de la rougeole semble avoir commencé en 1985-1986. Elle est particulièrement prononcée au cours de la période inter épidémique suivant la phase d'accélération du Programme Elargi de Vaccination (PEV) national au Sénégal (figure 1).

Plusieurs études ont montré que la létalité de la rougeole est corrélée avec l'âge, le statut nutritionnel, les complications pendant la maladie, les soins médicaux dispensés (Foster, 1984), l'état vaccinal (Aaby & Al., 1986b) et le type d'exposition (Aaby, 1991) des cas. Une étude fondée sur des données historiques a prouvé aussi que la sévérité de la rougeole est liée à la sévérité du cas infectant (Aaby, 1992b). Nous avons, dans ce travail, étudié si les changements intervenus sur ces facteurs entre les deux périodes de suivi peuvent expliquer la différence de létalité observée. L'âge au moment de la rougeole a beaucoup augmenté pendant la deuxième période. En effet, il est passé de 4 ans en moyenne à 7 ans. Cependant, le changement de la structure par âge des cas de rougeole ne compte que pour 20% dans le déclin de la létalité de la rougeole. Des enquêtes nutritionnelles réalisées dans la zone permettent de dire qu'il n'y a pas eu d'amélioration de l'état nutritionnel des enfants. D'autre part, nous n'avons pas d'information pouvant établir de manière formelle qu'il y a eu des changements sur les types de complications entre les deux périodes. Cependant, même si le traitement des cas n'a pas été effectué d'une manière non randomisée, nos données suggèrent que le traitement précoce des cas de rougeole permet de réduire la fréquence des complications et probablement la mortalité.

Dans notre étude, il y a eu très peu de cas vaccinés. Cependant, étant donné que la rougeole est moins sévère chez les vaccinés et que la fréquence des cas vaccinés est plus importante au cours de la deuxième période, cela pourrait expliquer une partie de la baisse de la létalité. L'intensité de l'exposition à la rougeole est identifiée dans notre étude comme un facteur de risque de décès à court terme. Donc, une proportion moins importante de cas secondaires pourrait aussi expliquer une partie de la baisse de létalité. Or, même si le nombre de générations de cas est moins important au cours de la deuxième période, la proportion totale de cas secondaires n'est pas différente de celle observée

pendant la première période. Donc, l'exposition ne joue pas de rôle dans la baisse de la létalité observée dans notre étude.

Des publications récentes ont montré que la sévérité de la rougeole du cas contaminant est transmissible aux cas contaminés. En d'autres termes, un cas contaminant sévère transmet une rougeole sévère et un cas moins sévère une maladie moins sévère (Aaby, 1992b, 1991). Cette tendance est retrouvée au cours de la deuxième période de notre étude. En effet, les cas vaccinés génèrent des cas secondaires peu sévères et les cas index sans complications respiratoires conduisent à des cas secondaires avec moins de complications respiratoires. Cependant, cette observation ne peut pas être étudiée au cours de la première période puisqu'il n'y a pas eu de suivi médical pendant cette période. Mais cela pourrait contribuer à expliquer une baisse de la létalité de la rougeole si les rougeoles contractées en dehors de la zone sont moins sévères que celles contractées à l'intérieur et si les cas vaccinés sont moins sévères que les cas non vaccinés. Dans ce contexte, il est important de signaler que les plus faibles taux de létalité de la rougeole dans la zone ont été notés au cours de la période inter-épidémique qui a suivi la phase d'accélération du PEV national. Pendant cette période, la plupart des cas ont été contaminés en dehors de la zone et probablement par des cas vaccinés. Cette tendance observée à Niakhar concorde avec les observations du début du siècle qui montraient que la létalité de la rougeole était plus importante dans les situations où il y a une transmission rapide de la maladie et en cas de grosse épidémie (Picken, 1921).

L'analyse de la mortalité non attribuable à la rougeole a montré un déclin important de cette mortalité entre les deux périodes de suivi. Il est donc possible que les enfants de la deuxième période soient dans leur ensemble en meilleure santé que ceux de la première et aient ainsi moins tendance à développer des rougeoles sévères pouvant entraîner la mort.

Notons aussi que la mortalité à moyen terme diminue dans le même sens que la létalité à court terme de la rougeole au cours des deux périodes de suivi. Cela veut dire que le traitement ou toute autre action réduisant la sévérité de la rougeole ne sauve pas seulement l'enfant dans la phase aiguë de sa maladie mais aussi dans l'année qui suit. Il apparaît ainsi que l'un des déterminants de la mortalité à moyen terme est la sévérité de l'infection initiale. Cette hypothèse corrobore les observations d'une autre étude conduite dans la même zone et qui

montrent que les cas secondaires ont un plus fort risque de mortalité à moyen terme que les cas index (Garenne & Al., 1990).

Les études épidémiologiques sur la rougeole avaient tendance à expliquer la sévérité de cette maladie en fonction des caractéristiques propres aux individus infectés et des traitements reçus. Notre étude, de même que d'autres déjà publiées (Aaby, 1992b, 1991), montrent que la dynamique de la transmission joue aussi un rôle dans la sévérité de la maladie morbilleuse. Puisqu'il semble difficile d'envisager très rapidement une grande amélioration en matière de prestations de soins à grande échelle dans les Pays en Développement, il serait certainement très profitable de transformer les modalités de transmission de la rougeole par les seuls moyens d'un programme de vaccination bien conduit puisque dans notre étude, on observe une importante corrélation dans le temps entre le programme national de vaccination et la réduction de la létalité de la rougeole. Malheureusement, il y a eu une rupture dans le suivi des campagnes de vaccination de masse deux à trois ans plus tard.

2 ETAT IMMUNITAIRE ET PROTECTION CLINIQUE CONTRE LA ROUGEOLE

La politique de vaccination contre la rougeole dans les Pays en Développement se base sur des études de séroconversion. En effet, en connaissant l'incidence spécifique de la rougeole par tranches d'âge en milieu rural kenyan et en partant de l'hypothèse que séroconversion implique protection et absence de séroconversion signifie susceptibilité, il a été possible de faire des projections pour déterminer le nombre de cas de rougeole évitables par la vaccination à différents âges de la vie. L'âge optimal pour la vaccination contre la rougeole a été déterminé à partir de ces projections (EPI, 1982). Cependant, ces dernières n'ont jamais été documentées par des études de protection et récemment, on a rapporté aux Etats-Unis que les jeunes adultes avec de faibles taux d'anticorps contre la rougeole ($< 200 \text{ mUI}/\mu\text{l}$) ne sont pas protégés contre la maladie morbilleuse (Chen & Al., 1986). En raison de l'importance de l'impact des hypothèses de base de ces projections sur la politique de vaccination, nous avons essayé de les vérifier.

Au cours de l'étude sur les vaccinations à haut titre contre la rougeole à Niakhar (Samb et Al., 1993), nous avons recueilli des échantillons sanguins au moment de l'exposition chez tous les enfants vivant dans la même concession qu'un cas de rougeole après consentement des parents ou tuteurs. Ces prélèvements ont été faits dans les concessions de la façon la plus précoce, dès la notification du ou des cas. Il a donc été possible d'étudier la susceptibilité à la rougeole des enfants séronégatifs de même que la protection des enfants séropositifs lors de l'exposition à la maladie morbilleuse.

Les études d'efficacité vaccinale conduites dans les Pays en Développement se basent sur des informations sur les vaccinations recueillies à partir des cartes de vaccination ou après interrogatoire de la mère (Aaby & Al., 1990b ; Hull & Al., 1983). Dans notre étude, il a été possible de calculer l'efficacité vaccinale en fonction du statut immunologique des enfants.

2.1 Méthode

2.1.1 *Les prélèvements sanguins et les techniques de laboratoire*

Au cours des investigations épidémiologiques de la rougeole dans les concessions de la zone d'étude par le médecin du projet, des prélèvements sanguins sont effectués. Ces prélèvements sont faits aussi bien pour les cas de rougeole que pour les contacts non infectés âgés de moins de 15 ans. Deux échantillons sanguins sont prélevés pour les cas et un seul pour les contacts non infectés.

Le premier échantillon de sang est prélevé lors de la première visite de la concession par le médecin, ce qui correspond en général à la date de diagnostic clinique du premier cas dans la concession. Il est arrivé que le dépistage soit tardif donc que le premier prélèvement soit différé dans le temps. Ces dépistages tardifs sont très souvent liés à des raisons socio-culturelles. En effet, une concession abritant le cas index de rougeole dans un village est tenue pour responsable de tous les décès d'enfants survenant au cours de l'épidémie. Les premiers cas de rougeole ont donc tendance à être cachés par les membres de la famille.

Pour l'analyse du titre d'anticorps protecteurs contre la rougeole, nous nous sommes limités aux résultats des analyses effectuées sur les sérums prélevés dans les 10 jours après l'exposition à la rougeole dans les concessions. Nous avons exclu de cette analyse tous les sérums des cas index puisqu'on ne connaît pas leur date d'exposition. En effet, les cas index dans les concessions contractent en général leur rougeole de deux façons. La première possibilité est qu'ils contractent la maladie en dehors de la zone, dans une des grandes villes du Sénégal, Dakar très souvent. Dans ce cas, pour la plupart, il s'agit en réalité de cas secondaires dans les concessions où ils vivaient dans ces grandes villes ; la seule manière de déterminer alors leur date d'exposition est d'aller sur place pour y retracer l'histoire de l'épidémie ; ce qui n'a pas été envisagé dans le cadre de notre étude. La deuxième manière de contracter la rougeole pour les cas index est le ou les contacts dans le village avec d'autres cas de rougeole venant d'autres concessions en cas d'épidémie. Mais, là aussi, il est difficile de savoir depuis combien de temps ces cas index sont exposés à la rougeole en dehors de leurs concessions. Cependant cette dernière catégorie de cas index constitue le vrai groupe des cas index. En effet, l'importance de la notion de cas

index réside dans le fait que c'est au cours d'un contact bref avec un cas de rougeole que la maladie a été contractée. Ce bref contact est à opposer au contact plus prolongé auquel sont soumis les cas secondaires dans les concessions.

La date d'exposition que nous avons retenue pour les cas secondaires dans les concessions est la date de début des symptômes du premier cas dans la concession si ce dernier est un résident ou sa date d'arrivée dans la concession s'il s'agit d'un visiteur ou d'un résident qui est revenu d'un voyage avec sa rougeole.

Nous avons aussi éliminé de l'étude du taux d'anticorps protecteurs contre la rougeole, tous les enfants pour lesquels il existe des antécédents de rougeole clinique connus. Enfin, nous avons écarté de l'analyse les enfants âgés de moins de 12 mois pour éviter les confusions que pourrait entraîner la présence d'anticorps maternels.

Un deuxième prélèvement n'a été fait que pour les cas de rougeole clinique entre 4 et 5 semaines après le début des symptômes.

Le dosage des anticorps contre la rougeole s'est fait suivant deux méthodes différentes : le test d'inhibition de l'hémagglutination et le test de séroneutralisation sur plaque.

La sensibilité du test d'inhibition de l'hémagglutination est de 62.5 ml/ μ l et la dilution de départ est de 1:2. La valeur du titre d'anticorps d'un échantillon sanguin est celle qui correspond à la dernière dilution positive. Le maximum de dilution effectué est 14, ce qui correspond à une dilution à 1/16384 (Aaby, 1988).

Les anticorps neutralisants contre la rougeole sont mesurés par le test de séroneutralisation sur plaque (Albrecht & Al., 1981). Pour ce faire, nous avons utilisé un inoculum constitué de 30-40 PFU (plaque forming units) de la souche Edmonston légèrement atténuée (courtoisie du Pr. Albrecht, Centers For Disease Control, Atlanta). La sensibilité du test est de 4 milli-unités internationales (mUI). Puisque la dilution de départ est de 1:10, le titre minimal décelable est de 40 mUI.

Le travail de laboratoire a été fait au Medical Research Council en Gambie.

2.1.2 Définitions de la rougeole et de la séroconversion

La rougeole a été retenue sur des bases clinico-épidémiologiques. En effet, nous avons classé comme cas de rougeole toute éruption ou desquamation morbilliformes vues par le médecin du projet dans un contexte d'épidémie.

Tous les cas suspects ont été suivis par le médecin dans leur concession au moins 2 fois par semaine jusqu'à 30 jours au moins après le début des symptômes. Les résultats de chaque examen sont consignés sur une fiche dite fiche clinique (annexe 27). Ce suivi clinique bi-hebdomadaire a permis de suivre l'évolution des principaux symptômes rencontrés dans la rougeole au cours du premier mois de la maladie (Samb, 1990).

La séroconversion a été étudiée dans notre travail pour tous les enfants chez qui il a été possible d'avoir un premier prélèvement sanguin juste avant ou dans les 3 jours après le début de la rougeole et un deuxième prélèvement sanguin entre le 17ème et le 57ème jour après le début des symptômes. Une multiplication par quatre du titre d'anticorps a été définie comme preuve d'une infection aiguë par le virus morbilleux.

2.1.3 Documentation du statut vaccinal contre la rougeole

Des campagnes de vaccination contre la rougeole ont eu lieu dans la zone de 1978 à 1982 et en 1986-87 lors de la phase d'accélération du Programme Élargi de Vaccination national. À partir de 1987, les vaccinations ont été faites dans le cadre de l'étude de l'immunogénicité, de la tolérance et de l'efficacité des vaccins à haut titre contre la rougeole. L'information sur les vaccins administrés au cours de cette étude est bien documentée. En effet, elle est consignée aussi bien sur les cartes de vaccination des enfants (annexe 28) gardées par les mères que sur les cahiers des dispensaires et les cahiers de l'équipe de recherche qui a procédé à l'administration des vaccins.

Depuis février 1987, la documentation des vaccins contre la rougeole administrés en dehors des séances de vaccination organisées par l'équipe de recherche est assurée par les enquêteurs lors de leurs passages hebdomadaires

dans les concessions et par le médecin lors de ses investigations épidémiologiques dans les concessions où il y a des cas de rougeole. Avant cette date, l'information sur les vaccinations était obtenue à l'occasion des recensements. Lors de ceux ci, la vaccination était retenue sur présentation de la carte de vaccination dans les concessions et/ou sur la base des notifications dans les registres des dispensaires où sont vaccinés les enfants. Dans notre étude, avec les résultats sérologiques disponibles chez les enfants qui ont fait l'objet d'un prélèvement sanguin dans les 10 jours après l'exposition à la rougeole, nous pouvons valider l'information recueillie sur les vaccinations dans les conditions de terrain. En effet, au delà de 12 mois, on peut considérer que les enfants non vaccinés et non exposés à la rougeole n'ont plus d'anticorps contre la rougeole comme le montrent plusieurs études (Krugman & Al, 1965 ; Ministry of Health of Kenya, 1977).

Vu les conditions de recueil de l'information sur les vaccinations avant et après le début de l'étude sur les vaccins à haut titre, il semble probable qu'il y a eu plus d'omissions de report de vaccinations parmi les enfants nés avant février 1987 que parmi ceux nés après. C'est pourquoi, nous avons standardisé les calculs selon la date de naissance.

Les enfants qui ont été vaccinés avant l'âge de 6 mois avec le vaccin Schwarz standard sont considérés comme non vaccinés dans notre analyse. Il en est de même des enfants qui ont développé la rougeole dans un délai de 14 jours après leur date de vaccination.

2.1.4 Les statistiques

L'efficacité vaccinale (EV) contre la rougeole a été calculée en comparant les taux d'attaque secondaire (TAS) pour les vaccinés et les non vaccinés : $EV (\%) = (1 - RR (TAS \text{ chez les vaccinés} / TAS \text{ chez les non vaccinés})) * 100$. Les risques relatifs et leurs intervalles de confiance ont été calculés en utilisant le logiciel EPI INFO (version 5.0).

2.2 Résultats

2.2.1 Nombre d'enfants exposés et nombre de cas de rougeole

Parmi les 1218 résidents de la zone qui ont été exposés à la rougeole dans les concessions, 1013 n'ont pas d'antécédents de rougeole. Parmi ces 1013, 760 (75%) ont été prélevés au moment de l'exposition. 590 (78%) des prélèvements ont été effectués dans un délai de 10 jours après l'exposition. 39% de l'ensemble des enfants prélevés (298/760) ont une histoire de vaccination contre la rougeole. La même proportion d'enfants vaccinés (42% (246/590)) est retrouvée parmi les enfants prélevés dans les 10 jours après exposition. Dans les 10 premiers jours après exposition, il n'y a pas de différence entre les niveaux d'anticorps antimorbilleux dosés par la méthode d'hémagglutination ou par la méthode de séroneutralisation sur plaque.

Les principales analyses de cette étude concernent les enfants qui ont été prélevés dans les 10 jours après exposition et qui sont âgés de plus de 12 mois (365 jours) au moment du prélèvement sanguin. 195 de ces enfants ont contracté la rougeole après exposition et ont eu leur prélèvement sanguin effectué en moyenne 8 jours avant le début de symptômes. Chez 138 d'entre eux, il a été possible d'avoir un prélèvement sanguin après la deuxième semaine de la maladie (entre 17 et 57 jours après le début des symptômes). Parmi ces 138 enfants, 135 (98%) ont eu leur titre d'anticorps multiplié par au moins 4 entre les deux prélèvements sanguins. Pour les 3 enfants restants, l'un était séronégatif aux deux prélèvements et les deux autres ont eu des titres d'anticorps qui ont baissé, passant respectivement de 7 et 8 (\log_2) à 6 (\log_2). Selon qu'on considère comme erreur de diagnostic seulement le cas séronégatif ou aussi les deux autres cas pour lesquels le titre d'anticorps a baissé, la valeur prédictive positive du diagnostic clinique varie de 98 à 99%.

2.2.2 Séropositivité parmi les vaccinés et les non vaccinés

Parmi les enfants avec une histoire de vaccination antimorbilleuse, 87% (199/229) ont des anticorps antimorbilleux décelables. Si on limite l'analyse aux enfants qui ont reçu le vaccin Schwarz standard (tableau 5), on note une tendance à des titres plus bas ($p = 0.044$) et à une augmentation significative de la proportion de séronégatifs ($p = 0.0009$) lorsque le délai entre la

vaccination et le prélèvement croît. Les mêmes tendances sont observées si on analyse la proportion d'enfants séronégatifs par la méthode de séroneutralisation par plaques en fonction du délai entre la vaccination et le prélèvement ($p = 0.004$).

Tableau 5 : Titres moyens (\log_2) d'anticorps contre la rougeole (inhibition d'hémagglutination) en fonction de l'âge chez les enfants vaccinés avec le Schwarz standard et exposés à la rougeole dans les concessions. Niakhar, 1987-1990.

| délai entre vaccination et prélèv. | titre moyen d'anticorps | % d'enfants avec des anticorps |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| 1-2 ans | 6.5 (2.3) | 96% (50/52) |
| 3-5 ans | 5.9 (2.8) | 89% (95/107) |
| 5 ans et plus | 4.6 (4.3) | 68% (13/20) |

Parmi les enfants non vaccinés, 32% (102/314) ont des anticorps décelables par la méthode d'inhibition de l'hémagglutination. La proportion d'enfants séropositifs (inhibition de l'hémagglutination) est plus importante parmi les enfants non vaccinés nés avant février 1987 (100/292) que parmi ceux nés après (2/22) ($p = 0.015$). De même le titre moyen d'anticorps est fonction de la période de naissance (2.3 avant 1987 versus 0.4 après) ($p = 0.013$, test de Mann-Whitney).

Il n'est pas observé de différence de titre moyen d'anticorps (inhibition de l'hémagglutination) entre les enfants séropositifs vaccinés (6000 mUI/ μ l) et les séropositifs non vaccinés (6000 mUI/ μ l). Cependant, par la méthode plus sensible de séroneutralisation sur plaque, les séropositifs non vaccinés ont un titre médian d'anticorps (354 mUI (25-75% percentile : 180-1022)) significativement moins important que les séropositifs vaccinés (612 mUI (25-75% percentile : 300-1176)) ($p = 0.005$).

2.2.3 Taux d'attaque secondaire en fonction du statut immunitaire

Le taux d'attaque secondaire est fonction de l'intensité de l'exposition (tableau 6). En effet, il est plus élevé quand l'exposition se fait dans la case ou la cuisine que quand elle se fait dans la concession ($p = 0.005$). Cependant, il n'y a pas

de différence de taux d'attaque entre les enfants exposés en concession et les enfants exposés dans la concession en part. Aucune différence de taux d'attaque n'a été trouvée par le sexe.

délai entre

des

i

Tableau 6 : Taux d'attaque secondaire et vaccinal, du statut immunitaire (inhibition) et de l'intensité de l'exposition à la rougeole, Niakhar, 1987-1990.

| type d'exposition | vaccinés | | non vaccinés | |
|-------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | séronégatifs | séropositifs | séronégatifs | séropositifs |
| concession | 25% (2/8) | 0% (0/50) | 64% (29/45) | 11% (2/19) |
| cuisine | 80% (4/5) | 2% (1/42) | 84% (48/57) | 19% (5/27) |
| case | 29% (5/17) | 1% (1/107) | 86% (95/110) | 5% (3/56) |
| total | 37% (11/30) | 1% (2/199) | 81% (172/212) | 10% (10/102) |

En prenant en considération l'intensité de l'exposition sans tenir compte du statut immunitaire des enfants, l'efficacité vaccinale contre la rougeole est de 90% (83-94) si on compare le taux d'attaque chez les enfants qui ont reçu un vaccin contre la rougeole à celui trouvé chez les enfants sans histoire de vaccination ni histoire de rougeole. Si la comparaison est faite avec les enfants non vaccinés qui sont séronégatifs, l'efficacité vaccinale devient égale à 93% (88-96).

Si on limite la comparaison des taux d'attaque aux enfants séronégatifs, on note que les enfants vaccinés et séronégatifs ont une certaine protection contre la rougeole (efficacité vaccinale = 54% (26-71)).

Les taux d'attaque parmi les enfants séropositifs vaccinés et non vaccinés sont bas mais non négligeables (tableau 6). Le taux d'attaque est significativement plus élevé chez les séropositifs non vaccinés que chez les séropositifs vaccinés IRR = 10.0 (5.9-16.7). Tous les enfants séropositifs qui ont développé la rougeole plus tard ont été prélevés dans les 0 à 28 jours avant qu'ils ne commencent leur rougeole (annexe 2).

2.2.4 Titre d'anticorps contre la rougeole en fonction du délai entre l'exposition et le prélèvement

Pour étudier si un éventuel effet-rappel chez les enfants vaccinés qui ont des anticorps, nous avons analysé les titres moyens d'anticorps en fonction du délai entre l'exposition et le prélèvement sanguin pour les enfants qui ont reçu le vaccin SW-std et qui n'ont pas développé plus tard la rougeole. Il a été trouvé une tendance à un titre moyen plus élevé chez les enfants qui ont été testés 3 semaines après exposition à la rougeole. Cependant, la différence trouvée n'est pas statistiquement significative (tableau 7).

Tableau 7 : Titres moyens (\log_2) d'anticorps contre la rougeole (inhibition de l'hémagglutination) parmi les enfants vaccinés et exposés à la rougeole dans les concessions en fonction du délai entre l'exposition et le prélèvement. Niakhar, 1987-1990.

| délai (exposition-prélèvement) | titre moyen d'anticorps | % d'enfants avec des anticorps |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| 0-10 jours | 6.0 (2.8) | 92% (197/216) |
| 11-20 jours | 6.0 (2.2) | 100% (36/36) |
| 21 jours + | 7.7 (2.4) | 100% (10/10) |

2.2.5 Titres protecteurs d'anticorps contre la rougeole

Puisque la protection clinique contre la rougeole retrouvée chez les enfants vaccinés et séronégatifs peut être liée à la présence d'anticorps non décelables par le test d'inhibition de l'hémagglutination, nous avons réanalysé tous les sérums prélevés dans les 10 jours après exposition par le test de séroneutralisation sur plaque. Les deux tests ont été trouvés fortement corrélés (coefficient de corrélation = 0.64 (0.58-0.69)). Comme le montre le tableau 8, les enfants vaccinés et séronégatifs au test de séroneutralisation sur plaque ont une meilleure protection que les enfants séronégatifs non vaccinés (efficacité vaccinale = 55% (27-72)). Il est aussi trouvé que les taux d'attaque sont significativement plus élevés parmi les enfants séropositifs non vaccinés que parmi les enfants séropositifs vaccinés (RR = 25.0 (4.3-100.0)).

Tableau 8 : Taux d'attaque secondaire en fonction de l'état vaccinal, du statut immunitaire (séroneutralisation sur plaque) et de l'intensité de l'exposition à la rougeole. Niakhar, 1987-1990.

| type d'exposition | vaccinés | | non vaccinés | |
|-------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | séronégatifs | séropositifs | séronégatifs | séropositifs |
| concession | 29% (2/7) | 0% (0/48) | 64% (30/47) | 12% (2/17) |
| cuisine | 67% (4/6) | 3% (1/37) | 85% (40/47) | 31% (9/29) |
| case | 29% (5/17) | 0% (0/100) | 87% (76/87) | 16% (9/56) |
| total | 37% (11/30) | 1% (1/185) | 81% (146/181) | 20% (20/102) |

Sur le tableau 9, nous avons présenté les taux d'attaque secondaire en fonction du titre d'anticorps mesurés selon les deux techniques d'analyse biologique. Pour les faibles titres, le test de séroneutralisation sur plaques détecte mieux les séropositifs. Les taux d'attaque sont élevés chez les enfants qui ont des titres d'anticorps inférieurs ou égaux à 250 mUI/ μ l. Pour les enfants qui ont des titres élevés d'anticorps, il n'y a pas de différences de protection en fonction du test utilisé.

Tableau 9 : Taux d'attaque secondaire parmi les enfants exposés à la rougeole dans les concessions en fonction du titre d'anticorps antimorbilleux (en mUI/ μ l) et du test (enfants prélevés dans les 10 jours après exposition). Niakhar, 1987-1990.

| titre | hémagglutination | séroneutralisation |
|-----------------------------|------------------|--------------------|
| enfants non vaccinés | | |
| 0 | 81% (172/212) | 81% (146/181) |
| 40-250 | 100% (4/4) | 40% (14/35) |
| 251-1000 | 5% (1/19) | 10% (4/41) |
| >1000 | 6% (5/79) | 8% (2/26) |
| total | 58% (182/314) | 59% (166/283) |
| enfants vaccinés | | |
| 0 | 37% (11/30) | 37% (11/30) |
| 40-250 | 0% (0/2) | 3% (1/38) |
| 251-1000 | 3% (1/34) | 0% (0/91) |
| >1000 | 1% (1/162) | 0% (0/56) |
| total | 6% (13/216) | 6% (12/215) |
| tous les enfants | | |
| 0 | 76% (183/242) | 74% (157/211) |
| 40-250 | 67% (4/6) | 21% (15/73) |
| 251-1000 | 4% (2/53) | 3% (4/132) |
| >1000 | 2% (6/242) | 2% (2/82) |
| total | 36% (195/543) | 36% (178/498) |

2.3 Discussion

La grande majorité des études d'efficacité vaccinale contre la rougeole dans les Pays en Développement sont fondées sur l'interrogatoire des parents (Aaby & Al., 1990b ; Hull & Al, 1983) pour le diagnostic de rougeole. Très peu d'études de population sont basées sur un diagnostic médical (Aaby & Al., 1988). Cependant, la qualité de ces diagnostics a rarement été testée (Rey & Al., 1969). Dans cette étude, pour un tiers des cas de rougeole, il a été possible d'avoir deux échantillons de sang, l'un avant et l'autre après la rougeole. Avec le suivi bi-hebdomadaire des cas de rougeole, la valeur prédictive positive du diagnostic médical est de 98% au moins. Les enfants qui n'ont pas présenté d'éruption ou de desquamation n'ont pas été prélevés deux fois. Il n'est donc pas possible de savoir s'il y eu des faux négatifs dans le dépistage médical des cas de rougeole.

Une source d'incertitude pour la plupart des études d'efficacité vaccinale est l'information sur les "susceptibles". Notre étude montre qu'une grande proportion des enfants considérés comme non vaccinés ont en fait des anticorps antimorbilleux. Si les comparaisons sont faites avec le groupe des enfants non vaccinés et séronégatifs, l'efficacité vaccinale passe de 90% (83-94) à 93% (88-96). Les enfants "non vaccinés" et séropositifs peuvent être des enfants en réalité vaccinés mais pour lesquels il n'existe pas de documentation de l'état vaccinal, notamment les enfants confiés dont on connaît en général mal les antécédents de rougeole ou de vaccination contre la rougeole.

Nos premiers calculs d'efficacité vaccinale chez les enfants qui ont reçu les vaccins à haut titre contre la rougeole montraient que les enfants vaccinés et séronégatifs avaient une certaine protection contre la rougeole (Samb et Al., 1993) (annexe 32). Cette tendance a été fortement confirmée dans cette étude. La réanalyse des sérums par le test de séroneutralisation sur plaque ne change pas cette conclusion. Les enfants vaccinés contre la rougeole et séronégatifs sont mieux protégés contre la maladie morbilleuse que les non vaccinés séronégatifs. Probablement, un certain nombre d'enfants vaccinés et séronégatifs ont une immunité à médiation cellulaire suffisante pour les protéger contre la rougeole.

Même si le test de séroneutralisation sur plaques nous est apparu comme pouvant mieux détecter les faibles titres d'anticorps antimorbilleux, il n'a pas été

trouvé de différence de protection en relation avec le test biologique utilisé. Les enfants présentant des titres d'anticorps inférieurs à 250 mUI/ μ l au test de l'inhibition de l'hémagglutination ne sont pas protégés contre la rougeole alors que ceux qui ont des titres d'anticorps inférieurs à 250 mUI/ μ l au test de séroneutralisation sur plaque ont une certaine protection. Pour les enfants qui ont des titres supérieurs à 250 mUI/ μ l, les taux d'attaque sont identiques quel que soit le test. Quelle que soit la méthode de diagnostic biologique, on observe les mêmes proportions de séronégatifs qui n'ont pas contracté la rougeole ainsi que des proportions semblables de séropositifs qui n'ont pas développé la rougeole (tableaux 6 et 8). Donc, l'utilisation d'un test plutôt qu'un autre ne semble pas améliorer la capacité du test à prédire la susceptibilité à la rougeole en cas de réaction négative ou la protection contre la maladie morbilleuse en cas de réaction positive.

Il a été surprenant de constater un nombre relativement important de séronégatifs exposés dans les cases ou les cuisines, qui n'ont pas secondairement contracté la rougeole. Puisqu'un deuxième prélèvement sanguin n'a pas été effectué pour ces enfants, il est impossible de savoir si certains de ces enfants n'ont pas fait une rougeole subclinique. Cependant, même s'ils sont enregistrés comme résidents dans la concession au moment de l'épidémie, il est sûr que certains enfants ne dormaient pas dans les mêmes cases que les cas de rougeole soit parce qu'ils dormaient avec le troupeau soit parce qu'ils dormaient dans la concession mais dans d'autres cases. Plus surprenant encore est le fait que la presque totalité des cas de rougeole chez les séropositifs est retrouvée parmi les enfants non vaccinés. Quelques uns de ces cas de rougeole peuvent être des erreurs de diagnostic, mais, cela ne doit pas expliquer l'ensemble des cas de rougeole chez les séropositifs. Puisque peu de ces cas ont été trouvés parmi les enfants qui ont une histoire de vaccination bien documentée, il est peu vraisemblable que tous les cas chez les non vaccinés s'expliquent par une omission de déclaration de vaccination. Cette observation, de même que celle selon laquelle les séropositifs non vaccinés ont des titres d'anticorps moins importants que les séropositifs vaccinés soulèvent des interrogations quant à l'origine de ces anticorps. Si les anticorps dans le groupe des séropositifs "non vaccinés" étaient dûs à une non documentation de vaccination ou de rougeole, on devrait s'attendre au moins à un titre moyen d'anticorps égal à celui du groupe de séropositifs vaccinés. Il semble peu probable aussi que ces anticorps proviennent de rougeoles antérieures à moins que celles-ci ne soient survenues à un moment où la réponse immunitaire est modifiée par les anticorps

maternels. Une telle hypothèse avait été soulevée comme cause de réinfection par le virus morbilleux au début du siècle. Etant donné le fait que les enfants étaient tous séropositifs bien avant le début de la fièvre (annexe 2) et que la plupart des enfants sont séronégatifs jusqu'au début de l'éruption, il est peu probable aussi que les anticorps observés chez les séropositifs qui ont contracté la rougeole proviennent d'une stimulation immunitaire très précoce au cours de la rougeole. Des erreurs de laboratoire semblent aussi peu vraisemblables vu la cohérence des résultats en fonction du test utilisé (annexe 2). On pourrait donc se demander si les tests sont vraiment spécifiques pour la rougeole ou s'il n'y a pas des réactions croisées avec d'autres antigènes.

La rougeole est supposée être responsable de 1.4 millions de décès par an dans les Pays en Développement (estimations de l'année 1993). Beaucoup de ces décès surviennent parmi les enfants qui n'ont pas encore atteint l'âge optimal de la vaccination. Il apparaît donc qu'un changement de stratégie de vaccination ou de type de vaccin qui abaisserait l'âge optimal de la vaccination contribuerait beaucoup à la réduction des cas létaux. La recommandation actuelle de vaccination contre la rougeole est basée sur des études de séroconversion et d'incidence à différents âges de la rougeole au Kenya. Les hypothèses implicites qui ont soutenu la décision de la politique de vaccination sont que séroconversion égal protection, absence de séroconversion égal susceptibilité et qu'il n'y a pas de différence de sévérité entre rougeole chez les vaccinés et rougeole chez les non vaccinés. Notre étude, de même que d'autres (Aaby & Al., 1986b ; Chen & Al., 1986) montrent que ces hypothèses implicites ne sont pas vérifiées. Même si on substitue le test de séroneutralisation sur plaque au test moins sensible d'inhibition de l'hémagglutination, la séroconversion n'apparaît pas comme un bon prédicteur de la protection clinique ou de la susceptibilité (Chen & Al., 1986) à la rougeole. Bien que les études de séroconversions puissent donner des indications sur l'efficacité vaccinale, il semble plus judicieux que les politiques de vaccination qui concernent des millions d'enfants se fondent sur des études comparatives de différentes stratégies de vaccination.

B. IMPACT A LONG TERME DE LA ROUGEOLE

1 IMPACT A LONG TERME DE LA MALADIE MORBILLEUSE SUR LA MORTALITE (AVANT L'INSTAURATION D'UN PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LA MALADIE)

Des études conduites en Afrique de l'Ouest ont montré que la rougeole est associée après la phase aigüe à une forte mortalité tardive (Aaby & Al, 1984, 1989 ; Hull & Al., 1983). Le fait que la vaccination contre cette maladie évite la survenue d'un nombre de décès plus important que le nombre total de décès à court terme attribuables à la rougeole plaide en faveur de ces observations. En effet, dans la plupart des études réalisées dans les Pays en Développement, il est rapporté une réduction de la mortalité infantile après vaccination contre la rougeole qui varie entre 40 et 50% (Aaby, 1991).

Jusqu'à présent, les études faites sur la mortalité à long terme de la rougeole n'ont pas été standardisées sur les facteurs de confusion potentiels. De plus, il n'y a aucune étude qui ait analysé de manière prospective la chronologie, l'importance et les facteurs de risque de l'excès de mortalité tardive supposée liée à la survenue de la virose. Dans ce chapitre, nous analysons la survie post-morbilleuse à long terme dans la zone d'étude où la transmission de la maladie de même que sa létalité précoce ont été étudiées entre 1983 et 1986 (Aaby, 1992a ; Garenne & Al., 1990).

1.1 Méthode

1.1.1 Population étudiée et choix des témoins

L'étude sur l'épidémiologie de la rougeole qui sert de base à notre analyse (Garenne & Al., 1990) s'est déroulée pendant la période qui va de février 1983 à décembre 1986. Au cours de cette étude, une documentation complète des cas de rougeole a été faite. Un intérêt particulier a été apporté à la chronologie de la succession des cas dans la concession de même qu'à l'intensité de l'exposition à la maladie. La méthode de recueil des données est celle décrite dans le chapitre II.A.1. En résumé, tous les cas de rougeole rapportés par les parents aux enquêteurs ont été visités et investigués (pas nécessairement pendant la phase aigüe) à nouveau pour déterminer la source de contamination et le mode de transmission dans la concession (Aaby, 1992a ; Garenne & Al.,

1990). Le premier cas dans la concession est alors identifié et sa mère est interrogée afin de retrouver la source de contamination la plus probable. Pour les autres cas, une investigation est faite pour déterminer l'intensité de leur exposition à la rougeole avec comme indicateur le partage ou non de la même case et/ou de la même cuisine et/ou de la même concession avec un cas de rougeole susceptible de les contaminer. Cette étude est donc fondée, contrairement à celle présentée dans le chapitre II.B.1, seulement sur le diagnostic parental. Cependant, tous les cas de rougeole rapportés par les parents et vus dans la phase aiguë par des médecins ont été confirmés (Garenne & Al., 1990).

Dans l'analyse que nous présentons dans ce chapitre, nous n'incluons que les enfants nés après 1977 puisque l'information sur les vaccinations contre la rougeole n'a été obtenue de manière systématique que chez ce groupe d'enfants. De même, nous limitons l'analyse des décès à ceux qui sont survenus au moins 42 jours après le début de la maladie. Les décès survenant avant sont considérés comme des décès à court terme alors que nous étudions ici la mortalité à long terme. Les enfants ont donc été suivis à partir du 43^{ème} jour après la maladie jusqu'au jour du décès ou de l'émigration de la zone ou, le cas échéant, jusqu'en décembre 1986 au moment du démarrage de la phase d'accélération du Programme Elargi de Vaccination.

L'enfant le plus jeune qui a contracté la rougeole pendant la période 1983-1986 est né en mars 1986. Le groupe témoin que nous prenons donc pour étudier la mortalité à long terme après rougeole est celui constitué par les enfants nés dans la zone d'étude avant avril 1986. Les individus pour lesquels il est rapporté une histoire de rougeole dans les antécédents médicaux avant le début de la période d'observation sont éliminés de l'analyse.

1.1.2 Rappel des principaux résultats de l'investigation des épidémies de rougeole survenues dans la zone pendant la période 1983-1986

Vu l'intervalle relativement important entre les différentes épidémies dans tous les villages de la zone, l'âge moyen au moment de la rougeole est élevé : environ 4 ans. La létalité de la maladie pendant la période étudiée est aussi importante : 7% (Garenne & Al., 1990). Quant à la couverture vaccinale, elle est faible (<35%) (Garenne & Al., 1990). Il y a eu des campagnes de

vaccination de 1981 à 1983 et de 1986 à 1987 pendant la phase d'accélération du Programme Elargi de Vaccination. Pour les 1500 cas documentés, l'intensité de l'exposition a été classée pour 1310 cas (87%) (Garenne & Al., 1990). La plupart des cas pour lesquels l'intensité de l'exposition n'a pas pu être classée correspond à des enfants qui ont contracté la rougeole en dehors de la zone.

Dans l'analyse de la mortalité totale dans les différents groupes, nous comparons les cas index et l'ensemble des cas secondaires dans les concessions. Cependant, dans l'analyse des déterminants de la mortalité à long terme nous avons distingué les cas secondaires qui dorment dans la même case qu'un cas de rougeole contaminant des cas secondaires qui ne dorment pas avec un cas susceptible de les contaminer. Des études précédentes basées sur les données de Niakhar ont montré qu'il pouvait y avoir plusieurs générations de cas de rougeole dans les concessions et que plus la génération à laquelle appartient un cas dans la concession est tardive, plus la rougeole est sévère (Garenne & Al., 1990). Nous essayons de voir dans notre étude si cette observation se retrouve pour la mortalité à long terme. De même, nous étudions si le fait d'être contaminé par une personne de sexe opposé (Aaby, 1992a) est un déterminant de la mortalité à long terme.

1.1.3 Les méthodes statistiques

Notre étude compare la mortalité totale 42 jours après le début de la maladie des enfants qui ont contracté la rougeole avec celle des enfants qui n'ont ni contracté la virose ni été vaccinés. Les enfants nés après 1977 sont considérés comme le groupe contrôle jusqu'au moment où, soit ils développent la maladie, soit ils sont vaccinés. A ce moment, ils entrent dans le groupe des rougeoleux s'ils survivent 42 jours après le début de la maladie. Le suivi est tronqué en décembre 1986 puisqu'à cette date, lors de la phase d'accélération du Programme Elargi de Vaccination, beaucoup d'enfants ont été vaccinés contre la rougeole sans que l'information n'ait été obtenue par l'équipe de recherche. Dans l'analyse séparée incluant les décès à court terme, le suivi des rougeoleux a commencé au moment du rash.

Des analyses multivariées utilisant le modèle de Cox (Cox & Al., 1984) ont été faites pour standardiser les données sur différents facteurs de confusion possibles. L'âge est utilisé comme échelle temporelle dans le modèle. Les effets

sont exprimés en taux de mortalité (intervalle de confiance à 95%). La comparaison des taux de mortalité entre les enfants qui ont contracté la rougeole et leurs témoins est faite en tenant compte des facteurs connus qui peuvent affecter l'incidence de la rougeole (état vaccinal, nombre d'enfants de moins de 5 ans dans la concession) ou la mortalité infantile (âge, sexe, saison, taille de la concession, taille du village, niveau d'instruction de la mère et séparation d'avec la mère) dans la zone d'étude. Il a été recherché si certains facteurs de risque de sévérité de la rougeole (âge, intensité d'exposition, génération dans la concession, statut vaccinal et sexe du cas contaminant) étaient associés à une surmortalité tardive. Pour avoir une mesure très précise de la surmortalité, la période de suivi a été divisée en intervalles d'un an.

1.2 Résultats

1.2.1 Taux bruts de mortalité

Le nombre de décès et les personnes-années-vécues-au-risque (PAVR) chez les malades et les témoins sont notifiés dans le tableau 10. Il n'y a pas d'excès de mortalité du groupe des malades comparé au groupe témoin (ratio des taux de mortalité (RM) = 0.91 (0.67-1.24)). Les cas secondaires ont une mortalité à long terme significativement plus élevée que les cas index (RM = 4.17 (1.27-14.29), $p = 0.018$). Les cas index ont une mortalité à long terme significativement plus basse que les témoins (RM = 0.27 (0.09-0.87), $p = 0.025$) alors que les cas secondaires ont un taux de mortalité similaire à celui des témoins (RM = 1.10 (0.80-1.51)). Même si on inclut les décès à court terme, les cas secondaires n'ont pas une mortalité plus importante que les témoins (RM = 0.90 (0.50-1.63)).

Il n'y a pas de différence de mortalité à long terme en fonction du sexe chez les cas secondaires (RM = 1.04 (0.56-1.93) mais, les 3 décès de cas index sont survenus chez les filles. Donc la réduction de mortalité à long terme chez les cas index est plus marquée chez les garçons (RM = indéfini, $p = 0.021$) que chez les filles (RM = 0.53 (0.16-1.82), $p = 0.445$).

Tableau 10 : Nombre de décès à long terme/personnes-années-vécues-au-risque (PAVR) parmi les cas de rougeole et les contrôles en fonction de l'intensité de l'exposition et du groupe d'âge.
Niakhar, 1983-1986.

| Groupe d'âge | décès à long terme | | témoins |
|--------------|--------------------|-------------|------------|
| | index | secondaires | |
| 6-24 mois | 0/33.7 | 12/132.7 | 376/4624.2 |
| 2-4 ans | 2/139.4 | 25/468.2 | 271/5490.9 |
| 5-9 ans | 1/142.5 | 4/351.7 | 24/2550.9 |

1.2.2 Chronologie de la différence de mortalité

La différence de mortalité observée entre cas secondaires et cas index est surtout marquée au cours de la première année après la rougeole (RM = 4.45 (0.99-20.0)) et au cours de la deuxième (RM = 2.86 (0.38-20.0)). Après 2 ans, il n'y a plus de différence de mortalité entre cas index et cas secondaires (RM = 1.00 (0.33-3.06)) (figure 2).

1.2.3 Analyses multivariées

Les différences observées demeurent stables si un modèle de Cox est utilisé pour contrôler les différents facteurs de confusion possibles. La saison, la taille du village et la séparation mère-enfant sont apparus comme des facteurs déterminants de la mortalité à long terme. Le sexe, l'éducation de la mère, le nombre d'enfants de moins de 5 ans vivants dans la concession et la taille de cette dernière n'apparaissent pas comme pouvant influencer cette mortalité. Quand on ajuste les calculs sur les facteurs trouvés déterminants de la mortalité et sur le sexe (tableau 11), le ratio des taux de mortalité à long terme entre les cas de rougeole pour lesquels il existe une documentation du mode d'exposition et les témoins est 0.97 (0.72-1.32). Dans ce modèle, les cas secondaires ont une mortalité à long terme significativement plus élevée que les cas index (RM = 4.06 (1.25-13.16)). Les cas index ont une mortalité à long terme plus basse que les témoins (RM = 0.29 (0.09-0.90), $p = 0.032$), alors que les cas secondaires ont une mortalité à long terme superposable à celle des témoins (RM = 1.17 (0.86-1.61), $p = 0.324$). Cette tendance est la même pour la première année après la rougeole (cas index : RM = 0.30 (0.07-1.19) ; cas secondaires : RM = 1.31 (0.90-1.90)) que pour les deux années suivantes (cas index RM = 0.27 (0.04-1.93) ; cas secondaires : RM = 0.95 (0.55-1.65)).

Figure 2 : courbe de survie à long terme des cas de rougeole en fonction de l'intensité de l'exposition Niakhar, 1983-1986

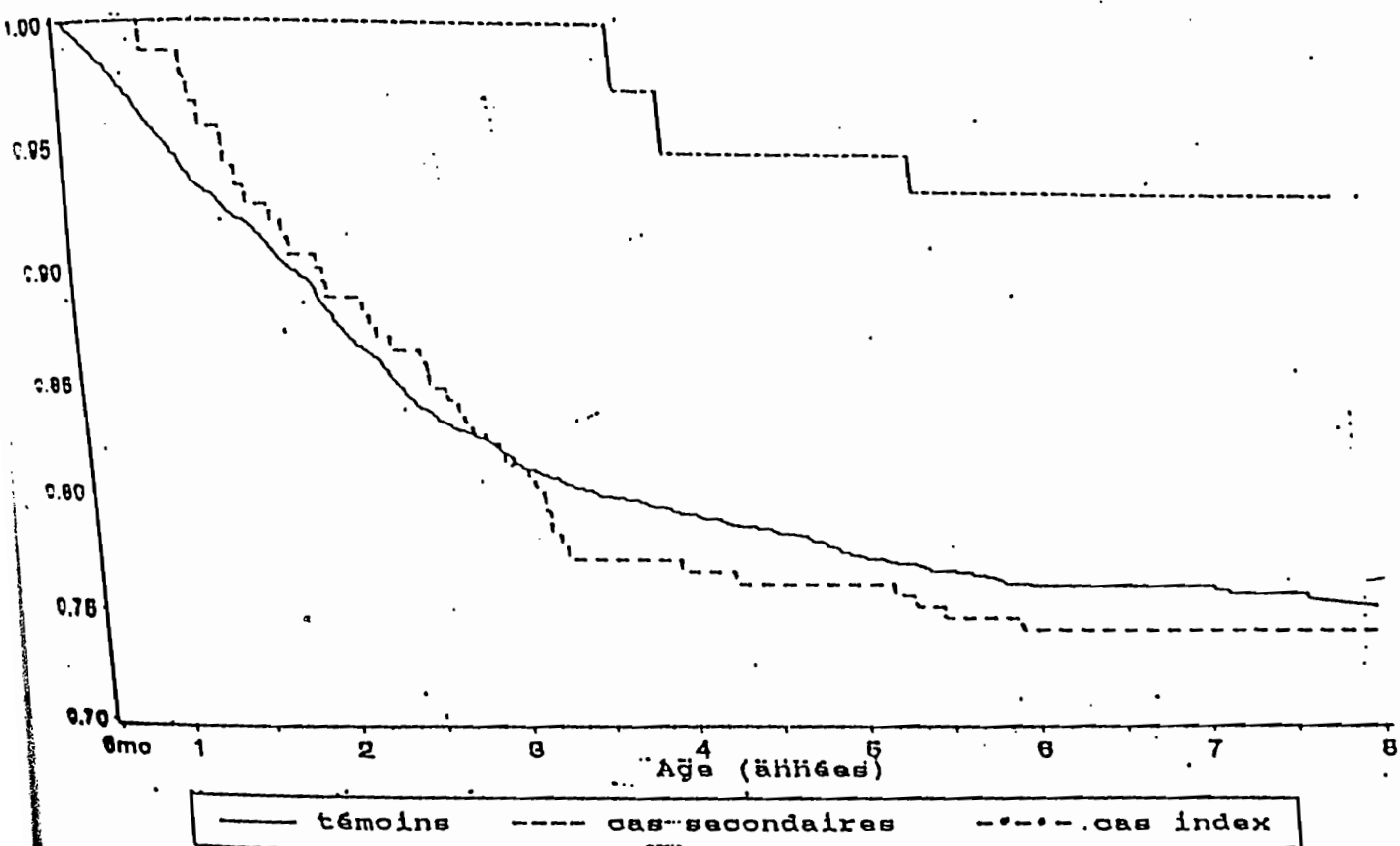


Tableau 11 : Analyses multivariées (modèle de Cox) du ratio de mortalité à long terme (intervalle de confiance à 95%) comparé aux témoins en fonction des facteurs de confusion. Niakhar, 1983-1986.

| valeurs | RM (IC 95%) |
|----------------------------------|------------------|
| <u>Intensité de l'exposition</u> | |
| non vaccinés | 1.00 |
| cas index | 0.29 (0.09-1.90) |
| cas secondaires | 1.17 (0.86-1.61) |
| <u>Saison</u> | |
| saison des pluies/saison sèche | 1.71 (1.48-1.98) |
| <u>Séparation enfant-mère</u> | |
| enfants sans mère/enfants avec | 2.05 (1.23-3.42) |
| <u>Taille des villages</u> | |
| +200 hts/ -200 hts | 2.04 (1.15-3.62) |

Ni le sexe, ni l'âge, ni le sexe du contamineur, ni la génération, ni les différentes caractéristiques du cas index ne semblent être des facteurs de risque de mortalité à long terme des cas secondaires.

1.3 Discussion

Plusieurs études ont montré que la rougeole a un impact sur la mortalité différée (Aaby, 1991 ; Aaby & Al., 1984, 1989 ; Hull & Al., 1983). Cet impact semble être la raison pour laquelle la vaccination contre la rougeole entraîne une réduction de mortalité plus importante que celle qu'on devrait attendre (Aaby, 1991 ; Aaby & Al., 1989, 1990b ; Clemens & Al.). Les observations présentées dans cette étude contredisent cette assomption. En effet, parmi les enfants nés entre 1978 et 1986, nous n'avons pas trouvé d'excès de mortalité dans le groupe d'individus qui ont contracté la rougeole par rapport à celui des témoins non vaccinés. L'omission de décès par rougeole parmi les témoins pourrait expliquer l'absence de différence de mortalité entre les deux groupes. Cependant, la rougeole est une maladie bien connue par les mères dans la zone d'étude et il semble par conséquent très peu probable que beaucoup de décès par rougeole soient occultés par l'interrogatoire des mères (Aaby, 1992a ; Garenne, 1982 ; Garenne & Al., 1990). Il est même plus vraisemblable que certains témoins soient vaccinés contre la rougeole et que l'information soit omise. Si c'est le cas, et puisque la vaccination antimorbilleuse entraîne une diminution de la mortalité, le groupe témoin devrait donc y gagner en terme de survie ; ce qui aurait entraîné une mortalité plus importante dans le groupe des

rougeoleux que dans celui des témoins. En résumé, l'absence d'un excès de mortalité dans le groupe des malades comparés au groupe témoin ne se justifie pas par des omissions de report d'épisodes morbides de rougeole ou de vaccination. Si on standardise les résultats bruts obtenus sur les facteurs de risque de mortalité infantile connus dans la zone d'étude, ils demeurent stables.

Si on compare les cas index de rougeole avec les enfants exposés de manière intense à la maladie comme les cas secondaires, on trouve une mortalité à court et long termes significativement plus basse chez les premiers. Cette différence persiste si on standardise les données sur les différents facteurs de risque de mortalité infantile.

Plus surprenant encore, nous avons trouvé une mortalité à long terme chez les cas index moins importante que chez les témoins. Une telle tendance peut être causée par les déterminants habituels d'une faible mortalité et/ou les facteurs qui déterminent le fait qu'on contracte la rougeole en dehors de la concession. Ces facteurs sont : la non vaccination contre la rougeole, l'importance de la taille de la communauté et la petitesse de la taille de la concession. Ces trois facteurs n'ont pas été trouvés dans notre étude comme étant corrélés avec une mortalité basse. Donc la standardisation de la mortalité des cas index sur ces facteurs de confusion possibles ne change pas les résultats.

La relative faible mortalité à long terme chez les cas index pourrait aussi être expliquée par une sélection de sujets "résistants" due au décès des sujets moins résistants par la rougeole. Mais, si c'était vrai, le même phénomène devrait être retrouvé chez les cas secondaires. Ce qui n'est pas le cas.

La rougeole et la vaccination contre la rougeole ont une influence non spécifique sur le système immunitaire. Cette influence peut se manifester aussi bien par une stimulation du système immunitaire entraînant la protection contre certaines infections que par une immunodépression entraînant la susceptibilité à développer certaines maladies infectieuses. Par exemple, la production d'interféron après vaccination contre la rougeole a été citée comme pouvant empêcher le succès de la vaccination contre la vaccine (Petralli & Al., 1965). Il a aussi été observé que la rougeole diminue la prévalence du paludisme de même que la densité parasitaire chez les sujets parasités (Rooth & Al., 1991). Chez d'autres individus, la rougeole est associée à des diarrhées chroniques ou des troubles respiratoires prolongés comme l'aggravation d'une tuberculose. On

peut donc penser que l'impact de la rougeole sur le système immunitaire peut être bénéfique en donnant une meilleure survie chez certains individus pendant une période bien définie. Puisque les cas index semblent avoir une meilleure survie que les cas secondaires, il paraît probable que la charge de virus infectants joue un rôle sur le bénéfice immunitaire qu'entraîne la maladie. Il est possible que les cas secondaires dans les grandes concessions, qui appartiennent à des générations tardives de cas et/ou qui sont infectés par des cas qui partagent les mêmes concessions qu'eux aient une mortalité plus importante que les témoins. Mais une telle démonstration nécessite des études incluant plus de sujets.

L'observation d'une absence d'excès de mortalité tardive après la rougeole soulève un certain nombre d'énigmes en ce qui concerne les croyances actuelles sur le contrôle de la rougeole et sur la vaccination contre la maladie. Si l'étude de la mortalité à long terme n'explique pas pourquoi le vaccin Schwarz standard entraîne une très forte réduction de la mortalité (Aaby, 1991 ; Aaby & Al., 1984, 1989, 1990b ; Clemens & Al.), on pourrait imaginer que la vaccination avec un virus vivant, de même que l'infection morbilleuse elle-même, stimule d'une manière non spécifique le système immunitaire et protège ainsi contre certaines infections.

Les stratégies de contrôle ou d'éradication des maladies infectieuses sont basées sur le fait que ces dernières sont nuisibles ou au meilleur des cas inoffensives. Dans notre étude, l'impact net de la rougeole est négatif parce que d'une part la mortalité à court terme était très importante (Garenne & Al, 1990) et d'autre part, il y avait relativement peu de cas index pour qu'il y ait un grand bénéfice sur la survie. Cependant, cela pourrait être différent dans les situations où il y a peu de cas secondaires de rougeole et une mortalité à court terme basse. Ainsi, on peut imaginer que si les infections peuvent avoir un impact bénéfique sur la survie, cela aura des implications importantes sur la planification et le suivi des stratégies de vaccination.

2 MORTALITE SPECIFIQUE A LONG TERME DE LA ROUGEOLE APRES L'INSTAURATION D'UN PROGRAMME DE LUTTE

Certains auteurs pensent que la rougeole est essentiellement létale chez les enfants fragilisés pendant leur enfance. Ces derniers, selon ces mêmes auteurs, s'ils survivent à la maladie morbilleuse, vont de toute façon mourir d'autres maladies communes de l'enfance (Hendrickse, 1975 ; The Kasongo Project Team, 1981). Si cette hypothèse est vraie, la vaccination contre la rougeole n'aura qu'un impact minime sur la mortalité infantile. Parallèlement à cette théorie, d'autres auteurs pensent que les enfants qui contractent la rougeole sont fragilisés après leur maladie : ce qui les expose à d'importants risques de décès tardif s'ils sont exposés à d'autres maladies de l'enfance (Aaby et Al., 1981, 1984). Si cette dernière hypothèse est vraie, le nombre d'enfants qui survivront après vaccination contre la rougeole doit théoriquement être plus important que le nombre de décès attribuables à cette maladie.

Vu les implications contraires de ces deux hypothèses sur les politiques de vaccination contre la rougeole, la multiplication des études relatives à l'impact de la rougeole sur la mortalité à long terme revêt un caractère très important.

Sur la base des données recueillies lors des épidémies de rougeole survenues dans la zone d'étude de Niakhar de 1983 à 1986, des observations inattendues ont été rapportées (chapitre II.B.1). Ces observations tendent à montrer que la maladie morbilleuse n'est pas associée à une surmortalité tardive et que la rougeole secondaire à une exposition brève au virus morbilleux présente les mêmes avantages sur la survie que la vaccination contre la rougeole. La reproductibilité de telles observations mérite d'être vérifiée. C'est pourquoi, dans ce chapitre, nous faisons les mêmes analyses que celles faites pour la période 1983-1986 sur la base des données recueillies lors des épidémies qui se sont produites dans la même zone d'étude entre 1987 et 1990.

2.1 Méthode

2.1.1 Population étudiée et choix des témoins

Notre étude compare trois populations différentes :

a) celle de l'ensemble des résidents de la zone qui ont contracté la rougeole entre 1987 et 1990.

b) celle de l'ensemble des résidents sans antécédent de rougeole ni de vaccination, qui sont exposés à la rougeole dans les concessions de la zone pendant la période 1987-1990 et qui n'ont pas secondairement contracté la maladie. Le passage hebdomadaire des enquêteurs et bi-hebdomadaire du médecin du projet dans les concessions où il y a des cas de rougeole permet de connaître avec précision la situation de présence des résidents de la zone au moment des épidémies et la survenue ou pas de la maladie parmi les présents.

c) celle de l'ensemble des résidents sans antécédent de rougeole mais avec une histoire de vaccination, qui sont exposés à la rougeole dans les concessions de la zone pendant la période 1987-1990 et qui n'ont pas secondairement contracté la maladie. Dans ce groupe, nous avons exclu les enfants qui sont vaccinés avec les vaccins à haut titre.

Comme pour la période 1983-1986, nous limitons l'analyse des décès parmi les cas de rougeole à ceux qui sont survenus au moins 42 jours après le début de la maladie. Les cas de rougeole ont donc été suivis à partir du 43^{ème} jour après la maladie jusqu'au jour du décès ou de l'émigration ou le cas échéant au 1^{er} février 1993, date du dernier recensement de la population de la zone d'étude. Cependant, nous avons aussi étudié les différences de mortalité entre les différents groupes si on inclut les décès aigus parmi les cas de rougeole.

2.1.2 Rappel de quelques résultats de l'investigation des épidémies de rougeole survenues dans la zone pendant la période 1987-1990

Par rapport à la période 1983-1986, la létalité de la rougeole est divisée par 4. Elle atteint son niveau le plus bas pendant les périodes inter-épidémiques au cours desquelles la majorité des cas sont contractés en dehors de la zone. Elle est corrélée avec l'état vaccinal, l'âge, l'intensité de l'exposition et le nombre de générations de cas dans la concession. Le nombre de cas vaccinés est significativement plus important pendant la période 1987-1990 que pendant la période 1983-1986. Le changement de la structure par âge de la population infectée ne compte que pour 20% dans la réduction de la létalité de la rougeole.

En tout, 640 cas de rougeole sont documentés chez les résidents de la zone. Parmi eux, l'intensité de l'exposition est classée pour 567 cas. Comme pour la période 1983-1986, la plupart des cas pour lesquels l'intensité de l'exposition n'est pas classée correspond à des enfants qui ont contracté la rougeole en dehors de la zone. Cette classification est importante dans notre analyse puisqu'elle nous permet d'une part d'étudier la mortalité à long terme des cas de rougeole en fonction de l'intensité de l'exposition et d'autre part de vérifier si les cas index ont la même mortalité à long terme que les enfants vaccinés.

2.1.3 Les méthodes statistiques

Notre étude compare la mortalité totale 42 jours après le début de la rougeole des enfants de la zone qui ont contracté la maladie morbilleuse pendant la période 1987-1990 avec celle de deux autres groupes d'enfants : celui des enfants non vaccinés et exposés à la rougeole dans les concessions pendant la même période sans avoir été contaminés et celui du même groupe d'enfants mais vaccinés.

Le suivi des enfants exposés est fait à partir de la date d'exposition jusqu'au moment où soit ils contractent la rougeole (en cas de rougeole survenue après 1990), soit ils sont vaccinés, soit ils décèdent, soit ils émigrent ou le cas échéant jusqu'au 1er février 1993.

Les enfants sortis de l'analyse par émigration sont réintroduits s'ils immigrent à nouveau dans la zone à condition que pendant la période d'émigration, ils n'aient pas vécu un événement qui arrête leur suivi dans le groupe auquel ils appartiennent (exemples : rougeole ou vaccination). Dans les calculs, ces enfants sont réintroduits à partir de leur date de retour.

Les enfants qui ont contracté la rougeole pendant la période 1987-1990 ont été comptés parmi la population des susceptibles entre le moment de leur exposition et la date de leur maladie.

2.2 Résultats

2.2.1 Les taux bruts de mortalité

Les taux bruts de mortalité pour les différents groupes de l'étude sont visualisés dans le tableau 12. Ce tableau montre une tendance à un excès de mortalité du groupe des cas de rougeole par rapport au groupe des exposés vaccinés (ratio de mortalité RM (cas / exposés) = 2.08 (0.92-4.70) et une tendance contraire si on compare le groupe des cas au groupe des exposés non vaccinés (RM (cas / exposés) = 0.53 (0.25-1.14). Si on ajoute les décès aigus par rougeole à l'étude (tableau 13), on ne trouve pas de différence de mortalité entre le groupe des cas et le groupe des exposés non vaccinés (RM (cas / exposés) = 0.76 (0.38-1.50). D'autre part, aucun cas de décès à long terme n'a été retrouvé parmi les cas index. Cependant, on ne note pas de différence significative de mortalité entre les cas index et les cas secondaires de rougeole.

Les exposés non vaccinés ont une mortalité plus importante que les exposés vaccinés (RM (exposés non vaccinés / exposés vaccinés) = 4.01 (1.77-9.08).

Tableau 12 : Nombre de décès post morbilleux / nombre de personnes-années-vécues-au-risque parmi les cas de rougeole (cas index et secondaires) et les exposés non infectés en fonction de l'âge au risque et du statut vaccinal. Niakhar 1987-1992.

| âge au au risque | cas index | cas secondaires | exposés non infectés |
|---------------------|--------------|--------------------|-------------------------|
| Non vaccinés | | | |
| 6-24 mo. | 0/2.7 | 5/33.7 | 5/30.4 |
| 2-4 ans | 0/34.7 | 5/164.6 | 5/82.5 |
| 5-9 ans | 0/145.6 | 2/349.3 | 2/256.9 |
| Non vaccinés | | | |
| 6-24 mo. | - | 0/2.6 | 3/73.7 |
| 2-4 ans | - | 0/25.5 | 5/463.7 |
| 5-9 ans | - | 0/34.1 | 2/527.8 |

Tableau 13 : Nombre de décès aigus et post morbilleux / nombre de personnes-années-vécues-au-risque parmi les cas de rougeole en fonction de l'intensité de l'exposition, de l'âge au risque et du statut vaccinal. Niakhar 1987-1992.

| âge au au risque | cas index | cas secondaires |
|---------------------|--------------|--------------------|
| <u>Non vaccinés</u> | | |
| 6-24 mo. | 0/3.1 | 8/38.0 |
| 2-4 ans | 0/36.6 | 6/171.1 |
| 5-9 ans | 1/153.9 | 3/364.9 |
| <u>Non vaccinés</u> | | |
| 6-24 mo. | - | 0/3.3 |
| 2-4 ans | - | 0/26.2 |
| 5-9 ans | - | 0/34.8 |

2.2.2 Facteurs de risque de la mortalité à long terme pour les cas secondaires

Le sexe n'apparaît pas comme un facteur de risque de mortalité à long terme. En effet, le ratio de mortalité à long terme est de RM (filles / garçons) = 0.72 (0.24-2.22). Cependant, contrairement à la période 1983-1986, l'âge à l'exposition semble être un facteur de risque (χ^2 de tendance linéaire = 22.6, ddl = 3, $p = 0.00$) (tableau 14). Les enfants appartenant à la deuxième génération de cas de rougeole dans la concession ont tendance à avoir une mortalité à long terme moins importante que les enfants des troisièmes et plus lointaines générations (RM (générations 3 et + / génération 2) = 0.38 (0.13-1.13)). Par contre, il ne semble pas y avoir de différence entre la mortalité à long terme des cas secondaires non infectés dans la case et celle des cas secondaires infectés dans la case (RM (non infectés dans la case / infectés dans la case) = 1.52 (0.53-4.35)).

Tableau 14 : Nombre de décès post morbilleux / nombre de personnes-années-vécues-au-risque parmi les cas secondaires de rougeole en fonction du sexe et de l'âge au risque. Niakhar 1987-1992.

| âge au au risque | filles | garçons |
|---------------------|---------|---------|
| 6-24 mo. | 3/22.7 | 2/13.5 |
| 2-4 ans | 3/106.8 | 2/83.3 |
| 5-9 ans | 0/193.8 | 2/189.5 |

2.3 Discussion

Notre étude visait à examiner la reproductibilité des observations relatives à la mortalité à long terme de la rougeole dans la zone d'étude de Niakhar pendant la période 1983-1986. En effet, une première étude de la mortalité à long terme de la rougeole dans la zone avait montré que la maladie morbilleuse n'était pas associée à un excès de mortalité comme cela a été souvent rapporté (Aaby & Al., 1984 ; Bhaskaram & Al., 1986 ; Hull, 1983 ; Hull & Al., 1983 ; Osagie, 1986 ; Shald & Al., 1983 ; Van de Valle, 1986 ; Williams & Al., 1983). Mieux encore, cette étude montrait que la rougeole était associée à une diminution de la mortalité à long terme pour les cas index.

L'étude présentée dans ce chapitre ne contredit aucune de ces observations qui semblent contradictoires. En effet, elle montre que la rougeole est associée à une tendance à une surmortalité à long terme si la population témoin est une population vaccinée contre la rougeole. Par contre, elle est associée à une tendance contraire lorsque la population témoin est une population non vaccinée.

En effet, toutes les études qui ont rapporté un excès de mortalité à long terme après la rougeole se sont fondées sur une population témoin composée d'enfants vaccinés et non vaccinés alors que l'analyse de la mortalité post morbilleuse à long terme à Niakhar pendant la période 1983-1986 a été réalisée en référence à une population témoin d'enfants non vaccinés.

Cette étude montre que les enfants vaccinés et exposés à la rougeole ont une mortalité à long terme 4 fois moins élevée que les enfants non vaccinés et exposés pendant la même période. Cette réduction de la mortalité à long terme

chez les enfants exposés à la rougeole est plus importante que la réduction de la mortalité provoquée par la seule vaccination parmi les enfants non exposés à la rougeole. Cette constatation suggère que l'exposition à la rougeole chez les vaccinés améliore leur survie à long terme.

CHAPITRE III : IMPACT DE LA VACCINATION CONTRE LA ROUGEOLE

1 EFFETS SECONDAIRES PRECOSES DES VACCINS A HAUT TITRE

Depuis le début des années 60, plusieurs vaccins contre la rougeole ont été mis au point. Pour certains d'entre eux, la mauvaise innocuité a été à l'origine de l'arrêt de leur utilisation. C'est le cas du vaccin vivant Edmonston B (Rey & Al., 1964b) testé au Sénégal en 1963. Cet exemple, parmi d'autres (Albrecht & Al., 1981 ; Petralli & Al., 1965) montre l'importance d'un suivi scrupuleux des effets secondaires des vaccins lors des essais vaccinaux.

Dans le cadre de l'essai vaccinal sur les vaccins à haut titre contre la rougeole conduit dans la zone d'étude de Niakhar, nous avons étudié les effets secondaires des vaccins.

1.1 Méthode

Au cours de cet essai, le suivi des effets secondaires s'est fait de deux manières différentes. La première concerne les 10 premières cohortes mensuelles de naissance et est faite par les enquêteurs et la deuxième est assurée par le médecin du projet et intéresse les 14 dernières cohortes.

1.1.1. Le suivi des effets secondaires par les enquêteurs

Il est effectué au cours des passages hebdomadaires et intéresse tous les enfants vaccinés lors des séances de vaccination quelque soit leur âge : c'est à dire aussi bien les enfants convoqués à la séance de vaccination de 5 mois que ceux convoqués aux séances de 3 et 10 mois. Au cours de leurs passages dans les concessions, les enquêteurs recueillent les informations sur la fièvre, l'éruption, la diarrhée et les convulsions survenant dans les 3 semaines après la vaccination. Qu'il existe ou non un ou plusieurs de ces signes, une fiche de suivi est remplie (annexe 29) pour chaque enfant. L'exploitation en cours d'étude des données recueillies par les enquêteurs a montré qu'elles n'étaient pas adaptées à l'analyse des effets secondaires. Le Comité de Suivi et de Sécurité de l'étude qui s'est réuni au bout de 10 mois de suivi pour juger de la

pertinence de telles données a alors décidé de changer de méthode d'investigation. C'est ainsi qu'a été introduit le suivi par le médecin du projet.

1.1.2 Le suivi des effets secondaires par le médecin

Ce suivi intéresse les 14 dernières cohortes mensuelles de naissance. Par opposition au suivi des enquêteurs, il se fait sur un échantillon de la population vaccinée et ne s'étale que sur 15 jours. Cependant, au lieu d'être visités 3 fois en 3 semaines, les enfants sont examinés 5 fois de suite en deux semaines. L'échantillonnage se fait en deux étapes parmi les enfants vaccinés à la séance de vaccination de 5 mois. La première étape consiste à dresser lors de chaque séance de vaccination une liste d'une trentaine d'enfants tirés au sort pour chaque dispensaire parmi les enfants convoqués pour recevoir les vaccins prévus à l'âge de 5 mois par le protocole. La deuxième étape consiste à prendre à la fin de la séance de vaccination dans chaque dispensaire les 5 premiers enfants effectivement vaccinés sur les listes. Ces enfants, au nombre de 15 pour chaque cohorte mensuelle de naissance (il y a trois dispensaires dans la zone d'étude), font ainsi l'objet de 5 visites domiciliaires par le médecin du projet dans les 2 semaines qui suivent la date de vaccination. Les visites sont effectuées le même jour pour tous les enfants et se font les mardi et les vendredi. Puisque les enfants ne sont pas tous vaccinés le même jour lors de la semaine de vaccination (du mardi au jeudi) et qu'en revanche, ils sont tous visités par le médecin le même jour, il y a une différence en fonction du centre de vaccination dans les délais entre les visites médicales et les dates de vaccination. Cependant, un tel suivi permet de couvrir plusieurs délais différents entre la vaccination et le jour de l'examen médical. Dans cette étude, nous avons des informations sur les épisodes morbides pour tous les jours compris entre le 1^{er} et le 17^{ème} jours après la vaccination.

Les visites médicales consistent en des examens cliniques complets avec prise de température et interrogatoire de la mère mettant un accent particulier sur la survenue de diarrhée et/ou de convulsions. Les résultats des examens sont consignés sur des fiches spéciales (annexe 30).

1.1.3. Le traitement des données et les principaux paramètres étudiés

Dans cette étude, nous ne présentons pas les résultats issus des données recueillies par les enquêteurs compte tenu de leur inadéquation déjà soulignée par le comité de suivi et de sécurité de l'étude, et de la variabilité de l'information en fonction des enquêteurs.

Puisque la vaccination avec le Schwarz à haut titre (SW-HT) a été arrêtée à partir de la 17^{ème} cohorte mensuelle de naissance, il y a d'une part moins d'enfants dans ce groupe vaccinal et d'autre part une probable différence entre ce groupe et les autres, liée aux différences entre les saisons de naissance et donc de vaccination. Pour contrôler ce biais potentiel, nous n'avons pris en considération que les 16 premières cohortes pour la comparaison de ce groupe vaccinal avec les autres groupes.

Tous les enfants visités par le médecin n'ont pas toujours été présents dans les concessions lors des 5 passages du médecin. Il est donc probable que des événements n'aient pas été reportés. Par conséquent, pour comparer les fréquences totales des différents effets secondaires entre les groupes, nous n'avons pris que les enfants qui ont été vus 5 fois de suite par le médecin. Cependant, pour le calcul des prévalences des différents événements morbides post vaccinaux en fonction du délai examen-vaccination, nous avons inclus tous les enfants.

Les principaux signes pour lesquels un accent particulier a été mis dans le suivi des effets secondaires sont la diarrhée, la fièvre et les éruptions morbilliformes. Nous avons défini comme éruption morbilliforme toute éruption maculo-papuleuse survenant à la suite de la vaccination contre la rougeole, évoluant selon une topographie descendante et desquamant par la suite en suivant la même topographie.

La durée des différents épisodes morbides n'a pas été relevée au cours de l'étude. Nous présentons donc dans ce chapitre essentiellement les prévalences à différents points du suivi.

1.2 Résultats

1.2.1 La diarrhée chez les vaccinés

Le tableau 15 ne montre pas de différence de prévalence de la diarrhée dans les 15 jours après la vaccination entre les enfants vaccinés avec les vaccins à haut titre et ceux qui ont reçu le placebo (RR (haut titre / placebo) = 0.97 (0.66-1.43)). En standardisant sur le sexe, il n'y a pas non plus de différence. Pour les filles, le risque relatif est de 1.08 (0.65-1.79) et pour les garçons, il est de 0.91 (0.52-1.60). Signalons que ce tableau n'inclut que les enfants présents lors des cinq passages du médecin alors qu'ils ne représentent que 51.8% de l'ensemble de la population suivie.

L'étude de la prévalence de la diarrhée en fonction du délai entre la vaccination et l'examen montre que les enfants vaccinés avec l'EZ-HT ont tendance à avoir moins de diarrhée le premier jour de visite que les enfants du groupe placebo (RR (EZ-HT / Placebo) = 0.67 (0.33-1.35) (Tableau 16). Lorsque l'on standardise sur le sexe, la différence devient significative pour les filles (RR (EZ-HT / Placebo) = 0.33 (0.11-0.93) ; $p = 0.025$). Pour les garçons, le risque est de RR (EZ-HT / Placebo) = 1.30 (0.47-3.56). Pour les enfants qui ont reçu le SW-HT, aucune différence de prévalence de diarrhée n'est observée ni avec les enfants du groupe placebo, ni avec ceux du groupe EZ-HT (Tableau 17).

1.2.2 La fièvre chez les vaccinés

Les tableaux 15, 18 et 19 montrent les prévalences de la fièvre dans les 15 jours après vaccination pour les différents groupes. Aucune différence n'est observée entre les groupes, que l'on considère le nombre d'enfants ayant présenté au moins un épisode de fièvre dans les 15 jours de suivi, ou que l'on calcule la prévalence de fièvre en fonction du délai entre la vaccination et l'examen.

Tableau 15 : Prévalence (%) de la diarrhée, de la fièvre et de l'éruption morbilliforme dans les 14 jours suivant la vaccination en fonction du groupe vaccinal et du sexe parmi les enfants vus 5 fois au cours du suivi médical des réactions post vaccinales. Niakhar, 1988-1989.

| | EZ-HT | SW-HT | placebo |
|----------------|-------|-------|---------|
| <u>filles</u> | | | |
| effectifs | 20 | 9 | 22 |
| diarrhée | 45.0 | 0.0 | 27.3 |
| fièvre | 20.0 | 44.4 | 40.9 |
| éruption | 20.0 | 11.1 | 4.5 |
| <u>garçons</u> | | | |
| effectifs | 23 | 7 | 35 |
| diarrhée | 30.4 | 42.9 | 37.1 |
| fièvre | 39.1 | 28.6 | 28.6 |
| éruption | 13.0 | 42.9 | 8.6 |
| <u>total</u> | | | |
| effectifs | 43 | 16 | 57 |
| diarrhée | 37.2 | 18.8 | 33.3 |
| fièvre | 30.2 | 37.5 | 33.3 |
| éruption | 16.3 | 25.0 | 7.0 |

Tableau 16 : Prévalence de la diarrhée en fonction du groupe vaccinal, du sexe et du délai entre le jour de la vaccination et le jour de l'examen. Niakhar, cohortes 10-24, 1988-1989.

| délai (jours) | EZ-HT | | Placebo | |
|------------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| | filles | garçons | filles | garçons |
| 1 | 9.1(1/11) | 0.0(0/10) | 41.7(5/12) | 15.0(3/20) |
| 2 | 17.6(3/17) | 20.0(2/10) | 44.4(4/9) | 9.5(2/21) |
| 3 | 0.0(0/11) | 23.5(4/17) | 14.3(2/14) | 13.3(2/15) |
| 4 | 0.0(0/3) | 0.0(0/4) | 0.0(0/3) | 0.0(0/3) |
| 5 | 18.2(2/11) | 0.0(0/5) | 14.3(1/7) | 27.3(6/22) |
| 6 | 16.7(2/12) | 0.0(0/13) | 18.8(3/16) | 14.3(2/14) |
| 7 | 0.0(0/9) | 22.2(2/9) | 16.7(2/12) | 25.0(4/16) |
| 8 | 7.1(1/14) | 0.0(0/12) | 7.1(1/14) | 13.6(3/22) |
| 9 | 33.3(4/12) | 0.0(0/12) | 0.0(0/10) | 5.6(1/18) |
| 10 | 7.7(1/13) | 6.7(1/15) | 0.0(0/11) | 12.5(6/16) |
| 11 | 25.0(1/4) | 0.0(0/1) | 0.0(0/1) | 0.0(0/4) |
| 12 | 0.0(0/13) | 9.1(1/11) | 20.0(2/10) | 18.8(3/16) |
| 13 | 30.0(3/10) | 0.0(0/12) | 14.3(1/7) | 9.5(2/21) |
| 14 | 15.4(2/13) | 8.3(1/12) | 15.4(2/13) | 27.3(3/11) |
| 15 | 6.3(1/16) | 20.0(2/10) | 8.3(1/12) | 4.3(1/23) |
| 16 | 8.3(1/12) | 14.3(2/14) | 15.4(2/13) | 6.3(1/16) |
| 17 | 8.3(1/12) | 16.7(2/12) | 0.0(0/9) | 7.1(1/14) |
| Total | 11.9(23/193) | 9.5(17/179) | 15.0(26/173) | 13.2(36/272) |

Tableau 17 : Nombre de cas de diarrhée / nombre d'enfants examinés en fonction du groupe vaccinal, du sexe et du délai entre le jour de la vaccination et le jour de l'examen. Niakhar, cohortes 10-16, 1988-1989.

| délai (jours) | EZ-HT | | SW-HT | | placebo | |
|------------------|--------|---------|--------|---------|---------|---------|
| | filles | garçons | filles | garçons | filles | garçons |
| 1 | 0/2 | 0/2 | 0/7 | 0/2 | 1/6 | 1/6 |
| 2 | 0/4 | 0/4 | 1/8 | 0/1 | 1/2 | 2/10 |
| 3 | 0/3 | 2/10 | 0/3 | 3/9 | 0/3 | 1/5 |
| 4 | 0/2 | 0/2 | 0/5 | - | 0/3 | 0/1 |
| 5 | 0/3 | - | 0/6 | 0/1 | 0/2 | 3/8 |
| 6 | 0/2 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 1/6 | 0/6 |
| 7 | 0/2 | 0/4 | 0/7 | 0/2 | 0/5 | 1/5 |
| 8 | 0/4 | 0/7 | 0/6 | 0/5 | 0/6 | 1/9 |
| 9 | 1/4 | 0/7 | 2/9 | - | 0/3 | 0/9 |
| 10 | 1/4 | 0/8 | 0/2 | 1/9 | 0/4 | 1/7 |
| 11 | 1/3 | - | 0/1 | 0/2 | 0/1 | 0/2 |
| 12 | 0/2 | 0/5 | 1/10 | 0/1 | 0/4 | 1/5 |
| 13 | 0/1 | 0/4 | 0/5 | 0/4 | 0/3 | 2/10 |
| 14 | 0/1 | 1/5 | 1/3 | 0/4 | 1/6 | 1/3 |
| 15 | 0/5 | 1/4 | 1/8 | 0/2 | 0/6 | 1/9 |
| 16 | 0/3 | 1/8 | 1/7 | 0/3 | 0/4 | 0/9 |
| 17 | 1/4 | 1/8 | 0/3 | 1/8 | 0/4 | 0/5 |
| Total | 4/49 | 6/82 | 7/94 | 5/57 | 4/68 | 15/109 |

Tableau 18 : Prévalence de la fièvre (température > 37.6°C) en fonction du groupe vaccinal, du sexe et du délai entre le jour de la vaccination et le jour de l'examen. Niakhar, cohortes 10-24, 1988-1989.

| délai (jours) | EZ-HT | | Placebo | |
|------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | filles | garçons | filles | garçons |
| 1 | 36.4 (4/11) | 40.0 (4/10) | 33.3 (4/12) | 30.0 (6/20) |
| 2 | 5.9 (1/17) | 20.0 (2/10) | 33.3 (3/9) | 14.3 (3/21) |
| 3 | 9.1 (1/11) | 11.8 (2/17) | 7.1 (1/14) | 0.0 (0/15) |
| 4 | 0.0 (0/3) | 0.0 (0/4) | 33.3 (1/3) | 0.0 (0/3) |
| 5 | 9.1 (1/11) | 20.0 (1/5) | 0.0 (0/7) | 9.1 (2/22) |
| 6 | 9.1 (1/11) | 0.0 (0/13) | 13.3 (2/15) | 7.1 (1/14) |
| 7 | 0.0 (0/9) | 22.2 (2/9) | 0.0 (0/12) | 0.0 (0/16) |
| 8 | 7.1 (1/14) | 16.7 (2/12) | 7.1 (1/14) | 0.0 (0/22) |
| 9 | 0.0 (0/12) | 0.0 (0/12) | 0.0 (0/10) | 0.0 (0/17) |
| 10 | 0.0 (0/13) | 6.7 (1/15) | 9.1 (1/11) | 12.5 (2/16) |
| 11 | 25.0 (1/4) | 0.0 (0/1) | 100.0 (1/1) | 0.0 (0/4) |
| 12 | 0.0 (0/13) | 0.0 (0/11) | 10.0 (1/10) | 12.5 (2/16) |
| 13 | 10.0 (1/10) | 0.0 (0/12) | 0.0 (0/7) | 4.8 (1/21) |
| 14 | 0.0 (0/13) | 8.3 (1/12) | 7.7 (1/13) | 10.0 (1/10) |
| 15 | 14.3 (2/14) | 0.0 (0/9) | 16.7 (2/12) | 4.8 (1/21) |
| 16 | 0.0 (0/10) | 0.0 (0/14) | 0.0 (0/10) | 13.3 (2/15) |
| 17 | 0.0 (0/12) | 8.3 (1/12) | 0.0 (0/9) | 0.0 (0/14) |
| Total | 6.9 (13/188) | 9.0 (16/178) | 10.7 (18/179) | 7.9 (21/267) |

Tableau 19 : Nombre de cas de fièvre (température > 37.6°C / nombre d'enfants examinés en fonction du groupe vaccinal, du sexe et du délai entre le jour de la vaccination et le jour de l'examen.
Niakhar, cohortes 10-16, 1988-1989.

| délai (jours) | EZ-HT | | SW-HT | | placebo | |
|------------------|--------|---------|--------|---------|---------|---------|
| | filles | garçons | filles | garçons | filles | garçons |
| 1 | 0/2 | 0/2 | 1/7 | 1/2 | 2/6 | 3/6 |
| 2 | 0/4 | 0/4 | 1/8 | 0/1 | 1/2 | 2/10 |
| 3 | 0/3 | 0/10 | 0/3 | 1/9 | 0/3 | 0/5 |
| 4 | 0/2 | 0/2 | 0/5 | - | 1/3 | 0/1 |
| 5 | 0/3 | - | 1/6 | 0/1 | 0/2 | 2/8 |
| 6 | 0/1 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/5 | 0/6 |
| 7 | 0/2 | 0/4 | 0/7 | 1/2 | 0/5 | 0/5 |
| 8 | 0/4 | 2/7 | 1/6 | 2/5 | 0/6 | 0/9 |
| 9 | 0/4 | 0/7 | 0/9 | - | 0/3 | 0/9 |
| 10 | 0/4 | 0/8 | 1/2 | 1/9 | 1/4 | 2/7 |
| 11 | 1/3 | - | 0/1 | 0/2 | 1/1 | 0/2 |
| 12 | 0/2 | 0/5 | 2/10 | 0/1 | 0/4 | 1/5 |
| 13 | 0/1 | 0/4 | 1/5 | 0/4 | 0/3 | 1/10 |
| 14 | 0/1 | 1/5 | 0/3 | 0/4 | 1/6 | 0/3 |
| 15 | 1/5 | 0/4 | 1/8 | 0/2 | 1/6 | 0/9 |
| 16 | 0/3 | 0/8 | 1/7 | 0/3 | 0/4 | 2/9 |
| 17 | 0/4 | 1/8 | 0/3 | 0/8 | 0/4 | 0/5 |
| Total | 2/48 | 4/82 | 10/94 | 6/57 | 8/67 | 13/109 |

1.2.3 L'éruption morbilliforme

Le tableau 15 montre que les enfants qui ont reçu les vaccins à haut titre présentent significativement plus d'éruptions morbilliformes que les enfants qui ont reçu le placebo (RR = 1.54 (1.07-2.23)). Cette différence se retrouve aussi bien chez les garçons que chez les filles bien que n'étant significative que chez ces dernières (RR = 1.56 (1.00-2.45) pour les filles et RR = 1.56 (0.90-2.70) pour les garçons).

Si on traite séparément les différents groupes à haut titre, on retrouve les mêmes tendances. En effet, pour le groupe EZ-HT, nous trouvons un risque relatif égal à 1.57 (0.94-2.63) et pour le groupe SW-HT, le risque relatif est égal à 2.71 (1.14-6.41). Il n'y a pas de différence entre les deux groupes de vaccins à haut titre.

L'analyse des titres moyens d'anticorps à 10 mois parmi les enfants qui ont reçu les vaccins à haut titre contre la rougeole montre une relation entre titre

moyen d'anticorps à 10 mois et présence d'éruption morbilliforme après la vaccination à 5 mois. En effet, le titre moyen d'anticorps contre la rougeole à 10 mois est plus élevé parmi les enfants qui ont développé une éruption morbilliforme à 5 mois (tableau 20) que parmi ceux qui n'en ont pas développé. Il est de 4.1 (log2) pour les enfants sans éruption morbilliforme et de 6.2 (log2) pour les enfants avec éruption morbilliforme ($p = 0.046$, annexe 3)

Tableau 20 : Pourcentage de séropositifs et titres moyens d'anticorps contre la rougeole en fonction de la présence ou non d'éruption morbilliforme après la vaccination contre la rougeole à 5 mois.
Niakhar, 1988-1989.

| | nombre | % positifs | titre moyen | écarts type |
|---------------|--------|------------|-------------|-------------|
| éruption | 6 | 100 | 6.2 | 3.0 |
| sans éruption | 31 | 80.6 | 4.1 | 2.3 |

1.3 Discussion

L'association temporelle entre la vaccination et l'apparition de symptômes dans les jours qui suivent ne traduit pas systématiquement une relation de causalité entre les deux. C'est pour cette raison que la comparaison entre les enfants vaccinés et leurs témoins qui ont reçu un placebo revêt un intérêt primordial. Jusque là, très peu d'études (Lerman & Al., 1981 ; Peltola & Al., 1986 ; Whittle & Al., 1988a ; Markowitz & Al., 1990 ; Aaby & Al., 1993a) sur les effets secondaires des vaccins contre la rougeole ont été fondées sur des comparaisons entre un groupe de vaccinés et un groupe placebo. Si on soustrait les symptômes enregistrés dans le groupe placebo au total des symptômes relevés dans le groupe des vaccinés, on se rend compte qu'il y a en fait beaucoup moins d'effets secondaires réellement attribuables à la seule vaccination contre la rougeole que ce qui a été décrit jusqu'à présent (Verliac & Al.). Parmi les symptômes relevés dans notre étude, le seul qui apparaît comme effet secondaire attribuable à la vaccination avec les vaccins à haut titre est l'éruption morbilliforme. La fièvre est équitablement distribuée dans les différents groupes de l'étude et la diarrhée semble même être atténuée par la vaccination.

La relative rareté des effets secondaires attribuables aux vaccins à haut titre a aussi été trouvée pour le vaccin Schwarz standard (SW-std) (Peltola & Al.,

1986) et semble être en contradiction avec ce qu'on pensait jusqu'à présent à propos de la fréquence des effets secondaires liés à l'administration des vaccins contre la rougeole. La raison de cette apparente contradiction est probablement due au fait que lors du suivi des effets secondaires liés à l'administration de vaccins, on occulte souvent les maladies communes de l'enfant qui surviennent pendant la période de suivi en rattachant les symptômes observés aux vaccins. Une étude conduite à Helsinki (Peltola, 1982) chez les enfants de moins de 16 ans a montré qu'à tout moment de leur vie, des symptômes de rhinite sont trouvés chez 10% des enfants, une diarrhée chez 4-5% de la population féminine et chez 5-9% de la population masculine, une otite moyenne chez 5-9% de la population masculine et chez 2-3% de la population féminine. Puisque la plupart des effets secondaires des vaccins sont des symptômes retrouvés dans les maladies communes de l'enfance, la possibilité de survenue de ces maladies au cours du suivi ne devrait pas être ignorée dans les études de tolérance des vaccins.

Nos données montrent que dans les jours qui suivent la vaccination, la diarrhée est plus fréquente chez les enfants du groupe EZ-HT que chez ceux du groupe placebo. Cette observation pourrait traduire un effet protecteur du vaccin EZ-HT contre la diarrhée. Un tel effet du vaccin SW-std contre des symptômes respiratoires et digestifs a déjà été décrit en Europe (Peltola & Al., 1986). D'autre part, une étude conduite en Gambie (Whittle & Al., 1988a) a montré que les vaccinés avec l'EZ-HT à 5 mois présentent significativement moins de toux dans les 3 semaines qui suivent la vaccination que leurs témoins qui n'ont rien reçu. Cette protection pourrait être expliquée par une stimulation de l'immunité et notamment la production d'interféron qui a déjà été corrélée avec l'administration des vaccins contre la rougeole et contre la vaccine (Lerman & Al., 1981 ; Petralli & Al., 1965).

La notion de différence par sexe observée dans notre étude reste à expliquer.

Parmi les symptômes que nous avons étudiés, l'éruption morbilliforme semble être le plus commun des effets secondaires attribuables aux vaccins à haut titre contre la rougeole. Cependant, sa prévalence doit être surestimée dans nos observations puisqu'elle est non négligeable dans le groupe placebo. La présence d'éruptions morbilliformes dans ce groupe est probablement liée à la fréquence de la miliaire sudorale parmi la population sous surveillance. En effet, cette affection dermatologique, très fréquente chez les jeunes enfants dans la

zone, est fort similaire cliniquement à une éruption morbilliforme car elle peut intéresser tout le corps et desquamer secondairement.

En conclusion, notre étude souligne à nouveau l'intérêt de la présence d'un groupe placebo pour l'évaluation des effets secondaires liés à l'administration de vaccins. Elle montre aussi la relative rareté des épisodes morbides suivant la vaccination antimorbilleuse.

2 IMPACT A LONG TERME DES VACCINS A HAUT TITRE CONTRE LA ROUGEOLE SUR LA MORTALITE DES ENFANTS

Plusieurs études ont montré que le vaccin Edmonston-Zagreb à haut titre (EZ-HT) est capable d'entraîner la production d'anticorps contre la rougeole même en présence d'anticorps maternels (Markowitz & Al., 1990 ; Tidjiani & Al., 1989 ; Whittle & Al., 1990 ; Whittle & Al., 1988a). Au vu de ces études, l'OMS a recommandé en 1990 l'utilisation du vaccin EZ-HT dès l'âge de 6 mois dans les pays où la rougeole a une forte incidence associée à une mortalité importante avant l'âge de 9 mois (Aaby & Al., 1989 ; EPI, 1990). En effet, la rougeole avant l'âge de 9 mois est associée à une forte létalité (Aaby & Al., 1986a, 1989 ; Garenne & Al., 1990) et une importante mortalité différée (Aaby & Al., 1990a ; Garenne & Al., 1990).

Les recommandations de l'OMS sur l'utilisation du vaccin EZ-HT dès l'âge de 6 mois visaient principalement une réduction de la mortalité totale dans les pays où la rougeole a une forte incidence avant l'âge de 9 mois. Les premiers rapports écrits sur la relation entre mortalité et vaccination avec l'EZ-HT vont dans le sens d'une réduction de la mortalité, bien que celle-ci ne soit pas significative. Ces rapports se basent sur des données recueillies en Guinée Bissau et en Gambie^{13,107}. Cependant, un suivi plus long en Guinée Bissau montre une mortalité plus élevée chez les filles qui reçoivent le vaccin EZ-HT (EPI, 1991).

Dans ce chapitre, nous étudions l'impact sur la mortalité de l'administration à l'âge de 5 mois des vaccins à haut titre contre la rougeole dans la zone d'étude de Niakhar. Un rapport intermédiaire basé sur les 2/3 des cohortes d'enfants inclus dans cette étude a déjà été publié (Garenne & Al., 1991a, 1991b, 1991c). Dans ce chapitre, nous présentons le suivi de tous les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans au moins.

2.1 Méthode

2.1.1 L'étude menée dans la zone sur les vaccins à haut titre : les détails du protocole

L'étude a été conçue pour étudier l'immunogénicité, la tolérance et l'efficacité (surtout entre 5 et 10 mois) de deux vaccins à haut titre contre la rougeole administrés à l'âge de 5 mois. Tous les enfants nés de mères résidentes dans la zone d'étude ont été inclus dans l'étude à condition :

- a) qu'ils soient présents aux séances de vaccination de 5 mois ;
- b) qu'il n'y ait pas de contre indication à la vaccination contre la rougeole ;
- c) que les parents soient d'accord pour les prélèvements de sang. Les parents étaient donc invités à faire vacciner leurs enfants dans l'un des trois dispensaires de la zone lors des séances mensuelles de vaccination. Chaque parent (la mère en général) était convoqué dans le dispensaire le plus proche de son village. Les séances de vaccination avaient lieu pour chaque enfant aux âges de 3, 5 et 10 mois. Les parents qui ne venaient pas spontanément aux séances de vaccination faisaient l'objet d'une visite à domicile et le transport leur était assuré pour amener leurs enfants à la vaccination. A l'âge de 3 mois, les enfants recevaient le vaccin contre la tuberculose (BCG), et le vaccin quadruple contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite (DTCP). A 5 mois, ils recevaient la deuxième dose de DTCP et à 10 mois, la troisième dose en même temps que le vaccin contre la fièvre jaune (FJ). A 5 mois, les enfants de mères résidentes de la zone étaient randomisés pour recevoir soit le vaccin EZ-HT, soit le vaccin Schwarz à haut titre (SW-HT), soit le placebo. L'étude était conduite en double aveugle pour les mères et les enquêteurs. Aux enfants du groupe témoin (placebo) et à ceux qui ne s'étaient pas présentés aux séances de vaccination de 5 mois, il était offert l'opportunité d'être vacciné contre la rougeole à la séance de vaccination de 10 mois avec le vaccin Schwarz standard (SW-std). Le poids, la taille et le périmètre brachial étaient mesurés pour tous les enfants présents aux différentes séances de vaccination. Les enfants étaient aussi examinés juste avant la vaccination par un médecin qui vérifiait les critères d'inclusion, le cas échéant, traitait les affections intercurrentes et donnait des conseils nutritionnels ainsi qu'une prophylaxie antipalustre (chloroquine).

Des prélèvements sanguins étaient aussi effectués à 5 et 10 mois pour les enfants inclus dans l'étude. L'analyse des échantillons de sang prélevés parmi

les premières cohortes d'enfants inclus a montré que le SW-HT donnait une moins bonne séroconversion que l'EZ-HT. Il a donc été décidé d'arrêter son utilisation et de continuer seulement avec l'EZ-HT et le placebo pour l'immunisation à 5 mois. L'arrêt de l'utilisation du vaccin SW-HT ne touche en fait que les 8 dernières des 24 cohortes de naissances mensuelles vaccinées au cours de l'essai. Ces 8 dernières cohortes sont composées des enfants nés entre le 1er juin 1988 et le 31 janvier 1989. Par conséquent, il y a moins d'enfants dans le groupe SW-HT que dans les autres groupes (EZ-HT et placebo).

Les enfants inclus dans l'étude qui sont restés non vaccinés après la séance de vaccination de 10 mois ont eu trois autres occasions d'être immunisés. En effet, trois campagnes spéciales de vaccination contre la rougeole ont été organisées pour eux.

Après la fin de l'essai sur les vaccins à haut titre, le vaccin EZ-HT a continué à être utilisé comme vaccin de routine dans la zone. Cette utilisation en routine a été stoppée en novembre 1990 pour être remplacée par l'administration du SW-std à partir de l'âge de 9 mois.

2.1.2 Les sources de biais potentiels

Puisque l'étude n'a pas été conçue pour étudier la mortalité à long terme, il existe des biais potentiels dans la façon dont elle a été conduite qui peuvent affecter la comparaison entre les enfants qui ont reçu les vaccins à haut titre et les témoins.

En premier lieu, la participation à la séance de vaccination de 10 mois a été plus importante dans le groupe témoin (81%) que dans le groupe EZ-HT (74%) ou le groupe SW-HT (73%). Toutes les estimations ont donc été standardisées sur la participation à la séance de vaccination de 10 mois.

En second lieu, les enfants qui ont reçu les vaccins à haut titre et qui ont été trouvés séronégatifs à 10 mois ont été convoqués pour une revaccination contre la rougeole. Il n'y a pas eu de contrôle sérologique post vaccinal pour le groupe témoin. Ainsi, 5 (1%) enfants du groupe EZ-HT et 31 (10%) du groupe SW-HT ont été revaccinés avec soit le vaccin SW-std soit le vaccin EZ-HT. Les

enfants revaccinés ont été comptés dans cette analyse comme appartenant à leur groupe d'origine. Cependant, les données ont été aussi analysées en excluant ces enfants au moment de la revaccination. Cette exclusion a été faite pour étudier les biais possibles liés à leur inclusion dans les estimations de mortalité.

En troisième lieu, 30 enfants dans le groupe témoin qui n'ont pas reçu le vaccin SW-std ont été vaccinés plus tard avec le vaccin EZ-HT quand celui-ci est devenu le vaccin utilisé en routine dans la zone. Ces enfants ont été exclus à partir du jour où ils ont reçu l'EZ-HT. Puisque cela peut exclure un groupe d'absents à la séance de 10 mois, nous avons aussi calculé les taux de mortalité en incluant ces enfants.

2.1.3 Les vaccins

Les vaccins ont été gracieusement offerts par l'Institut d'Immunologie de Zagreb, Zagreb, Yougoslavie (EZ, lot 81/3 titre 5.5 Log₁₀ plaque forming units (PFU) (7 tests) et lot 137 titre 5.0 Log₁₀ PFU (1 test)) et par l'Institut Mérieux, Lyon, France (SW-HT, lot 0980, titre 5.1 Log₁₀ PFU et SW-std, titre 3.7 Log₁₀ PFU). Le placebo est une préparation standard de vaccin sans particules infectantes (Institut Mérieux). Les trois dernières cohortes mensuelles de naissance ont reçu un lot différent de vaccin EZ-HT (lot 137) par rapport aux précédentes cohortes qui, elles ont reçu un vaccin issu du lot 81/3. Aucune différence de mortalité à l'âge de 3 ans n'a été trouvée en fonction du lot (ratio de mortalité (RM (lot 137/ lot 81-3) = 1.16 (0.67-2.02)).

2.1.4 La surveillance de la rougeole

Comme déjà décrit dans le chapitre II.A.1, les concessions signalées avec un ou plusieurs cas de rougeole ont été visitées par le médecin du projet. La majorité des cas sont dépistés à travers ces visites. Tous les cas cliniques de rougeole diagnostiqués ont une éruption et/ou une desquamation typiques avec une notion de fièvre et un au moins des signes suivants : toux, "nez qui coule, conjonctivite, stomatite.

2.1.5 Le suivi des décès

La plupart des décès est retrouvée lors du suivi hebdomadaire dans le cadre de la surveillance démographique. En plus, tous les enfants de l'étude encore présents dans la zone en janvier 1992 ont été visités lors d'une enquête nutritionnelle réalisée à cette date et lors du recensement annuel en février 1992. A ce moment les enfants étaient âgés de 36 à 60 mois. L'information sur la survie a aussi été obtenue pour les 139 émigrés à travers des visites faites dans leur dernière concession de résidence dans la zone. 7 d'entre eux sont décédés, 5 appartenant au groupe EZ-HT et 2 au groupe témoin.

L'information sur les causes de décès est obtenue à partir des questionnaires d'autopsie verbale (Garenne & Al., 1986) (annexe 31) analysés par deux médecins différents (voire 3 en cas de désaccord) qui ne connaissent pas le groupe vaccinal des enfants décédés.

2.1.6 Le statut nutritionnel des enfants

A chaque séance de vaccination, le poids, la taille et le tour de bras des enfants inclus dans l'étude ont été mesurés. Les constantes anthropométriques ont aussi été prises durant des enquêtes spécifiques réalisées en novembre-décembre 1990 (poids, taille et tour de bras) et en janvier 1992 (tour de bras). Les indices anthropométriques (z-scores) ont été calculés à partir des informations recueillies pour chaque enfant. Ces indices sont le poids/taille z-score (P/T), la taille/âge z-score (T/A), le poids/âge z-score (P/A). Les calculs ont été faits en utilisant le logiciel de traitement de données anthropométriques de l'OMS appelé ANTHRO1.

2.1.7 Les facteurs de confusion possibles

Les facteurs biologiques, économiques et socio-culturels suivants ont été examinés : le sexe, la gémellité, l'âge de la mère, le rang de naissance, l'intervalle de naissance avec le frère aîné et le frère cadet, l'âge au moment de la vaccination (en jours), le statut nutritionnel au moment de la vaccination (poids, taille, tour de bras), le niveau d'anticorps contre la rougeole au moment de la vaccination, l'âge au sevrage, le niveau d'instruction de la mère, le statut

matrimonial de la mère, le décès ou non de la mère, la saison (saison sèche, saison des pluies), l'infection morbilleuse, la proximité du centre de santé le plus proche, le nombre de cuisines dans la concession, le nombre de personnes résidant dans la concession, le nombre d'enfants de moins de 5 ans décédés dans la concession. Le décès de la mère, le sevrage, l'espacement de naissance avec le frère cadet, l'infection morbilleuse et la saison ont été utilisés comme des covariables dépendantes. Les autres facteurs de confusion possibles ont été examinés à partir de la naissance ou de la date de vaccination à 5 mois.

2.1.8 Les statistiques

Pendant la période de l'essai, 2467 enfants sont nés de mères résidentes dans la zone. 26 d'entre eux n'ont été enregistrés par le système de surveillance démographique qu'après l'âge de 5 mois et n'étaient donc pas éligibles pour l'étude. Avant l'âge de vaccination à 5 mois, 198 enfants étaient déjà décédés et 66 émigrés, laissant donc 2177 enfants pour l'inclusion dans l'étude. Les enfants sont inclus dans l'analyse de survie à partir de leur date de vaccination à 5 mois jusqu'au décès, à l'émigration ou au recensement de février 1992. Les enfants émigrés qui sont revenus dans la zone sont réintroduits dans l'analyse à partir de leur date de retour.

L'étude compare la mortalité totale dans les différents groupes à partir de l'âge de vaccination à 5 mois. Les taux bruts de mortalité basés sur le nombre de décès et les personnes-années-vécues-au-risque sont calculés pour les différents groupes vaccinaux. Puisque que la participation à la séance de vaccination de 10 mois peut introduire un biais de sélection, toutes les estimations sont standardisées sur la participation à cette séance de vaccination. Les estimations groupées sont obtenues en utilisant la méthode du maximum de vraisemblance (Rothman, 1986).

Des analyses multivariées utilisant le modèle de Cox sont également faites pour contrôler les différents facteurs de confusion et l'âge. L'âge est utilisé comme échelle de temps dans le modèle. Les effets sont exprimés en taux de mortalité (intervalle de confiance à 95%). Les enfants nés le même mois sont vaccinés le même mois. Donc, il est impossible de dissocier l'effet de la saison de vaccination et celui de la saison de naissance. Puisque les analyses en fonction de la saison et les analyses en fonction du mois de naissance donnent les

mêmes résultats, seules les analyses par saison sont faites ici. Aussi bien pour le calcul des taux bruts de mortalité que pour les analyses multivariées, le groupe SW-HT est comparé au groupe témoin seulement pour les 16 premières cohortes, alors que le groupe EZ-HT est comparé au groupe témoin pour l'ensemble des 24 cohortes mensuelles de naissance.

2.1.9 Aspects éthiques

L'étude a été approuvée par le Ministère de la Santé Publique du Sénégal, par l'ORSTOM (Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération) et par le Comité d'Ethique du Medical Research Council du Royaume Uni, en Gambie. Des réunions d'information ont été faites dans les villages avant le début de l'étude et un consentement informé a été obtenu auprès des parents pour les prélèvements sanguins lors des séances de vaccination.

2.3 Résultats

2.3.1 Population étudiée, couverture vaccinale et infection morbilleuse

Parmi les enfants éligibles, 72.8% (1588/2177) ont reçu un vaccin à 5 mois, 624 l'EZ-HT, 321 le SW-HT et 634 le placebo. 9 enfants ont reçu par erreur un vaccin qui n'était pas celui qu'ils devaient recevoir selon la randomisation : ils ont été exclus de l'analyse. Parmi les enfants qui sont inclus dans l'essai, 8.8% ont émigré pendant la période de suivi. Aucune différence n'a été trouvée dans les trois groupes vaccinaux en ce qui concerne les facteurs de confusion étudiés (annexe 4).

Dans le groupe placebo, 78.7% (480/610) des enfants encore résidents dans la zone à la fin de la période de suivi ont reçu le vaccin SW-std à 10 mois. Grâce aux campagnes de vaccinations qui ont suivi l'essai, la couverture vaccinale contre la rougeole a atteint 86.8% dans le groupe contrôle à l'âge de 2 ans et 90.4% à l'âge de 3 ans. 20 enfants de l'étude ont contracté la rougeole pendant la période de suivi dont 5 dans le groupe SW-HT, 6 dans le groupe EZ-HT et 9 dans le groupe contrôle. L'étude de l'efficacité des vaccins utilisés est présentée dans une autre étude (annexe 32). Parmi les enfants qui ont contracté la rougeole, 2 sont décédés plus tard. L'un d'entre eux appartenait au groupe

EZ-HT et l'autre au groupe témoin. Cependant, tous les deux ont développé la rougeole avant la vaccination.

2.3.2 Mortalité totale et mortalité par âge et sexe : SW-HT

Le tableau 21 montre les taux annuels de mortalité et les ratios de mortalité par âge, sexe et participation à la séance de vaccination de 10 mois pour les groupes témoin et SW-HT. Les courbes de survie sont visibles sur la figure 3. Les filles qui ont reçu la SW-HT ont une mortalité plus importante que leurs témoins ($p = 0.017$) (tableau 21). Il n'y a pas de différence chez les garçons. Les taux de mortalité des enfants qui sont venus aux séances de vaccination de 10 mois et celui de ceux qui ne sont pas venus ne diffèrent pas de manière significative.

Tableau 21 : Nombre de décès / personnes-années-vécues-à-risque (PAVR) en fonction du sexe, de l'âge et de la présence à la séance de vaccination de 10 mois.

Vaccinés du groupe Schwarz à haut titre (SW-HT) et témoins.
16 premières cohortes.

Enquête de février 1992. Niakhar, 1987-1992.

| nombre de décès/PAVR (taux de mortalité annuelle) | | | |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| | garçons | filles | total |
| <u>entre 5 et 10 mois</u> | | | |
| SW-HT | 6/61.3 (0.098) | 8/67.3 (0.119) | 14/128.6 (0.109) |
| Témoins | 7/72.4 (0.097) | 4/71.1 (0.056) | 11/143.6 (0.077) |
| RM** | 1.01 (0.34-3.01) | 2.11 (0.64-7.01) | 1.42 (0.62-3.13) |
| <u>Présents à la vaccination de 10 mois</u> | | | |
| SW-HT | 8/321.6 (0.025) | 17/377.9 (0.045) | 25/699.5 (0.036) |
| Témoins | 14/414.3 (0.034) | 9/429.7 (0.021) | 23/844.0 (0.027) |
| RM | 0.74 (0.31-1.75) | 2.15 (0.96-4.82) | 1.31 (0.74-2.31) |
| <u>Absents à la vaccination de 10 mois</u> | | | |
| SW-HT | 6/149.8 (0.040) | 2/114.5 (0.018) | 8/264.3 (0.030) |
| Témoins | 2/117.2 (0.017) | 1/126.6 (0.008) | 3/243.7 (0.012) |
| RM | 2.35 (0.47-11.62) | 2.21 (0.20-24.38) | 2.46 (0.65-9.25) |
| <u>total</u> | | | |
| SW-HT | 20/532.6 (0.038) | 27/559.8 (0.048) | 47/1092.3 (0.043) |
| Témoins | 23/603.8 (0.038) | 14/627.4 (0.022) | 37/1231.2 (0.030) |
| RM | 1.01 (0.55-1.84) | 2.14 (1.12-4.09) | 1.45 (0.94-2.23) |

** ratio de mortalité (intervalle de confiance à 95%)*

Note : Un test d'interaction entre groupe vaccinal et sexe n'est pas significatif ($p = 0.095$). Tous les enfants du groupe SW-HT ont atteint l'âge de 44 mois ; le ratio de mortalité à 44 mois est de 1.48 (0.96-2.28), $p = 0.074$.

Les différences observées ci-dessus ne changent pas si on exclut de l'analyse les enfants du groupe SW-HT qui ont été revaccinés et/ou les enfants du groupe témoin qui ont été revaccinés plus tard avec des vaccins à haut titre. Les résultats demeurent aussi inchangés si on inclut les émigrants dans l'analyse. Nous avons étudié les effets sur la mortalité des facteurs de confusion biologiques, culturels et socio-économiques qui sont indépendants du groupe vaccinal. Les seuls facteurs significativement corrélés à la mortalité sont la saison, le poids, la taille et le décès de la mère. Le contrôle de ces facteurs de même que celui du sexe et de l'âge dans un modèle de Cox n'a pas d'effet sur les ratios de mortalité RM (1.46 (0.95-2.25), $p = 0.087$).

2.3.3 Mortalité totale et mortalité par âge et sexe : EZ-HT

Le tableau 22 montre les taux annuels de mortalité et les ratios de mortalité par âge, sexe et participation à la séance de vaccination de 10 mois pour les groupes témoin et EZ-HT. Les courbes de survie sont visibles sur la figure 4. Les filles qui ont reçu l'EZ-HT ont une mortalité plus importante que leurs témoins ($p = 0.013$) (tableau 22). Il n'y a pas de différence chez les garçons. Si on restreint l'analyse aux enfants qui étaient présents aux séances de vaccination de 5 et 10 mois, les calculs comparent alors la mortalité des enfants qui ont reçu l'EZ-HT avec celle des enfants qui ont reçu le SW-std ; le ratio de mortalité devient alors RM = 1.13 (0.79-1.63) pour les deux sexes confondus et RM = 1.62 (0.97-2.69), $p = 0.060$ pour les filles.

Figure 3 : Courbes de survie des enfants vaccinés avec le vaccin SW-HT et de leurs témoins en fonction du sexe. Enfants nés entre février 1987 et mai 1988. Niakhar, Sénégal.

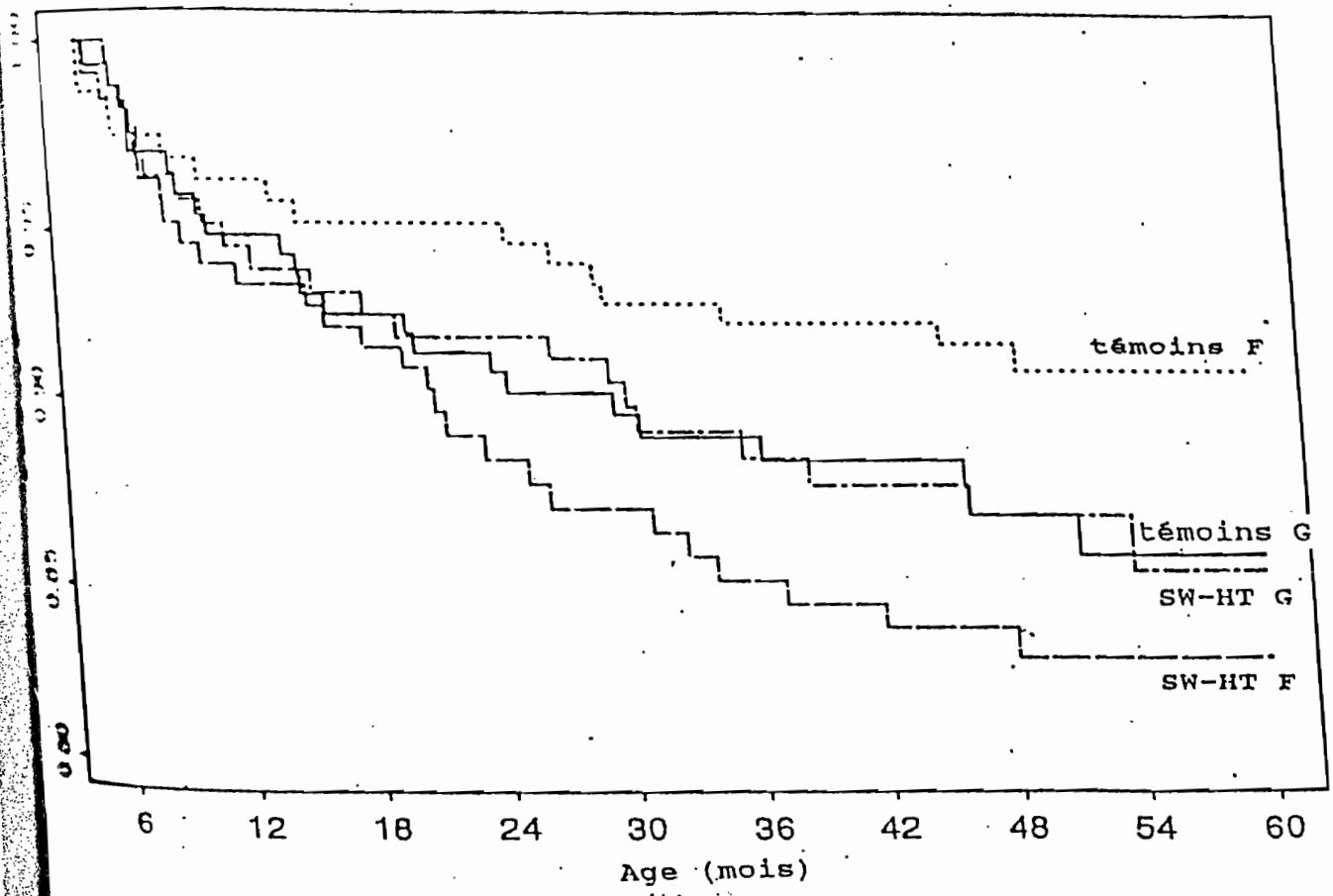


Figure 4 : Courbes de survie des enfants vaccinés avec le vaccin EZ-HT et de leurs témoins en fonction du sexe. Enfants nés entre février 1987 et janvier 1989. Niakhar, Sénégal.

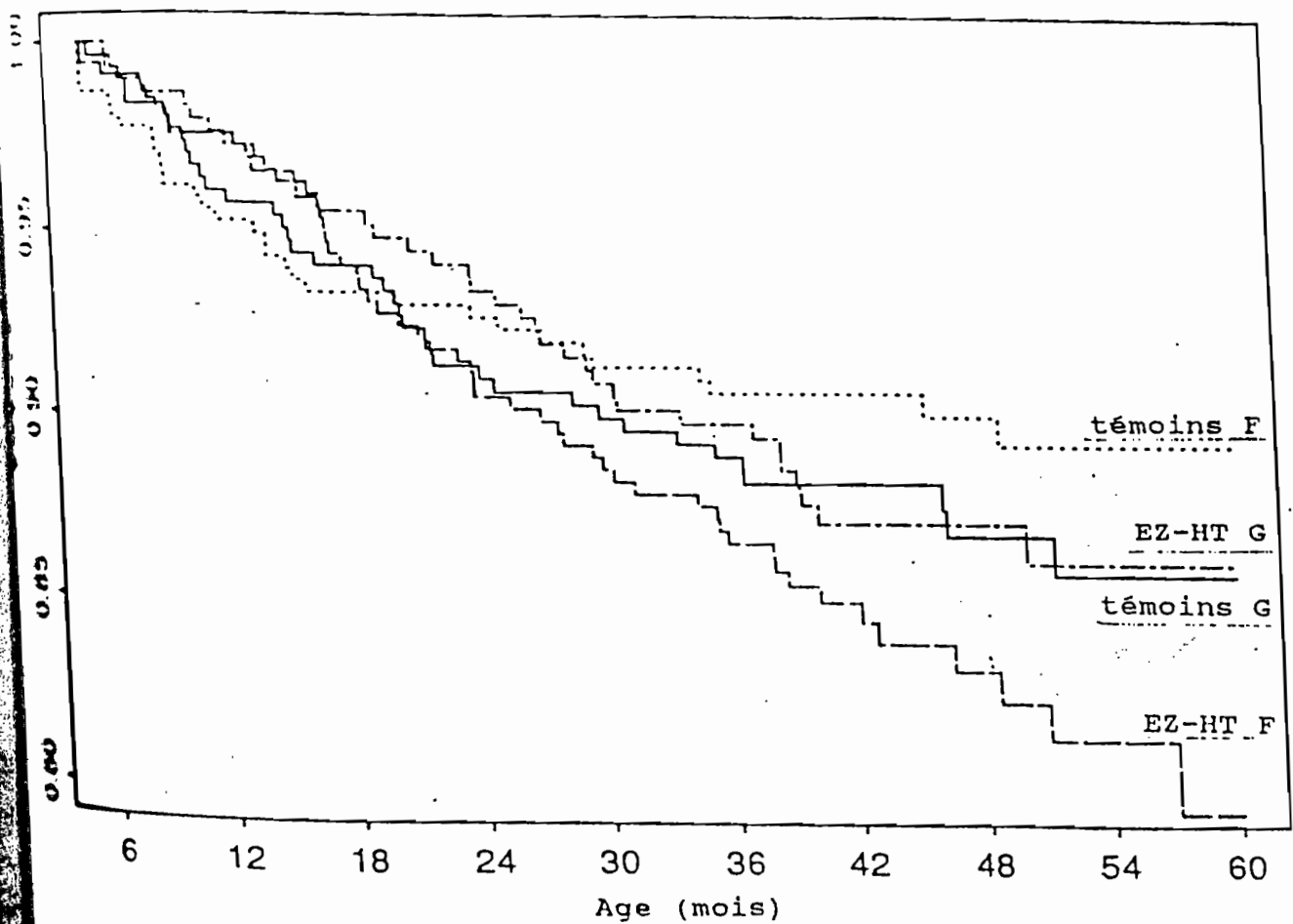


Tableau 22 : Nombre de décès / personnes-années-vécues-à-risque (PAVR) en fonction du sexe, de l'âge et de la présence à la séance de vaccination de 10 mois. Vaccinés du groupe Edmonston-Zagreb à haut titre (EZ-HT) et témoins. Toutes les 24 cohortes. Enquête de février 1992. Niakhar, 1987-1992.

| Nombre de décès/PAVR (taux de mortalité annuelle) | | |
|---|-------------------|-------------------|
| garçons | filles | total |
| <u>entre 5 et 10 mois</u> | | |
| EZ-HT 4/120.4 (0.033) | 6/132.6 (0.045) | 10/252.9 (0.040) |
| Témoins 7/127.0 (0.055) | 10/130.9 (0.076) | 17/257.9 (0.066) |
| RM** 0.60 (0.18-2.06) | 0.59 (0.22-1.63) | 0.60 (0.27-1.31) |
| <u>présents à la vaccination de 10 mois</u> | | |
| EZ-HT 20/579.9 (0.035) | 31/615.6 (0.050) | 51/1195.5 (0.043) |
| Témoins 27/675.6 (0.040) | 16/698.4 (0.023) | 43/1374.0 (0.031) |
| RM 0.86 (0.48-1.54) | 2.20 (1.20-4.02) | 1.36 (0.91-2.05) |
| <u>absents à la vaccination de 10 mois</u> | | |
| EZ-HT 12/204.0 (0.059) | 14/234.2 (0.060) | 26/438.2 (0.059) |
| Témoins 4/142.5 (0.028) | 3/164.9 (0.018) | 7/307.4 (0.023) |
| RM 2.05 (0.66-6.37) | 3.29 (0.94-11.43) | 2.61 (1.13-6.00) |
| <u>total</u> | | |
| SW-HT 36/904.3 (0.040) | 51/982.8 (0.052) | 87/1886.6 (0.046) |
| Témoins 38/945.1 (0.040) | 29/994.2 (0.029) | 67/1939.3 (0.035) |
| RM 1.03 (0.65-1.62) | 1.76 (1.12-2.79) | 1.32 (0.96-1.82) |

** ratio de mortalité (intervalle de confiance à 95%)*

Note : Le test d'interaction entre groupe vaccinal et sexe n'est pas significatif ($p=0.074$). Tous les enfants du groupe EZ-HT ont atteint l'âge de 36 mois ; le ratio de mortalité à 36 mois est de 1.17 (0.84-1.62), $p=0.348$.

Pour le groupe EZ-HT, la différence de mortalité avec le groupe témoin augmente avec l'âge après la vaccination ; le ratio de mortalité étant de 0.60 (0.27-1.31) entre 5 et 10 mois, 1.57 (1.09-2.24) à partir de l'âge de 10 mois et 2.02 (1.17-3.47) après l'âge de 2 ans : ce qui indique une interaction entre la vaccination et le délai après vaccination ($p=0.039$). La tendance à une augmentation de la mortalité après 10 mois est plus prononcée pour les filles (MR = 2.39 (1.40-4.09)).

Le contrôle des différentes sources de biais possibles ne modifie pas les résultats. D'autre part, l'ajustement des ratios de mortalité en fonction des facteurs de confusion pouvant influencer la mortalité ne change pas les ratios de mortalité (RM = 1.33 (0.96-1.83), $p=0.083$).

Le groupe témoin a un taux de mortalité féminine faible (RM (filles/garçons) = 0.73 (0.45-1.18) mais cette différence est surtout concentrée chez ceux qui ont reçu le vaccin SW-std parmi lesquels on a compté 16 décès de filles et 26 décès de garçons (RM = 0.57 (0.31-1.07)). Parmi les enfants du groupe témoin qui sont décédés avant d'avoir reçu un vaccin contre la rougeole, 13 décès de filles et 12 de garçons sont notés (RM = 1.08).

2.3.4 Les causes de décès

L'analyse des causes de décès (tableau 23) ne montre pas de différence en fonction du groupe vaccinal ou du sexe. Il existe plus de décès de filles dans les groupes à haut titre, mais la distribution des causes de décès ne diffère pas de manière significative. Cette distribution ne change pas si l'analyse est faite selon l'âge.

Tableau 23 : Causes de décès en fonction du sexe et du groupe vaccinal.
Niakhar, 1987-1992.

| Causes de décès | EZ-HT | SW-HT | témoins |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| <u>nombre de décès de filles</u> | | | |
| diarrhées | 11 (22%) | 5 (19%) | 7 (24%) |
| paludisme | 11 (23%) | 5 (19%) | 6 (21%) |
| malnut. | 14 (27%) | 5 (19%) | 6 (21%) |
| pneumonie | 3 (6%) | 5 (19%) | 2 (7%) |
| autres | 5 (10%) | 3 (11%) | 0 (0%) |
| inconnus | 7 (14%) | 4 (15%) | 8 (28%) |
| total | 51 (100%) | 27 (100%) | 29 (100%) |
| <u>nombre de décès de garçons</u> | | | |
| diarrhées | 15 (42%) | 5 (25%) | 9 (24%) |
| paludisme | 5 (14%) | 2 (10%) | 10 (26%) |
| malnut. | 7 (19%) | 4 (20%) | 5 (13%) |
| pneumonie | 1 (3%) | 3 (15%) | 2 (5%) |
| autres | 2 (6%) | 1 (5%) | 1 (3%) |
| inconnus | 6 (17%) | 5 (25%) | 11 (29%) |
| total | 36 (100%) | 20 (100%) | 38 (100%) |

2.3.5 Le statut nutritionnel

Aucune différence significative n'est retrouvée entre les trois groupes vaccinaux en ce qui concerne le statut nutritionnel à 5 ou 10 mois. Cependant, les garçons ont une taille/âge (T/A) significativement plus basse que les filles à 5 et 10 mois ($p < 0.05$). En plus, ils ont un poids/âge (P/A) et un poids/taille (P/T) significativement plus bas à 10 mois ($p < 0.05$).

Entre l'âge de 2 ans et l'âge de 4 ans, les garçons continuent à avoir des P/A et T/A plus bas que les filles ($p < 0.05$). Il y a significativement plus de filles du groupe EZ-HT que de filles témoins qui ont un P/A ($p = 0.045$) ou un T/A ($p = 0.033$) inférieurs ou égaux à -3 écarts type Z-scores (tableau 24).

Tableau 24 : Indices anthropométriques (z-score) des vaccinés du groupe EZ-HT et des témoins. Niakhar, novembre-décembre 1990 et janvier 1992.

| | filles | | garçons | |
|---------------------------------------|--------|---------|---------|---------|
| | EZ-HT | témoins | EZ-HT | témoins |
| <u>Novembre 1990 (âge 22-45 mois)</u> | | | | |
| poids/âge | | | | |
| moyenne | -1.37 | -1.23 | -1.44 | -1.40 |
| <= -3 z* | 14/249 | 6/269 | 13/238 | 15/251 |
| <= -2 z* | 68/249 | 56/269 | 76/238 | 57/251 |
| taille/âge | | | | |
| moyenne | -1.70 | -1.55 | -1.75 | -1.79 |
| <= -3 z* | 34/251 | 21/269 | 27/238 | 35/252 |
| <= -2 z* | 89/251 | 91/269 | 92/238 | 96/252 |
| poids/taille | | | | |
| moyenne | -0.38 | -0.30 | -0.48 | -0.40 |
| <= -3 z* | 1/249 | 0/269 | 2/238 | 0/251 |
| <= -2 z* | 9/249 | 4/269 | 15/238 | 5/251 |
| tour de bras | | | | |
| moyenne | 148 | 148 | 147 | 147 |
| < 11 cm | 3/249 | 0/269 | 2/238 | 0/251 |
| <12.5 cm | 9/249 | 11/269 | 14/238 | 10/251 |
| <u>Janvier 1992 (âge 36-60 mois)</u> | | | | |
| tour de bras | | | | |
| moyenne | 154 | 153 | 151 | 151 |
| < 11 cm | 0/236 | 0/262 | 0/232 | 0/244 |
| <12.5 cm | 3/236 | 0/262 | 4/232 | 2/244 |

2.4 Discussion

Les données de notre étude montrent *que l'administration précoce de vaccins à haut titre contre la rougeole peut être associée à une augmentation de la mortalité* si on la compare à l'administration plus tardive du vaccin Schwarz standard. Cependant la différence de mortalité observée n'est pas significative. En outre, à l'âge de 36 mois (âge atteint par l'ensemble des enfants de l'étude), le ratio de mortalité est seulement de 1.17 pour le groupe EZ-HT (0.91 pour les garçons et 1.44 pour les filles), ce qui est très différent du ratio de mortalité de 1.80 à l'âge de 41 mois rapporté dans une communication préliminaire des mêmes données (Garenne & Al., 1991a). Comme cela a déjà été publié (Aaby & Al., 1991), il n'y a pas de différence de mortalité entre les vaccinés avec l'EZ-HT et les témoins parmi les enfants inclus lors du dernier tiers de l'étude. La principale observation inattendue est que les filles qui ont reçu les vaccins à haut titre (EZ-HT ou SW-HT) contre la rougeole ont un taux de mortalité significativement plus important que les filles du groupe témoin. Les enfants du groupe EZ-HT ont une mortalité après 10 mois significativement plus élevée que les enfants du groupe témoin qui, à cet âge, ont pour la grande majorité reçu le vaccin standard. Les données de notre étude reproduisent donc les tendances trouvées à Bissau (EPI, 1991).

Notre étude *n'a pas été conçue pour étudier une différence de morbidité et/ou de mortalité entre les différents groupes vaccinaux après l'âge de 10 mois*. Par conséquent, comme nous l'avons déjà dit, des biais peuvent être introduits par la manière dont elle a été conduite. En premier lieu, la participation aux séances de vaccination de 10 mois est plus importante pour le groupe témoin. Cela peut affecter nos analyses de survie puisque lors des séances de vaccination, les enfants étaient vus par un médecin et recevaient des conseils nutritionnels et une prophylaxie antipalustre. Cependant, la mortalité observée n'est pas modifiée si on standardise les calculs sur la participation aux séances de vaccination de 10 mois. Pour les filles, la mortalité est plus importante aussi bien pour celles qui ont participé aux séances de vaccination à 10 mois que pour celles qui n'y ont pas participé. En second lieu, les enfants séronégatifs dans les deux groupes vaccinaux à haut titre ont été revaccinés avec un autre vaccin contre la rougeole. Cependant, l'exclusion de l'analyse des enfants revaccinés n'affecte pas les différences observées. En troisième lieu, quelques enfants du groupe témoin ont été vaccinés avec l'EZ-HT quand ce vaccin est devenu le vaccin de routine dans la zone d'étude. Le fait de tronquer le suivi de

ces enfants au moment où ils ont été vaccinés élimine du groupe des témoins un certain nombre d'enfants absents aux séances de vaccination de 10 mois. Cependant, même si ces enfants sont inclus après vaccination dans l'analyse, cela n'altère pas les résultats observés.

Le suivi à long terme pose souvent un problème lié aux perdus de vue. Un effort spécial a été apporté dans le cadre de cette étude pour retrouver tous les enfants de l'étude. Donc *le problème des perdus de vue ne se pose pas*. Une faible efficacité vaccinale des vaccins à haut titre pourrait expliquer une différence de mortalité, mais leur efficacité vaccinale est acceptable (annexe 32) Nous n'avons trouvé aucun autre problème méthodologique ou lié à la randomisation qui pourrait montrer que nos observations sont biaisées.

Puisque les filles n'ont pas un taux de mortalité significativement plus élevé que celui des garçons dans les groupes des vaccins à haut titre, on pourrait penser que *la surmortalité à long terme des filles pourrait résulter d'une sous mortalité inhabituelle des filles du groupe témoin*. Cependant, le sex-ratio de mortalité (filles/garçons) (0.57) pour les vaccinés avec le SW-std n'est pas particulièrement bas comparé aux sex-ratio de mortalité des vaccinés avec le même vaccin 2 ans avant (RM = 0.61(0.40-0.94)) et 2 ans après (0.71 (0.33-1.51)) la période de l'essai (chapitre III.6).

Il est bon de souligner que *les vaccins à haut titre ne sont pas associés à une surmortalité par rapport au groupe non vacciné entre l'âge de 5 mois et celui de 10 mois*. Il est impossible d'en dire autant après 10 mois puisque dans l'étude, aucun enfant n'a été randomisé pour recevoir le placebo et ne pas être vacciné contre la rougeole à 10 mois. Tout de même, l'analyse de la mortalité des enfants non vaccinés au cours et après la période de l'essai a permis de noter que les taux de mortalité après 10 mois en fonction du sexe des non vaccinés sont supérieurs ou égaux aux taux de mortalité des enfants qui ont reçu les vaccins à haut titre. Donc, les données dont nous disposons *ne nous permettent pas d'affirmer de manière absolue que les vaccins à haut titre augmentent la mortalité des filles mais plutôt de suggérer que le vaccin standard favorise une meilleure survie des filles*.

Puisque les essais vaccinaux qui ont utilisé le vaccin Edmonston-Zagreb à dose standard ou à dose moyenne ne montrent pas d'excès de mortalité par rapport au vaccin SW-std, on peut penser que *c'est le titre du vaccin qui est*

responsable des différences observées et non la souche. Cette hypothèse est d'autant plus vraisemblable que des études (Aaby & Al., 1988 ; Whittle & Al., 1990) ont montré une association entre mortalité à long terme et intensité d'exposition au virus sauvage. Cependant, la différence en fonction du sexe est pour le moment sans explication claire. La prévalence de l'infection VIH qui peut interagir avec les vaccins à haut titre est très basse dans la population étudiée (Garenne & Al., 1991a).

Le fait qu'il n'existe pas d'explications plausibles qui soutiennent nos observations a contribué à créer quelques soupçons par rapport aux données (EPI, 1991). Mais, d'autres études ont montré les mêmes tendances (EPI, 1992). Des études pour élucider le support biologique de ces observations sont donc souhaitables.

Il n'y a pas de publication qui calcule le bénéfice sur la survie des enfants si on remplace la politique de vaccination avec le SW-std à 9 mois par une politique qui utilise le vaccin EZ-HT à 6 mois ; *mais le gain de survie attendu de cette nouvelle politique vaccinale ne devrait pas compenser l'excès de mortalité de 20% (observé à Bissau (EPI, 1991) et dans notre étude) attribuée à cette vaccination.* Vu la cohérence des résultats retrouvés dans trois études différentes, un comité ad-hoc sur les vaccins à haut titre a récemment recommandé que l'utilisation de ces vaccins soit interrompue (EPI, 1992).

3 IMPACT A LONG TERME DES VACCINS A HAUT TITRE CONTRE LA ROUGEOLE SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE ET SUR L'ETAT NUTRITIONNEL

Chez certains patients, le virus morbilleux peut persister pendant longtemps dans divers tissus de l'organisme. Ces patients sont les suivants :

a) les enfants malnutris sévères se présentant à l'hôpital 3 à 5 semaines après le début de leur rougeole. Cette observation a été faite au Kenya par Scheifele et Forbes (Scheifele & Al., 1972) qui ont mis en évidence des cellules géantes dans le nasopharynx de jeunes malnutris après leur rougeole. De même, Dossetor et Whittle (Dossetor & Al., 1977) ont montré la présence du virus morbilleux dans les lymphocytes d'enfants malnutris sévères au Nigéria ;

b) les sujets immunodéprimés comme les enfants leucémiques ou sous chimiothérapie cytotoxique. Ces enfants abritent pendant longtemps le virus morbilleux en cas d'infection par ce dernier, ce qui se traduit par une pneumonie à cellules géantes ;

c) les enfants souffrant de pan-encéphalite subaiguë sclérosante. Chez ces derniers, il y a une multiplication continue du virus dans le cerveau.

Par ailleurs, l'infection chronique par le virus morbilleux entraîne une immunodépression se manifestant par une anergie aux intra-dermo réactions (Von Pirquet, 1908) et une diminution des lymphocytes du sous-groupe CD₄ (McChesney & Al., 1989a, 1989b). Les malades devenant ainsi immunodéprimés sont exposés à des infections opportunistes qui peuvent être létales.

Vu l'écart de mortalité observé après administration de vaccins à haut titre contre la rougeole par rapport à l'administration du vaccin SW-std, nous nous sommes demandé si ces vaccins n'étaient pas responsables d'une immunodépression liée à la persistance du virus vaccin dans l'organisme. Cette immunodépression serait alors responsable de l'importante mortalité différée observée. Cette question fait l'objet de l'étude que nous allons présenter ci-après. Nous étudierons aussi dans ce chapitre si les vaccins à haut titre ont un effet à long terme sur l'état nutritionnel des vaccinés.

3.1 Le protocole de l'étude

Il s'agit d'une étude randomisée effectuée sur un échantillon de 143 enfants tirés au sort parmi la population d'enfants vaccinés soit avec le vaccin Edmonston-Zagreb à haut titre (EZ-HT) soit avec le placebo à 5 mois. Lors de sa conception, cette étude avait pour objectif d'étudier l'EZ-HT par rapport au placebo. Si par la suite une tendance était retrouvée, la même étude serait faite parmi les enfants qui ont reçu le vaccin Schwarz à haut titre (SW-HT) à 5 mois.

3.1.1 Les cohortes étudiées

L'étude est limitée aux cohortes 13 à 20 de l'étude originelle qui portait sur 24 cohortes mensuelles de naissance. La raison de ce choix est liée au fait qu'au moment de l'étude, l'analyse des données de mortalité montrait un excès de mortalité des enfants vaccinés avec les vaccins à haut titre par rapport aux ceux qui ont reçu le placebo/SW-std pour les 16 premières cohortes et une tendance contraire pour les 8 dernières cohortes. Il a alors été décidé de prendre 4 cohortes mensuelles de naissance dans chacune de ces deux sous-populations.

3.1.2 La randomisation

Elle est faite avec le module ANALYSIS de EPI INFO. Deux listes de 70 enfants chacune, composées de survivants non émigrés, ont été tirées au sort parmi les groupes EZ-HT et placebo/SW-std. Deux autres listes supplémentaires de 20 enfants chacune ont été tirées au sort pour remplacer les enfants qui refuseraient de participer à l'étude ou qui seraient absents lors des passages dans les concessions. Dans ces cas, le remplacement se fait par le premier enfant figurant sur la liste des remplaçants du même groupe vaccinal. Aucun refus de participation à l'étude n'a été enregistré. 3 enfants du groupe EZ-HT ont accepté de participer à l'étude mais n'ont pu faire l'objet de prélèvements sanguins pour des raisons techniques (première tentative de prélèvement sanguin échouée). Cependant, ils ont fait l'objet des autres examens prévus par le protocole. Ces enfants ont été conservés dans les effectifs, mais ont tout de même été remplacés par trois autres enfants du même groupe à partir de la liste des remplaçants. C'est ce qui explique la différence des effectifs entre les deux

groupes vaccinaux (70 pour le groupe placebo/SW-std et 73 pour le groupe EZ-HT). Tous les enfants du groupe placebo qui ont été randomisés ont reçu le vaccin standard plus tard. La plupart d'entre eux (91.4%) l'ont reçu à 10 mois.

3.1.3 Les examens prévus par le protocole

Les examens sont effectués au cours des différentes visites dont chacun des enfants randomisés a fait l'objet. Ces visites sont au nombre de quatre. Elles sont toutes effectuées par le médecin du projet sauf la deuxième qui est effectuée par un technicien de laboratoire sous la supervision du médecin.

La première visite

Au cours de cette visite, un examen clinique est fait pour chaque enfant. L'examen clinique comprend, outre un examen physique, un interrogatoire détaillé qui permet de préciser en particulier le nombre de consultations médicales dont l'enfant a fait l'objet depuis l'âge de 10 mois (c'est-à-dire l'âge du dernier contact avec l'équipe de vaccination sur place). Au cours de cette première visite, il est aussi procédé à des mesures anthropométriques de tous les enfants. Ainsi, chaque enfant est pesé, mesuré et son tour de bras est pris. La mesure du poids est faite avec une balance SECA pour bébé (précision : 10 grammes) et celle de la taille en position debout avec une toise de fabrication locale (précision : 1 millimètre). Le tour de bras est pris avec une bandelette TALC qui a une précision de 2 millimètres.

En plus, chaque enfant a fait l'objet d'une intra-dermo réaction (IDR) pour la mesure de l'immunité à médiation cellulaire. Les antigènes utilisés pour cette IDR sont la tuberculine et le candida qui sont tous les deux préparés au laboratoire du Medical Research Council (MRC) en Gambie. Vu le nombre relativement important de réactions négatives après IDR, la technique utilisée a beaucoup changé au cours de l'étude. En effet, au début, la technique utilisée était la technique des injecteurs sans aiguilles avec une dose standard d'antigène, puis, vu le petit nombre de réactions positives, la dose d'antigènes administrés a été doublée en conservant la même technique d'administration. Devant la persistance d'un nombre important de réactions négatives, il a été utilisé successivement la voie intradermique avec des aiguilles et 1 dose

standard puis 1 dose doublée. Les injections ont été faites à la face antérieure du bras gauche pour la tuberculine et celle du bras droit pour le candida.

Juste avant les IDR, les enfants ont fait l'objet d'une prise de sang. Il s'agit d'un prélèvement intraveineux réalisé au niveau d'une veine de la face dorsale de la main gauche de l'enfant. Le sang est ainsi recueilli dans un vacutainer stérile et envoyé au frais dans les 8 heures au laboratoire du MRC pour traitement immédiat.

Il a été administré à tous les enfants qui ont accepté de participer à l'étude une première dose de vaccin contre la rage au cours de cette visite. Cette vaccination avait une visée double. D'une part, elle visait une sorte de compensation (la vaccination a aussi été faite en cas de refus de participation à l'étude). D'autre part, elle visait à étudier l'immunité (une différence de l'état immunitaire entre les deux groupes devrait se refléter en principe sur la réponse immunitaire après vaccination contre la rage). Notons que le vaccin antirabique est un vaccin tué. Il n'a donc pas à priori d'effets nocifs sur les sujets immunodéprimés.

Les autres visites

La deuxième visite est effectuée par un technicien de laboratoire bien expérimenté pour la lecture des IDR. Cette visite est faite 48 heures après la première. L'objectif est la lecture des IDR. La mesure de la réaction est faite à l'aide d'une réglette graduée en millimètres.

La troisième visite est faite environ 4 semaines après la première. Les enfants reçoivent à ce moment leur deuxième dose de vaccin antirabique.

La quatrième visite se déroule environ 4 semaines après la troisième. Au cours de cette visite, un deuxième prélèvement sanguin est effectué chez les enfants en vue d'étudier l'immunité induite par la vaccination contre la rage. Le sang est recueilli dans un microtainer non hépariné avec séparateur de sérum. La prise de sang est faite à la pulpe du doigt après incision à l'aide d'un vaccinostyle stérile. Le sang recueilli est centrifugé le même jour et congelé sur place à -12°C en attendant le transfert de l'ensemble des sérums dans les laboratoires du MRC.

Le transfert des sérums et leur traitement ont été faits 2 mois environ après le début de la collecte des spécimens.

3.1.4 Le travail de laboratoire

Plusieurs analyses biologiques sont faites sur le sang collecté au cours de cette étude. Ces analyses sont effectuées en fonction des besoins au laboratoire du MRC en Gambie, au laboratoire de virologie du Centers for Diseases Control aux USA (CDC), à l'Institut Pasteur de Dakar (IPD) et au Statens Seruminstitut au Danemark.

Au MRC, les analyses suivantes ont été faites :

* avec le premier prélèvement :

- le comptage leucocytaire ;
- l'étude des sous-populations lymphocytaires : elle s'est faite avec une machine Facs Scanner et a intéressé les sous-groupes CD3, CD4 et CD8 ;
- le dosage de la néoptérine sérique par radio-immunologie et de l'albumine sérique par la méthode colorimétrique ;
- l'étude de la parasitémie palustre ;
- la détermination du titre d'anticorps contre la rougeole par la méthode d'inhibition de l'hémagglutination

* avec le deuxième prélèvement :

- le titrage des anticorps contre la rage par la méthode ELISA.

Au CDC, les analyses suivantes ont été faites :

* avec le premier prélèvement :

- l'étude de la présence de particules du virus vaccinal par la méthode de la PCR.

* avec le deuxième prélèvement :

le titrage des anticorps contre la rage par la méthode de neutralisation sur plaque

A l'IPD, c'est essentiellement les anticorps contre la fièvre jaune qui ont été titrés. Deux méthodes ont été utilisées : l'ELISA et la neutralisation sur plaque. Vu l'imprécision de l'ELISA, seuls les résultats de la technique de neutralisation sur plaque sont utilisés pour l'analyse des données.

Une deuxième analyse des anticorps rabiques a aussi été faite à l'IPD. La méthode utilisée pour cette deuxième lecture est l'ELISA.

Au Statens Seruminstitut, il a été réalisé les dosages du rétinol et de la protéine C-réactive plasmatiques. Ces dosages ont été faits sur le premier échantillon de sang recueilli.

3.2 Résultats

Puisque l'excès de mortalité observé est fonction du sexe, tous les résultats ont été standardisés sur le sexe:

Peu de différences ont été trouvées entre les groupes vaccinaux. Ces différences concernent les épisodes morbides et les titres d'anticorps contre la rage, la rougeole et la fièvre jaune.

3.2.1 *Les épisodes morbides*

Il n'est pas observé de différence entre les nombres de consultations médicales pour épisodes morbides non accidentels dans les deux groupes vaccinaux (RR (EZ-HT/placebo) = 1.31 (0.84-2.03), $p = 0.30$). Cependant, si on ne considère que les filles, il y a une augmentation significative du nombre de consultations médicales pour les enfants vaccinés avec l'EZ-HT (RR = 2.01 (1.00-4.03) $p = 0.04$ (tableau 25) par rapport aux enfants du même sexe qui ont reçu le placebo/SW-std. Pour les garçons, il n'y a pas de différence (RR = 0.90 (0.5-1.65), $p = 0.93$).

Tableau 25 : Nombre d'enfants qui ont consulté au moins une fois au dispensaire ou à l'hôpital après l'âge de 10 mois / nombre total d'enfants dans le groupe vaccinal en fonction du sexe.
Siakhar, novembre 1991.

| | filles | garçons | total |
|---------|-------------|-------------|-------------|
| EZ-HT | 17/36 (47%) | 13/37 (35%) | 30/73 (41%) |
| Témoins | 3/34 (24%) | 14/36 (39%) | 22/70 (31%) |

3.2.2 Les titres des anticorps antirabiques après vaccination contre

la rage

Les filles vaccinées avec l'EZ-HT ont un titre moyen d'anticorps contre la rage après vaccination plus important que celui des filles du groupe placebo/SW-std, et la différence est statistiquement significative ($p = 0.01$). En effet, le titre moyen d'anticorps neutralisants contre la rage exprimée en logarithme décimal est de 2.99 (± 0.05 erreurs type) pour les filles du groupe EZ-HT contre 2.79 (± 0.06 erreurs type) pour les filles du groupe placebo/SW-std (tableau 26). En ce qui concerne les garçons, c'est la tendance contraire qui est observée sans que celle-ci ne soit statistiquement significative ($p = 0.08$). En effet, les moyennes observées pour les garçons des groupes EZ-HT et placebo/SW-std sont respectivement égales à 2.69 (± 0.06 erreurs type) et 2.84 (± 0.07 erreurs type). Indépendamment du sexe, les titres moyens sont exactement les mêmes en fonction du groupe vaccinal (tableau 26).

Tableau 26 : Titres moyens (\log_{10}) d'anticorps neutralisants contre la rage (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Siakhar, novembre 1991.

| | filles | garçons | total |
|---------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| EZ-HT | 2.99 (± 0.05) n= 25 | 2.69 (± 0.06) n= 32 | 2.82 (± 0.04) |
| Témoins | 2.79 (± 0.06) n= 26 | 2.84 (± 0.07) n= 30 | 2.82 (± 0.04) |

L'analyse des résultats obtenus par la méthode ELISA donne des résultats similaires (annexe 5).

3.2.3 Les anticorps neutralisants contre la rougeole

Les titres d'anticorps neutralisants contre la rougeole ne sont disponibles que pour 134 des 143 enfants de l'étude. 67 d'entre eux sont du groupe EZ-HT et 67 du groupe placebo/SW-std. Les moyennes d'âge au moment des prélèvements sont les mêmes dans les deux groupes vaccinaux : 39.7 mois (± 2.4 écarts type) pour le groupe EZ-HT et de 40.5 mois (± 2.6 écarts type) pour le groupe placebo/SW-std. La sensibilité du test utilisé est 62.5 mUI/ μ l et les dilutions au 1:2 ont été faites jusqu'à 13 dilutions.

Le titre moyen (en \log_2) d'anticorps sériques neutralisants contre la rougeole est de 6.25 (± 0.25 erreurs types) (= 4757 mUI/ μ l) pour le groupe placebo/SW-std et de 4.97 (± 0.29 erreurs type) (= 1958 mUI/ μ l) pour le groupe EZ-HT. Les différences restent significatives quel que soit le sexe des enfants (tableau 27). D'autre part, les filles semblent avoir une meilleure réponse immunitaire que les garçons en général ($p = 0.09$). Cette tendance est retrouvée quel que soit le type de vaccin reçu (tableau 27).

Tableau 27 : Titres moyens (\log_2) d'anticorps antimorbilleux (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, Novembre 1991.

| | filles | garçons | total |
|--------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| EZ-HT | 5.33 (± 0.43) n= 33 | 4.62 (± 0.40) n= 34 | 4.97 (± 0.29) |
| SW-std | 6.61 (± 0.40) n= 31 | 5.94 (± 0.32) n= 36 | 6.25 (± 0.25) |

3.2.4 Les anticorps contre la fièvre jaune

Les titres moyens d'anticorps contre la fièvre jaune sont les mêmes dans les deux groupes vaccinaux. Ils sont de 1.41 (\log_2) pour le groupe EZ-HT et 1.40 (\log_2) pour le groupe placebo/SW-std (annexe 6). Il n'y pas de différence en fonction du sexe. Cependant, dans le groupe placebo/SW-std, les filles ont un titre moyen d'anticorps antiamariles plus important que les garçons ($p = 0.03$).

Le titre moyen d'anticorps contre la rougeole est significativement plus élevé parmi les enfants qui ont reçu le vaccin standard à 10 mois en même temps que le vaccin antiamarile et qui sont séropositifs après vaccination contre la fièvre

jaune que parmi les enfants du même statut vaccinal contre la rougeole et qui sont séronégatifs après vaccination contre la fièvre jaune. Cette tendance n'est pas retrouvée parmi les enfants qui ont reçu le vaccin EZ-HT à 5 mois et le vaccin contre la fièvre jaune à 10 mois (tableau 28 et annexe 7). L'étude des titres moyens d'anticorps contre la fièvre jaune en fonction de la séropositivité après vaccination contre la rougeole ne montre pas des résultats aussi évidents vu le nombre peu important (1) d'enfants séronégatifs après vaccination contre la rougeole à 10 mois (annexe 8).

Tableau 28 : Titres moyens (\log_2) d'anticorps contre la rougeole (erreur type) en fonction de la séropositivité après vaccination contre la fièvre jaune et du type de vaccin antimorbilleux.
Niakhar, Novembre 1991.

| Séropositivité fièvre jaune | EZ-HT à 5 mois | SW-std à 10 mois |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| séropositifs | 5.1 (0.30) n= 44 | 6.7 (0.18) n= 46 |
| séronégatifs | 5.3 (1.13) n= 8 | 5.2 (0.80) n= 13 |

3.2.5 Les sous-populations lymphocytaires

Nos données ne montrent aucune déficience immunitaire absolue ou relative d'un quelconque des deux groupes vaccinaux (annexe 9).

Les filles du groupe EZ-HT ont une leucocytose moyenne un peu plus élevée que celle des filles du groupe placebo/SW-std. La différence semble surtout marquée pour la sous-population lymphocytaire CD3. Cependant, aucune de ces différences n'est significative (annexe 9).

3.2.6 La parasitémie palustre

L'analyse de la parasitémie montre que le paludisme a une forte prévalence dans la zone. En effet, plus d'un enfant sur trois (37%) examinés présentent une parasitémie positive. Les chiffres que nous présentons dans l'annexe 10 ne concernent que les enfants qui ont une parasitémie positive. Ce tableau ne

montre pas de différence entre les groupes vaccinaux. D'autre part, en ce qui concerne le nombre d'enfants infectés, il n'y a pas de différence entre les deux groupes vaccinaux (annexe 11).

L'étude des sous-populations lymphocytaires en fonction de la parasitémie ne montre pas de corrélation. Tout au plus, elle montre un ratio CD4/CD8 moins élevé chez les enfants avec une densité parasitaire supérieure à 5000 parasites/ μ l que chez les enfants non infectés ; mais la différence n'est pas significative (tableau 29).

Par contre nos données montrent de fortes corrélations entre certains paramètres biologiques et la parasitémie palustre. Les paramètres biologiques trouvés corrélés avec la parasitémie palustre sont la protéine C-réactive, la néoptérine, l'albumine et les anticorps rabiques. Les titres de néoptérine et de protéine C-réactive dans le sérum croissent avec la densité parasitaire. Les titres d'albumine et d'anticorps rabiques décroissent avec la densité parasitaire (tableau 29). Toutes ces tendances observées sont statistiquement significatives (tableau 29).

Tableau 29 : Moyenne de différents paramètres biologiques (\pm erreurs-types) en fonction de la charge parasitaire. Niakhar, novembre 1991.

| paramètres biologiques | charge parasitaire (nb parasites/ μ l) | | | p-value |
|------------------------|--|-----------------------------|------------------------------|----------|
| | 0 | 1-5000 | >5000 | |
| nb. CD4 | 2525 (\pm 137) n= 80 | 2745 (\pm 360) n= 24 | 2337 (\pm 191) n= 24 | 0.91 |
| CD4/CD8 | 1.50 (\pm 0.07) n= 81 | 1.50 (\pm 0.11) n= 24 | 1.26 (\pm 0.09) n= 24 | 0.18 |
| néoptérine | 16.1 (\pm 1.47) n= 79 | 24.4 (\pm 3.33) n= 23 | 31.0 (\pm 3.69) n= 27 | <0.00005 |
| protéine C-réactive | 4.81 (\pm 0.66) n= 48 | 7.00 (\pm 2.50) n= 14 | 15.24 (\pm 4.68) n= 21 | 0.005 |
| albumine | 41.5 (\pm 0.51) n= 80 | 37.9 (\pm 0.91) n= 25 | 37.6 (\pm 0.87) n= 27 | 0.0002 |
| anticorps rabiques | 920 (\pm 58) n= 69 | 824 (\pm 106) n= 21 | 613 (\pm 105) n= 20 | 0.04 |

3.2.7 Les résultats de la PCR

Au moment de la rédaction de ce document, les résultats de la PCR n'étaient pas encore disponibles.

3.2.8 Titres d'albumine et de néoptérine sériques

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes. Les titres moyens de néoptérine et d'albumine au sein de la population étudiée sont respectivement de 15.8 nanomoles par microlitre et 40 grammes par litre (annexes 17 et 18).

3.2.9 La protéine C-réactive et le rétinol sériques

Là non plus, il n'a pas été trouvé de différence entre les deux groupes vaccinaux. Les titres moyens de rétinol sérique sont respectivement pour les groupes EZ-HT et placebo/SW-std de 0.54 et 0.51 et les titres moyens de protéine C-réactive de 7.37 et 7.81 (annexes 19 et 20). Cependant, si on prend en considération l'ensemble des enfants, il y a une différence entre garçons et filles en ce qui concerne les titres moyens de protéine C-réactive. En effet, le titre moyen de protéine C-réactive pour les filles est de 5.63 (± 1.26) alors qu'il est de 9.12 (± 2.11) pour les garçons ($p = 0.035$).

3.2.10 Les données anthropométriques

Aucune différence de statut nutritionnel n'est observée entre les deux groupes vaccinaux. Les moyennes des indices anthropométriques sont présentées en annexe 12.

3.2.11 Les intra-dermo réactions

Aucune différence n'est observée entre les deux groupes vaccinaux.

3.3 Discussion

Cette étude avait pour objectif la recherche d'une explication immunologique à la différence de mortalité observée entre les enfants vaccinés avec l'EZ-HT et ceux vaccinés avec le placebo à 5 mois et le SW-std à 10 mois. Les différents examens biologiques qui ont été réalisés ne mettent pas en évidence de manière

formelle des différences d'états immunitaires entre les deux groupes vaccinaux. Cette absence de différence peut s'expliquer de deux manières : soit par le fait qu'il n'y a effectivement pas de différence de statut immunitaire entre les deux groupes, soit par la réalisation tardive de l'étude. En effet, l'étude de la mortalité des enfants montre que les différences de mortalité sont maximales au cours de la deuxième année de vie alors que les enfants inclus dans l'étude de l'immunité sont tous âgés de plus de 3 ans. Il existe donc une sélection qui s'est faite sur les enfants survivants qui, selon toute apparence, ne sont plus à risques de décès différents en fonction du groupe vaccinal. Pour conforter cette dernière assertion, notons que l'étude de la différence de mortalité entre les groupes vaccinaux à Niakhar à la date du 1er mars 1993 ne montre pas d'aggravation par rapport à la différence de mortalité observée une année plus tôt.

L'étude semble montrer une différence de morbidité entre les groupes vaccinaux liée au sexe. En effet, si on prend les consultations médicales comme indicateur de morbidité, nos données nous permettent de dire que les filles du groupe EZ-HT ont présenté plus d'épisodes morbides que les filles du groupe placebo/SW-std. Cette différence de morbidité n'est trouvée ni parmi les garçons, ni si on regroupe les deux sexes. Cette observation va dans le même sens que celle de la différence de mortalité trouvée et permet de dire que le vaccin EZ-HT a une influence aussi bien sur la mortalité que sur la morbidité des vaccinés par rapport aux enfants qui ont reçu le SW-std.

Les résultats des anticorps antirabiques semblent être contradictoires eu égard aux observations de morbidité et de mortalité en fonction des groupes vaccinaux. En effet, les filles du groupe EZ-HT ont une meilleure séroconversion post-vaccinale antirabique que les témoins du même sexe. Chez les garçons, c'est la tendance contraire qui est observée. En ce qui concerne les séroconversions à long terme après vaccination contre la rougeole, il apparaît très nettement que l'EZ-HT donne une moins bonne réponse immunitaire à long terme que le vaccin standard. Si une moins bonne immunité veut dire une moindre protection contre la rougeole, la revaccination des enfants vaccinés avec l'EZ-HT devrait être considérée.

Cette étude nous a aussi permis d'observer une relation entre l'immunogénicité des vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole. En effet, nous observons que les enfants qui ont reçu la double vaccination simultanée fièvre jaune-rougeole et qui ont acquis des anticorps antiamariles ont un taux moyen d'anticorps

rougeole significativement plus élevé que les enfants qui ont reçu cette double vaccination et qui n'ont pas fait de séroconversion amarile. On pourrait penser devant une telle observation qu'il s'agit d'un simple phénomène de bons et mauvais répondeurs après administration de différents antigènes. Cependant, la même tendance n'est pas observée parmi les enfants qui ont reçu le vaccin amarile quelques mois après le vaccin rougeole. Il semble donc exister une certaine forme de relation entre les vaccins amarile et morbilleux quand ils sont administrés en même temps. Des études conduites en Afrique Noire ont analysé l'interaction entre les vaccins contre la rougeole et la fièvre jaune (Lhuillier & Al., 1989 ; Ruben & Al., 1973) administrés ensemble ou séparément mais aucune d'elle n'a étudié l'immunogénicité du vaccin contre la rougeole en fonction de la réponse immunitaire après vaccination contre la fièvre jaune.

Les données collectées lors de cette enquête nous ont aussi permis d'étudier la relation qui existe entre la parasitémie palustre et l'état immunitaire. Elles font apparaître qu'il y a une forme d'immunodéficience liée à la densité parasitaire palustre. En effet, s'il n'y a pas de perturbations des sous-populations lymphocytaires en fonction de la densité parasitaire palustre, certains paramètres biologiques montrent qu'il existe néanmoins une déficience immunitaire liée au paludisme. Ces paramètres sont la néoptérine, la protéine C-réactive et la réaction immunitaire après vaccination contre la rage. Notons que la relation entre état immunitaire et paludisme a déjà été décrite en Afrique Noire. Par contre, il n'y a pas d'étude qui ait analysé la relation entre immunogénicité du vaccin contre la rage et parasitémie palustre.

En conclusion, nos résultats ne montrent pas que les enfants du groupe EZ-HT sont immunodéfavorisés par rapport aux témoins. Une autre explication à la différence de mortalité devrait donc être cherchée.

4 CONSEQUENCES DE L'UTILISATION EN ROUTINE DU VACCIN EDM

l'efficacité des

6 mois. Le

troisième

est que

la

Comme nous l'avons déjà dit dans le chapitre II.A.2, les vaccins à haut titre contre la rougeole, le vaccin Edwards (EZ-HT) a été utilisé pour l'immunisation des enfants en septembre 1989 à novembre 1990 dans la zone d'étude. L'utilisation a été faite dans le cadre du Programme d'immunisation conformément aux recommandations de l'OMS.

alors de 6-7 mois. Vu l'excès de mortalité féminine observé dans l'administration de vaccins à haut titre contre la rougeole par rapport au vaccin Schwarz standard (SW-std), nous avons essayé d'étudier si les mêmes observations se retrouvaient parmi les enfants qui ont reçu l'EZ-HT pendant la période où ce vaccin était utilisé en routine dans la zone d'étude.

73% des enfants nés dans la zone pendant cette période sont vaccinés contre la rougeole. En novembre 1990, après la suspension de la vaccination des enfants avec l'EZ-HT, le vaccin Schwarz standard a été réintroduit pour l'immunisation des enfants à partir de l'âge de 9 mois. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude randomisée, nous comparons dans ce chapitre les enfants qui ont reçu le vaccin EZ-HT à 6-7 mois à ceux qui ont reçu le SW-std à partir de l'âge de 9 mois.

4.1 Méthode

4.1.1 La période étudiée

Il s'agit de la période qui suit celle de l'essai sur les vaccins à haut titre contre la rougeole décrit dans le chapitre II.A.2. Elle inclut les enfants nés de mères résidentes de la zone d'étude entre février 1989 et janvier 1991. 2404 enfants sont ainsi inclus dans notre analyse. Tous les enfants nés entre le 1er mars 1989 et le 30 avril 1990 ont été vaccinés avec le vaccin EZ-HT à l'âge de 6-7 mois. En novembre 1990, avec l'arrêt de l'utilisation du vaccin EZ-HT, le SW-std a été réintroduit pour immuniser les enfants à partir de l'âge de 9 mois. Ceux qui sont concernés par cette vaccination à 9 mois sont ceux nés entre le 1er mai 1990 et le 31 janvier 1991. De même, en raison de la non-disponibilité du vaccin EZ-HT au mois d'août 1989, les enfants nés en février 1989 ont été vaccinés avec le SW-std à 9 mois. A partir de septembre 1989, les vaccins

contre la rougeole ont été administrés dans le cadre d'un essai d'efficacité des vaccins contre la coqueluche administrés selon le calendrier 2, 4 et 6 mois. Le vaccin à haut titre était en général administré en même temps que la troisième dose de vaccin contre la coqueluche. Cependant il est arrivé régulièrement que des enfants ne se présentent pas aux séances de vaccination contre la coqueluche pour lesquelles ils étaient convoqués ; ce qui a créé un décalage dans le calendrier de vaccination prévu vu le délai de 2 mois à respecter entre deux vaccinations contre la coqueluche. C'est ce qui explique le fait que certains enfants aient reçu le vaccin EZ-HT à 7 mois au lieu de 6. Les enfants qui n'ont pas été vaccinés avec le vaccin EZ-HT à 6-7 mois (en général à cause de leur absentéisme) ont été reconvoqués pour une vaccination à 9-10 mois avec le SW-std.

4.1.2 Comparaisons et statistiques

Les enfants décédés ou émigrés avant d'avoir été convoqués aux séances de vaccination contre la rougeole n'ont pas été pris en considération dans notre analyse. Les taux de mortalité (nombre de décès / nombre de personnes-années-vécues-au-risque) sont comparés chez les enfants qui ont répondu à l'appel lorsqu'ils ont été convoqués pour recevoir leur vaccin contre la rougeole et chez ceux qui n'ont pas répondu à l'appel. Les comparaisons sont aussi faites entre les enfants qui ont reçu le vaccin EZ-HT et ceux qui ont reçu le vaccin SW-std. Même si ces enfants n'ont pas été randomisés pour recevoir l'un ou l'autre des deux vaccins, ils partagent le même biais qui consiste à venir aux séances de vaccination quand ils sont convoqués et à recevoir un vaccin contre la rougeole. Puisque le vaccin SW-std n'est pas administré avant l'âge de 9 mois, les comparaisons concernent les taux de mortalité après l'âge de 9 mois (272 jours).

Les enfants sont ainsi suivis jusqu'au décès, à l'émigration ou au 1er mai 1992. La survie des enfants toujours résidents dans la zone d'étude en février 1992 est examinée grâce aux données du recensement annuel organisé à cette date. L'information sur la survie des enfants entre février 1992 et mai 1992 est recueillie par le système de surveillance démographique hebdomadaire.

Les estimations groupées sont calculées en utilisant la méthode du maximum de vraisemblance (Rothman, 1986). L'étude de la différence de mortalité par sexe est faite en utilisant les sex-ratios de mortalité.

En ce qui concerne la comparaison des enfants vaccinés avec l'EZ-HT et ceux vaccinés avec le SW-std, un modèle de Cox est utilisé pour standardiser les données selon certains facteurs de confusion possibles tels l'âge, la saison à risque (saison des pluies/saison sèche), la co-résidence avec la mère. L'âge est considéré comme échelle temporelle dans le modèle. Les effets sont exprimés en ratios de mortalité (intervalle de confiance à 95%). La saison de naissance est un facteur de risque de mortalité en Afrique. Cependant, puisque les enfants des deux groupes sont nés pendant des mois différents, la saison à la naissance ne peut pas être incluse dans le modèle pour tous les enfants. Mais, pour contrôler l'impact éventuel de la saison de naissance, nous avons fait une analyse séparée avec les enfants nés entre mai et février puisque ces mois sont représentés dans les deux groupes vaccinaux.

4.2 Résultats

4.2.1 Effectifs inclus, couverture vaccinale et infection morbilleuse

72.3% (933/1291) des enfants convoqués pour recevoir le vaccin EZ-HT l'ont effectivement reçu. Même si l'âge à la vaccination est plus élevé, la même proportion d'enfants invités pour la première fois à recevoir le vaccin SW-std (73.0% (610/836)) est venue. Les moyennes d'âge à la vaccination sont les mêmes pour les filles et les garçons, 193 jours pour les enfants vaccinés avec l'EZ-HT et 295 jours pour ceux vaccinés avec le SW-std. Seuls 4 enfants ont contracté la rougeole parmi les cohortes étudiées. Aucun d'entre eux n'était vacciné et aucun décès par rougeole n'a été enregistré.

4.2.2 Mortalité des enfants qui sont venus dès la première convocation pour la vaccination contre la rougeole par rapport à celle des enfants qui ne sont pas venus se faire vacciner

Les enfants qui ne sont pas présentés aux séances de vaccination contre la rougeole ont une mortalité plus élevée que ceux qui sont venus. Cette tendance est indépendante du type de vaccin reçu aux séances de vaccination. Pour les

enfants vaccinés avec l'EZ-HT, le ratio de mortalité (RM) est de RM (non venus/venus) = 1.55 (1.09-2.21), $p = 0.017$. Pour les enfants vaccinés avec le SW-std, le ratio de mortalité est de 2.06 (1.07-3.94), $p = 0.034$ (tableau 30).

Tableau 30 : Nombre de décès par rougeole/nombre de personnes-années-vécues-au-risque en fonction de la présence à la première convocation pour la vaccination et du type de vaccin reçu.

Niakhar, février 1989 - janvier 1991.

| type de vaccin | présents à la 1ère convocation | absents à la 1ère convocation |
|----------------|--------------------------------|-------------------------------|
| EZ-HT | 84/1748.906 | 49/657.309 |
| SW-std | 21/561.681 | 16/207.877 |

4.2.3 Mortalité des enfants qui ont reçu le vaccin EZ-HT par rapport à ceux qui ont reçu le SW-std

Si on compare la survie des enfants après l'âge de 9 mois, il n'y a pas de différence de mortalité entre les enfants qui ont reçu le vaccin EZ-HT et ceux qui ont reçu le SW-std (RM (EZ-HT/SW-std) = 1.18 (0.72-1.93), $p = 0.514$) (tableau 31). Cependant, si on compare les taux de mortalité en fonction du sexe, il n'y a pas de différence pour les garçons (RM = 0.76 (0.41-1.41), $p = 0.394$), mais il y a une différence pour les filles (RM (EZ-HT/SW-std) = 2.23 (1.00-4.94), $p = 0.049$). Ces tendances restent les mêmes si on traite séparément les enfants qui ont reçu le vaccin EZ-HT avant ou après l'âge de 6 mois.

Le sex-ratio de mortalité (filles/garçons) au sein des groupes vaccinaux (tableau 31) est différent pour le groupe EZ-HT (RM (F/G) = 1.18 (0.77-1.82)) et pour le groupe SW-std (RM (F/G) = 0.44 (0.17-1.44), $p = 0.057$).

Les tendances demeurent inchangées si un modèle de Cox est utilisé pour contrôler certains facteurs de confusion potentiels (sex-ratio : $p = 0.053$). Lorsqu'on limite l'analyse aux enfants nés entre mai et février, mois de naissance représentés dans tous les groupes vaccinaux, les différences observées persistent (RM pour les garçons = 0.63 (0.31-1.28) ; RM pour les filles = 2.69 (0.89-8.17)).

Tableau 31 : Nombre de décès par rougeole/nombre de personnes-années-vécues-au-risque en fonction du sexe, de l'âge et du type de vaccin.
Niakhar, février 1989 - janvier 1991.

| âge en mois | garçons | filles | total |
|---------------|------------|------------|-------------|
| EZ-HT | | | |
| 5-9 | 7/99.258 | 8/98.456 | 15/197.638 |
| 9-24 | 21/549.410 | 27/540.277 | 48/1089.763 |
| 24+ | 11/236.898 | 10/224.608 | 21/461.506 |
| SW-std | | | |
| 9-24 | 12/257.826 | 6/238.921 | 18/496.747 |
| 24+ | 3/36.767 | 0/28.167 | 3/64.934 |

4.3 Discussion

Les observations rapportées dans cette étude confirment les résultats décrits dans les chapitres III.A.2 et III.B.2. Ces résultats sont :

1°) que les filles vaccinées avec les vaccins à haut titre contre la rougeole ont une mortalité plus élevée que les filles vaccinées avec le vaccin SW-std ;

2°) que les vaccins EZ-HT et SW-HT sont associés à des tendances inverses de mortalité en fonction du sexe, c'est-à-dire que le vaccin EZ-HT semble défavoriser les filles en terme de mortalité alors que le SW-std semble les favoriser (voir chapitre III.6).

Cependant, les données présentées dans cette étude sont à considérer avec précaution. Puisque l'étude n'est pas randomisée, nous avons mis un accent particulier sur les enfants qui se sont présentés aux séances de vaccination contre la rougeole quand on les a convoqués pour la première fois. Dans les deux groupes vaccinaux, les mêmes proportions d'enfants sont venus aux séances de vaccination au moment de leur première convocation à la vaccination contre la rougeole, même si l'âge à la vaccination n'est pas le même en fonction du type de vaccin reçu. Les deux groupes vaccinaux ont selon toute vraisemblance les mêmes caractéristiques socio-économiques et culturelles. Puisque les garçons qui ont reçu le vaccin EZ-HT et ceux qui sont vaccinés avec

le SW-std ont les mêmes taux de mortalité, il n'y a pas a priori de raison que les filles vaccinées avec l'EZ-HT aient une mortalité plus élevée que les enfants du même sexe vaccinés avec le SW-std. Le taux de mortalité standardisé pour l'âge est 2 fois plus important pour les filles vaccinées avec le vaccin EZ-HT que pour les filles vaccinées avec le SW-std. Ce qui correspond au même rapport trouvé dans les études randomisées conduites à Niakhar (chapitre II.B.2) et à Bissau (Aaby & Al., 1993a). Le sex-ratio de mortalité en fonction du vaccin utilisé est superposable à celui trouvé précédemment à Niakhar (chapitre II.B.2) : les filles qui ont reçu le vaccin EZ-HT ont un taux de mortalité 1.18 fois plus élevé que celui des garçons du même groupe vaccinal alors que pour les enfants vaccinés avec le SW-std, le sex-ratio de mortalité (filles/garçons) n'est que de 0.44.

A cause de l'excès de mortalité observée parmi les enfants qui ont reçu les vaccins à haut titre contre la rougeole, nous avons évoqué le fait que le virus vaccin pourrait être associé à des effets délétères sur le système immunitaire entraînant une mortalité à long terme plus importante chez les enfants qui reçoivent ces vaccins. Nos données montrent que les enfants qui ont reçu le vaccin SW-std, de même que ceux qui ont reçu l'EZ-HT, ont des taux de mortalité significativement plus bas que les enfants qui ne se sont pas présentés aux séances de vaccination. Il est évident qu'une partie de cette différence de mortalité s'explique par un biais de sélection. Vu le bénéfice net de la vaccination par rapport à la non vaccination, il paraît peu probable que l'EZ-HT soit dangereux en lui-même. Cette observation va dans le même sens que celle selon laquelle les enfants qui ont reçu les vaccins à haut titre contre la rougeole n'ont pas une mortalité entre les âges de 5 et 10 mois plus élevée que leurs contrôles qui n'étaient pas encore vaccinés avec le SW-std pendant cette période de la vie (chapitre III.2). L'explication de nos résultats pourrait donc résider dans le fait que les vaccins à haut titre "réduisent moins la mortalité" que le vaccin SW-std (Aaby & Al., 1993a, 1993b). Vu le nombre peu important de cas de rougeole survenus au cours de cette étude, de même qu'au cours de l'essai sur les vaccins à haut titre, ce n'est certainement pas une meilleure efficacité vaccinale du vaccin SW-std par rapport au vaccin EZ-HT qui explique l'excès de mortalité liée au vaccin EZ-HT. Même si le mécanisme en est inconnu, quelques études ont montré que la vaccination avec le SW-std diminue la mortalité plus qu'on ne devrait s'y attendre (Aaby & Al., 1989). La principale cause de l'excès de mortalité observée pourrait être liée au moindre impact bénéfique du vaccin EZ-HT sur la survie des enfants par rapport au vaccin SW-std. Le fait que ce phénomène soit observé surtout chez les filles demeure un

mystère. Mais, les études conduites à Bissau et au Sénégal ont montré que les filles ont un niveau d'anticorps contre la rougeole entre 5 et 10 mois moins important que les garçons. L'interaction entre le virus vaccin et les anticorps maternels pourrait expliquer peut être les différences par sexe observées.

Cette vient donc confirmer les tendances observées au cours de l'essai sur les vaccins à haut titre.

Puisqu'aucune explication plausible n'est encore trouvée à ce phénomène, d'autres études qui tendront à élucider le mécanisme de l'excès de mortalité féminine sont souhaitables.

5 IMPACT SUR LA MORTALITE A LONG TERME DU VACCIN SCHWARZ STANDARD ADMINISTRE AVANT L'AGE DE 9 MOIS

Dans les zones urbaines à forte densité de population, 5 à 10% des enfants contractent la rougeole avant l'âge de 9 mois, âge à partir duquel l'OMS recommande la vaccination des enfants dans les Pays en Développement (Aaby & Al., 1990b). Cela pose un problème vu la létalité élevée de la rougeole avant cet âge et ses conséquences à long terme sur la morbidité et la mortalité (Aaby & Al., 1986a, 1990a, 1989, 1990b ; Garenne & Al., 1990).

Après que des études conduites en Afrique de l'Ouest et en Amérique Centrale eurent montré que le vaccin Edmonston-Zagreb à moyen ou haut titre était immunogène (Markowitz & Al., 1990 ; Taylor & Al., 1988 ; Whittle & Al., 1988a) et conférait une bonne protection clinique (Aaby & Al., 1988) contre la rougeole lorsqu'il était administré avant l'âge de 9 mois, le Programme Elargi de Vaccination (PEV) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommanda en 1990 l'utilisation de ce vaccin à titre élevé pour l'immunisation des enfants dans les zones où la rougeole avait une forte incidence avant l'âge de 9 mois⁴⁶. Cependant, un suivi plus long a montré en Guinée Bissau et au Sénégal (Aaby & Al., 1993a ; EPI, 1991) que les filles qui ont reçu ce vaccin avant l'âge de 9 mois ont un excès de mortalité lorsqu'on les compare à leurs témoins qui ont reçu le vaccin Schwarz standard à partir de 9 mois. Ces observations ont fait revenir le PEV sur ses anciennes recommandations concernant la vaccination contre la rougeole (EPI, 1992).

Le problème de l'excès de mortalité observé ne manquera pas de soulever des interrogations concernant l'innocuité de la vaccination contre la rougeole en général avant l'âge de 9 mois. C'est dans cette optique que nous avons essayé d'analyser dans ce chapitre l'impact à long terme de la vaccination avec le Schwarz standard (SW-std) avant l'âge de 9 mois. Les données utilisées pour cette analyse sont celles collectées dans la zone d'étude lors de la campagne de vaccination de masse organisée au Sénégal entre décembre 1986 et mars 1987. Au cours de telles campagnes, les âges exacts des enfants ne sont pas toujours connus de l'équipe de vaccination et il n'est donc pas rare que des enfants soient vaccinés contre la rougeole avant l'âge de 9 mois. Avec l'information précise sur l'âge des enfants de la zone d'étude dont nous disposons, il nous a donc été possible de déterminer l'âge exact auquel ces enfants ont été vaccinés lors de ces campagnes de vaccination de masse.

5.1 Méthode

5.1.1 Population étudiée

Il s'agit des enfants qui ont été vaccinés contre la rougeole lors de la campagne de vaccination de masse qui s'est effectuée dans la zone entre le 1er novembre 1986 et le 31 mars 1987. Les enfants qui ont contracté la rougeole avant d'être vaccinés ont été éliminés de la population étudiée, de même que ceux qui ont été vaccinés contre la rougeole en dehors de la zone d'étude pendant la campagne de vaccination.

L'analyse présentée dans ce chapitre compare les enfants vaccinés avec le SW-std entre 6 et 8 mois révolus et ceux vaccinés entre 9 et 11 mois révolus.

Parmi ces enfants, 5 avaient déjà été vaccinés contre la rougeole avant le démarrage de la campagne et ont été revaccinés au cours de la campagne. Ils ont été éliminés de l'analyse. Il y a aussi des enfants qui ont été revaccinés une deuxième fois contre la rougeole au cours ou après la campagne de vaccination de masse. Ces derniers ont été inclus dans l'analyse mais ont aussi fait l'objet d'un traitement spécial.

5.1.2 Les méthodes statistiques

Pour comparer les deux groupes d'enfants décrits dans le chapitre précédent, nous avons calculé les taux de mortalité entre l'âge de 12 mois (âge auquel tous les enfants à comparer ont déjà été vaccinés contre la rougeole) et l'âge de 5 ans. Ce qui présuppose que les enfants décédés ou émigrés avant l'âge de 12 mois sont exclus de l'analyse. Nous avons aussi calculé les taux de mortalité à partir de la date de vaccination jusqu'à l'âge de 5 ans en dépit des différences d'âge à risque pour voir si cela avait un impact sur les différences de mortalité observées.

Puisque les vaccins ont été administrés durant une campagne de vaccination de masse, le principal biais de l'étude est que les enfants vaccinés à différents âges vont affronter l'hivernage à différents âges biologiques. Pour contrôler ce biais, nous avons utilisé l'estimateur de Mantel Haenzel pour standardiser les données sur la saison de naissance.

Nous avons également fait une analyse plus fine de la mortalité en tenant compte de la revaccination des enfants contre la rougeole et de la survenue de la maladie morbilleuse parmi les enfants vaccinés. Pour ce faire, nous avons étudié l'impact de la troncature de la survie des enfants au moment de ces deux événements sur les différences observées.

La campagne de vaccination de masse dont il est question dans cette étude n'avait pas seulement la rougeole comme maladie cible mais aussi les six autres maladies visées par le PEV au Sénégal à savoir la tuberculose, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et la fièvre jaune. Il pourrait donc y avoir une interférence entre les différences de mortalité observées et ces autres maladies cibles. Pour vérifier l'existence de cette éventuelle interférence, nous avons d'une part étudié la répartition des antigènes de ces maladies dans les deux populations à comparer et d'autre part, nous avons standardisé les calculs sur le nombre de contacts PEV observés dans les différents groupes.

5.2 Résultats

5.2.1 Nombre d'enfants inclus et répartition des antigènes autres que celui de la rougeole administrés pendant la campagne de masse

Le tableau mis en annexe 13 montre le nombre d'enfants inclus dans l'analyse et la répartition des antigènes autres que celui de la rougeole en fonction du groupe vaccinal. L'étude de ce tableau montre que 31% des enfants de moins de 1 an vaccinés contre la rougeole au cours de cette campagne de masse ont en fait moins de 9 mois. Elle montre aussi que la répartition des autres antigènes en fonction de l'âge au moment de la vaccination contre la rougeole est homogène. De même, ce tableau fait apparaître que le nombre de contacts avec les équipes du PEV pendant la campagne de vaccination de masse est le même en fonction du groupe vaccinal.

5.2.2 Différences de mortalité en fonction du sexe

Les filles vaccinées avec le SW-std ont tendance à avoir une meilleure survie que les garçons. En effet, le sex-ratio de mortalité filles/garçons est de SRM =

0.53 (0.28-1.02) $p = 0.05$. Cette différence de mortalité est indépendante de l'âge au moment de la vaccination : le sex-ratio de mortalité fille/garçons est de $SRM = 0.55$ (0.19-1.58) pour les enfants vaccinés entre 6 et 8 mois et de $SRM = 0.52$ (0.23-1.20) pour les enfants vaccinés entre 9 et 11 mois (tableau 32).

Tableau 32 : Nombre de décès / nombre de personnes années vécues au risque (PAVR) entre 1 et 5 ans en fonction de l'âge à la vaccination, de la saison de naissance et du sexe. Niakhar 1986-1993.

| saison de naissance | âge à la vaccination | |
|------------------------|----------------------|-----------|
| | 6-8 mois | 9-11 mois |
| <u>filles</u> | | |
| saison sèche et froide | 0/4 | 5/179.1 |
| saison sèche et chaude | 5/100.4 | 3/155.8 |
| hiver | 0/44 | - |
| <u>garçons</u> | | |
| saison sèche et froide | 1/0.6 | 7/156.2 |
| saison sèche et chaude | 7/112.6 | 10/216.4 |
| hiver | 2/50.4 | - |
| <u>total</u> | | |
| saison sèche et froide | 1/4.6 | 12/335.3 |
| saison sèche et chaude | 12/213.0 | 13/372.2 |
| hiver | 2/94.4 | - |

5.2.3 Différences de mortalité entre les enfants vaccinés entre 6 et 8 mois et ceux vaccinés entre 9 et 11 mois

Le ratio de mortalité entre 12 mois et 5 ans (vaccinés entre 6 et 8 mois / vaccinés entre 9 et 11 mois) est de 1.81 (0.88-3.73) si on standardise les données sur le sexe et la saison de naissance (tableau 32). Il devient à peine plus élevé si la survie des enfants est calculée à partir de la date de vaccination : calculé de la sorte, le ratio de mortalité est de 1.86 (0.91-3.80).

Les différences ainsi observées deviennent plus fortes si on tronque la survie des enfants au moment de la revaccination le cas échéant ($RM = 1.94$ (0.94-3.99)) ou à la fois au moment de la revaccination et au moment de la maladie

morbilleuse (RM = 1.92 (0.93-3.96)) (annexes 14 et 15). Notons que dans ce dernier cas, si pour un enfant, il y a eu à la fois revaccination et rougeole, la troncature a été faite à la date du premier événement survenu. Si on standardise les résultats sur le nombre de contacts PEV, les différences restent inchangées.

Seuls 7 enfants vaccinés avant l'âge de 9 mois ont été revaccinés après. Parmi eux, aucun décès n'a été enregistré.

5.3 Discussion

Les recommandations actuelles de l'OMS stipulent que la vaccination contre la rougeole doit être faite à partir de l'âge de 9 mois dans les Pays en Développement. Cependant, dans ces pays, et particulièrement en milieu rural, la détermination de l'âge des enfants pose des problèmes. En effet, les mères qui amènent leurs enfants dans les centres fixes ou mobiles de vaccination ne connaissent pas toujours l'âge de leurs enfants. Nos données montrent que dans le cadre d'une zone rurale du Sénégal, 31% des enfants de moins de 1 an déclarés comme ayant atteint l'âge de 9 mois n'avaient pas encore atteint cet âge. Ces observations soulèvent à nouveau la nécessité de trouver des moyens simples pour déterminer correctement l'âge des enfants. Au Sénégal, l'éruption dentaire a été utilisée sans grand succès pour fixer l'âge de la vaccination (Perier & Al., 1979).

Nous avons déjà rapporté dans le chapitre II.B.2 que la vaccination avec le SW-std entraînait un plus important gain de survie pour les filles que pour les garçons (Aaby & Al., 1993c). Les résultats présentés ce chapitre confirment cette observation en précisant que cette différence de mortalité filles/garçons est indépendante de l'âge au moment de la vaccination.

La principale analyse de cette étude montre une tendance forte mais non significative à une surmortalité juvénile pour les enfants qui sont vaccinés contre la rougeole entre l'âge de 6 et 8 mois par rapport à ceux qui sont vaccinés entre 9 et 11 mois. Si on continue le suivi de mortalité jusqu'à la date du recensement de la population en février 1993 dans la zone d'étude, la différence de mortalité devient statistiquement significative RM = 2.12 (1.05-4.30). La différence de mortalité observée ne semble pas liée à l'efficacité du vaccin contre la rougeole. En effet, si on tronque la survie des enfants au moment où ils développent la

rougeole, la différence de mortalité persiste (annexe 16). Elle ne semble pas non plus liée à un biais de sélection du aux différences d'âge biologique puisque les résultats présentés sont tous standardisés sur la saison de naissance.

Puisque les enfants ont été vaccinés lors de différents passages à l'occasion du PEV national qui ne visait pas seulement la rougeole mais six autres maladies, on peut penser que les différences observées résultent d'une différence dans l'administration des autres vaccins ou du nombre de contacts avec les équipes de vaccination. Nos données rejettent une telle explication. En effet, les enfants des différents groupes vaccinaux sont strictement comparables par rapport au nombre de contacts avec les équipes de vaccination et par rapport au nombre d'autres antigènes administrés pendant la campagne de vaccination.

La lutte contre la rougeole dans les Pays en Développement s'oriente de plus en plus vers une vaccination avant l'âge de 9 mois vu le nombre important de cas de rougeole et le nombre de décès par rougeole observés avant cet âge. Avec l'échec de la vaccination avec le vaccin Edmonston-Zagreb à haut titre administré à partir de 5-6 mois, on pense de plus en plus à une politique de vaccination avec 2 doses du vaccin SW-std, l'une étant administrée à 6 mois et l'autre à 9 mois. Nos résultats nous incitent à conseiller une évaluation scrupuleuse d'une telle politique. Notons tout de même que dans la population que nous avons suivie, aucun décès n'a été retrouvé parmi les enfants qui ont reçu deux doses du vaccin SW-std.

6. DIVERGENCE D'IMPACTS DE LA VACCINATION "PRECOCE" ET DE LA VACCINATION "TARDIVE" SUR LA MORTALITE INFANTILE

Dans le chapitre II.A.2, nous avons démontré que l'administration des vaccins à haut titre contre la rougeole est associée à un excès de mortalité des filles lorsqu'on les compare aux enfants de même sexe qui reçoivent le vaccin SW-std à 9-10 mois. Les mêmes observations ont été retrouvées en Guinée Bissau et à Haïti (Aaby & Al., 1991 ; EPI, 1991). Dans ces études comme dans la nôtre, les vaccins à haut titre ont été administrés à l'âge de 4-5 mois et les témoins ont reçu au même âge un placebo (ou le vaccin polio inactivé par voie injectable).

Ces observations soulèvent quelques questions en ce qui concerne les stratégies de vaccination contre la rougeole dans les Pays en Développement. En effet, si les vaccins contre la rougeole ont des effets sur l'organisme des vaccinés qui sont fonction de leur sexe, cela devrait être pris en considération pour le développement de nouveaux vaccins et dans l'étude de leur impact. Quoiqu'il en soit, au vu de ces observations, nous nous sommes proposés d'étudier les sex-ratios de mortalité des enfants vaccinés avec différents vaccins pendant une période de 6 ans dans la zone d'étude de Niakhar ainsi que le sex-ratio de mortalité de leurs "témoins" non vaccinés. La grande majorité des enfants inclus dans cette étude, et nés entre février 1987 et janvier 1989, a fait partie de l'étude sur les vaccins à haut titre décrite dans le chapitre III.2. En plus, nous avons inclus dans l'étude les enfants nés 2 ans avant et 2 ans après cette période.

6.1 Méthode

6.1.1 Les périodes étudiées

L'étude inclut tous les enfants nés de mères résidentes dans la zone d'étude au cours des périodes suivantes :

1°) La période avant l'essai vaccinal

Nous avons inclus 2417 enfants nés entre le 1er février 1985 et le 31 janvier 1987. Parmi eux, 2093 étaient encore sous surveillance à l'âge de 9 mois. Très peu d'enfants nés pendant cette période dans la zone sont vaccinés contre la rougeole. En effet, en dehors de la phase d'accélération du Programme Elargi de Vaccination en fin 86, la vaccination contre la rougeole dans la zone était pratiquement inexistante. Dans le groupe des enfants de cette période, nous avons noté le même nombre de cas de rougeole chez les filles et les garçons parmi les non vaccinés (58 filles et 58 garçons) et parmi les vaccinés (10 filles et 8 garçons).

2°) La période de l'essai vaccinal

Elle va du 1er février 1987 au 31 janvier 1989. Les enfants nés de mères résidentes pendant cette période ont été randomisés pendant l'essai vaccinal pour recevoir à 5 mois soit un placebo soit une dose minimale de 100000 PFU (plaque forming units) du vaccin Edmonston-Zagreb à haut titre (EZ-HT) ou du vaccin Schwarz à haut titre (SW-HT). Les enfants qui ont reçu le placebo de même que ceux qui ne sont pas venus à la séance de vaccination de 5 mois ont été convoqués à 10 mois pour recevoir le vaccin Schwarz standard (SW-std). Toutes les naissances de la zone pendant la période n'ont pas été incluses dans l'essai ; par contre, dans l'étude que nous présentons dans ce chapitre, nous les avons toutes incluses (2467 enfants). Parmi ces enfants, 2118 ont vécu dans la zone jusqu'à l'âge de 9 mois et 29 garçons et 26 filles ont contracté la rougeole dont 43 (22 garçons et 21 filles) dans le groupe non vacciné, 3 (1 garçon et 2 filles) dans le groupe SW-std et 9 (6 garçons et 3 filles) dans le groupe des vaccins à haut titre.

3°) La période après l'essai vaccinal

Après la fin de l'étude randomisée sur les vaccins à haut titre contre la rougeole, le vaccin EZ-HT a continué à être utilisé de manière routinière dans la zone d'étude. En effet, la vaccination avec l'EZ-HT se faisait à 6-7 mois parmi les enfants inclus dans l'essai d'efficacité des vaccins contre la coqueluche qui a succédé à l'essai sur les vaccins rougeole. Les enfants non vaccinés avec

l'EZ-HT étaient convoqués pour recevoir le vaccin SW-std à 9-10 mois. Au cours de cette période, nous avons inclus dans notre étude 2404 enfants nés de mères résidentes dans la zone entre le 1er février 1989 et le 31 janvier 1991. Parmi eux, 2104 enfants ont vécu dans la zone jusqu'à l'âge de 9 mois. L'utilisation en routine du vaccin EZ-HT a été arrêtée en novembre 1990. Donc seuls les enfants nés entre le début de la période et le 30 avril ont été vaccinés avec les vaccins à haut titre. Seuls 4 enfants non vaccinés (1 garçon et 3 filles) ont contracté la rougeole parmi les enfants de la période.

6.1.2 Les vaccinations contre la rougeole et la surveillance épidémiologique de la maladie

A partir de 1987, au moment où l'essai sur les vaccins à haut titre a démarré, la grande majorité des vaccins ont été administrés par l'équipe de recherche. Avant cette date, l'information sur les vaccins contre la rougeole était collectée à partir des cartes de vaccination lors des visites domiciliaires des enquêteurs. Les différentes méthodes de collecte ainsi que leur fiabilité sont décrites dans le chapitre II.A.2. De même, la surveillance épidémiologique de la rougeole est décrite dans le chapitre II.A.1.

6.1.3 Les statistiques

C'est seulement durant la période de l'essai vaccinal que les enfants ont été randomisés pour appartenir aux différents groupes vaccinaux. Et même durant l'essai, aucun enfant n'a été randomisé pour recevoir seulement le placebo. Donc, les différences de mortalité entre enfants vaccinés et enfants non vaccinés sont affectés par un biais de sélection. Mais, ce biais ne semble pas toucher les différences possibles de mortalité par sexe au sein même des différents groupes.

Puisque l'âge de 9 mois représente l'âge officiel de vaccination contre la rougeole dans les Pays en Développement, nous avons mesuré les mortalités entre 9 mois et 5 ans dans les différents groupes que nous avons constitués. Parmi les enfants vaccinés avec le SW-std avant l'âge de 9 mois, seuls ceux qui le sont après 6 mois ont été considérés comme réellement immunisés. Ceux qui ont été vaccinés après 9 mois, ont été classés dans le groupe des vaccinés à

partir du jour de la vaccination. Cependant, les risques relatifs seraient les mêmes si on tronquait le suivi de ces enfants au moment de la vaccination. Seuls les enfants qui ont reçu les vaccins à haut titre très tôt (entre 5 et 7 mois) ont été inclus dans l'analyse. Les enfants vaccinés après avoir contracté la rougeole ont été classés comme non vaccinés. Comme nous l'avons déjà dit dans le chapitre II.A.2, un petit nombre d'enfants ont été revaccinés avec des vaccins à haut titre après avoir reçu un vaccin SW-std. Le suivi de ces enfants a été tronqué au moment de la revaccination.

D'une manière générale, les enfants ont été suivis jusqu'au jour de leur décès ou de leur émigration ou de leur 5ème anniversaire ou du recensement de février 1992. Les enfants émigrés qui sont rentrés dans la zone sont réintroduits dans le suivi à partir de leur date de retour.

Les taux bruts de mortalité basés sur les personnes-années-vécues-au-risque (PAVR) sont utilisés pour comparer les sex- ratio de mortalité. Les estimations groupées ont été obtenues en utilisant la méthode du maximum de vraisemblance (Rothman, 1986). Les variations dans les différences de mortalité ont été mesurées avec un test de vraisemblance des ratios.

Pour les comparaisons des taux de mortalité en fonction du sexe dans les différents groupes vaccinaux, un modèle de Cox est utilisé pour contrôler les différents facteurs de confusion de mortalité tels que l'âge, la saison, l'année de naissance et l'infection morbilleuse. Les tendances à la migration ne sont pas les mêmes pour les garçons et filles avant l'âge de 5 ans. Puisque ce phénomène peut-être associé à différents comportements du père face à l'enfant lors du décès de la mère, le décès de la mère a été inclus dans le modèle comme un facteur de confusion.

La comparaison des taux de mortalité du groupe non vacciné par rapport au groupe vacciné avec le vaccin SW-std inclut toute la période qui va du 1er février 1985 au 31 janvier 1991. Pour les groupes vaccinés avec les vaccins à haut titre, l'analyse n'inclut que la période qui va du 1er février 1987 au 30 avril 1990.

6.2 Résultats

6.2.1 Couverture vaccinale, efficacité vaccinale et tendances migratoires en fonction du sexe

La couverture vaccinale et la moyenne d'âge au moment de la vaccination sont presque identiques pour les deux sexes ; et ceci, indépendamment du type de vaccin reçu (tableau 33). D'autre part, le même nombre de cas de rougeole est retrouvé pour les filles et les garçons pendant la période de suivi. Parmi les enfants non vaccinés, 81 garçons et 82 filles ont contracté la rougeole contre 15 garçons et 15 filles au sein de la population vaccinée. Ce qui fait une efficacité vaccinale de 82% (70%-90%) pour les garçons et de 81% (68%-89%) pour les filles.

Tableau 33 : Couverture vaccinale(%) et âge moyen au moment de la vaccination (en jours) en fonction du sexe, du type de vaccin et de la période.
Niakhar, 1983-1991.

| période | couverture vaccinale(%) (vaccinés/nb total d'enf.) (m= moyenne d'âge au moment de la vaccination en jours) | | | |
|---------|---|-------------------------|------------------------|------------------------|
| | Schwarz standard | | vaccins à haut titre | |
| | filles | garçons | filles | garçons |
| 1985-86 | 15%(145/992) m= 499 | 15%(154/1038) m= 490 | | |
| 1987-88 | 61%(355/586) m= 443 | 61%(349/572) m= 432 | 73%(500/689) m= 157 | 70%(450/641) m= 157 |
| 1989-90 | 64%(338/528) m= 310 | 63%(354/566) m= 305 | 70%(489/694) m= 196 | 70%(497/710) m= 196 |

note : la couverture vaccinale a été calculée à l'âge de 1 an pour les enfants qui ont reçu le vaccin SW-std et au moment de la convocation pour la vaccination pour les enfants qui ont reçu les vaccins à haut titre.

Entre 9 mois et 5 ans, les filles ont tendance à émigrer plus que les garçons (RR = 1.15 (0.98-1.34)). Cependant, la différence n'est significative que pour la période avant l'essai vaccinal (RR = 1.24 (1.00-1.54)).

6.2.2 Sex-ratio (filles/garçons) de mortalité des enfants non vaccinés et des enfants vaccinés avec le vaccin SW-std (période du 1er février 1985 au 31 janvier 1991)

Le sex-ratio de mortalité après 9 mois est de 0.93 (0.74-1.16) pour les enfants non vaccinés. Il est de 0.63 (0.47-0.85) pour les enfants qui ont reçu le vaccin SW-std ; ce qui traduit une différence significative ($p = 0.042$) (tableau 34). Si on compare les taux de mortalité entre vaccinés et non vaccinés (figure 5), il n'y a pas de différence chez les garçons (ratio de mortalité (RM) SW-std/non vaccinés = 0.95 (0.74-1.23), $p = 0.709$) alors que chez les filles, il y a une différence significative (RM = 0.64 (0.47-0.86), $p = 0.003$).

Tableau 34 : Nombre de décès, personnes-années-vécues-au risque (PAVR) et ratio de mortalité en fonction du sexe, du type de vaccin reçu et de la période. Niakhar, 1985-1991.

| âge en mois | nombre de décès/personnes-années-vécues-au-risque | | | |
|-------------------|---|-----------|------------------|----------|
| | non vaccinés | | Schwarz standard | |
| | filles | garçons | filles | garçons |
| 1985-1986 | | | | |
| 9-23 | 64/925.6 | 70/955.2 | 16/277.2 | 27/293.0 |
| 24-60 | 44/1435.4 | 45/1530.0 | 17/980.1 | 28/970.0 |
| ratio F/G | 0.98 (0.76-1.28) | | 0.61 (0.40-0.94) | |
| 1987-1988 | | | | |
| 9-23 | 18/308.8 | 16/298.4 | 12/407.1 | 19/406.1 |
| 24-60 | 7/244.8 | 5/240.5 | 12/698.2 | 19/692.8 |
| ratio F/G | 1.16 (0.65-2.06) | | 0.63 (0.38-1.05) | |
| 1989-1990 | | | | |
| 9-23 | 10/208.2 | 25/219.6 | 7/237.7 | 13/250.3 |
| 24-60 | 3/49.8 | 2/47.8 | 4/48.1 | 4/57.8 |
| ratio F/G | 0.50 (0.26-0.97) | | 0.71 (0.33-1.51) | |
| ratio du total | 0.93 (0.74-1.16) | | 0.63 (0.47-0.85) | |

Des résultats similaires sont obtenus si on utilise un modèle de Cox pour contrôler l'âge, l'année de naissance, la saison, le décès de la mère, l'infection morbilleuse qui sont tous des facteurs de risque de mortalité trouvés significatifs dans le contexte de l'étude. Dans le modèle de Cox, le sex-ratio de mortalité dans le groupe non vacciné est de 0.92 (0.74-1.15) sur tous les 6 ans de suivi alors qu'il est de 0.63 (0.47-0.86) dans le groupe vacciné avec le SW-std.

L'analyse des causes de décès à partir des questionnaires d'autopsie verbale ne montre pas de différence dans la distribution des causes ni entre vaccinés et non vaccinés d'une manière générale, ni entre filles et garçons au sein même des différents groupes vaccinaux. Les principales causes de décès rencontrées sont la diarrhée, le paludisme et les malnutritions. Aucun des enfants vaccinés n'est mort de rougeole. Cependant, parmi les enfants non vaccinés, 4 garçons et 3 filles sont morts au décours de la phase aiguë de leur rougeole ; ce qui fait une létalité de 4.3%. Seuls 2.3% (7/309) de l'ensemble des décès chez les non vaccinés sont attribuables à la rougeole (tableau 35).

Figure 5 : Courbes de survie (à partir de 9 mois) des enfants vaccinés avec le vaccin SW-std et des enfants non vaccinés en fonction du sexe.
Enfants nés entre février 1985 et janvier 1991.
Niakhar, Sénégal.

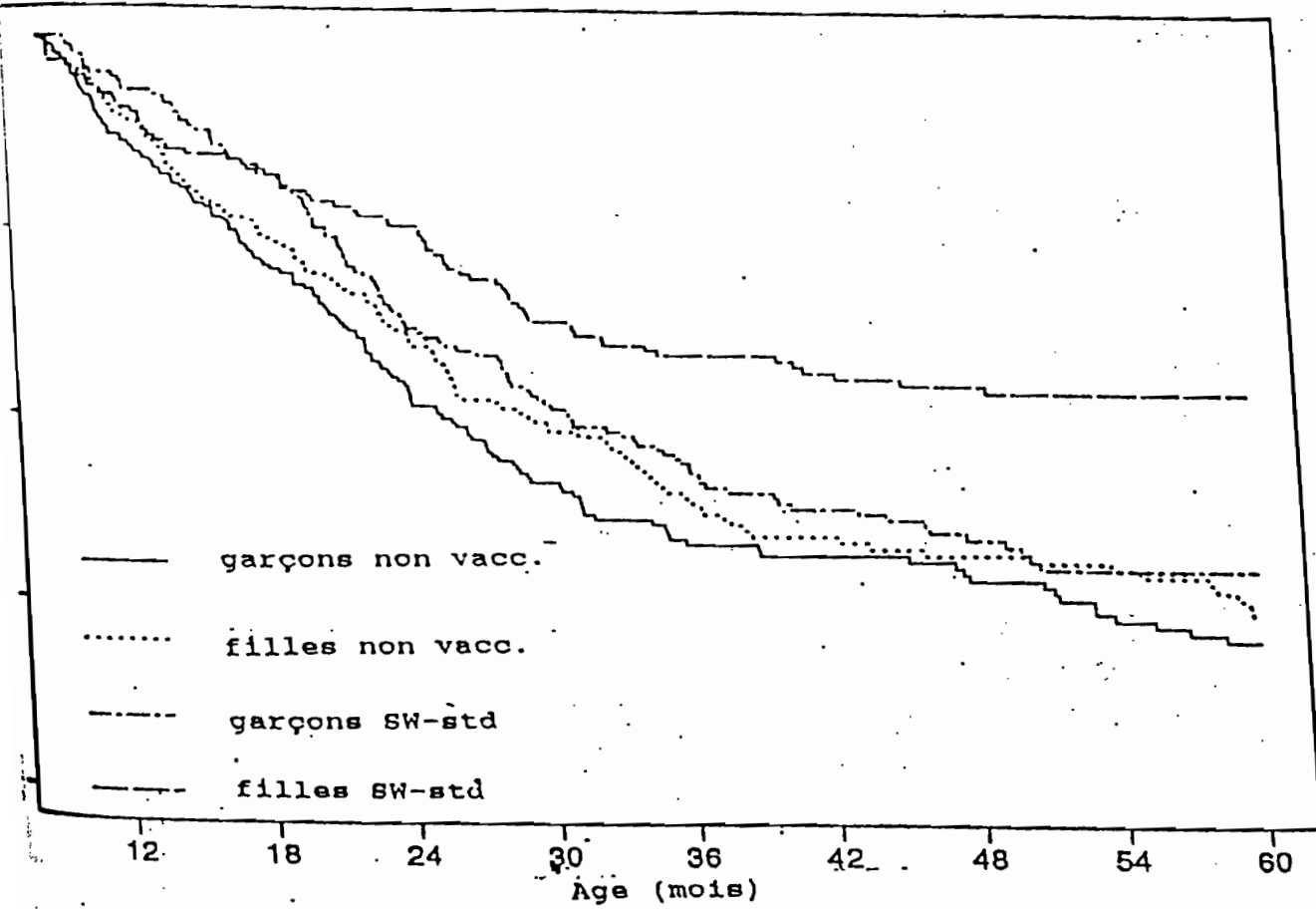


Figure 6 : Courbes de survie (à partir de 9 mois) des enfants vaccinés avec le vaccin SW-std et des enfants vaccinés avec les vaccins à haut titre en fonction du sexe. Enfants nés entre février 1985 et janvier 1991. Niakhar, Sénégal.

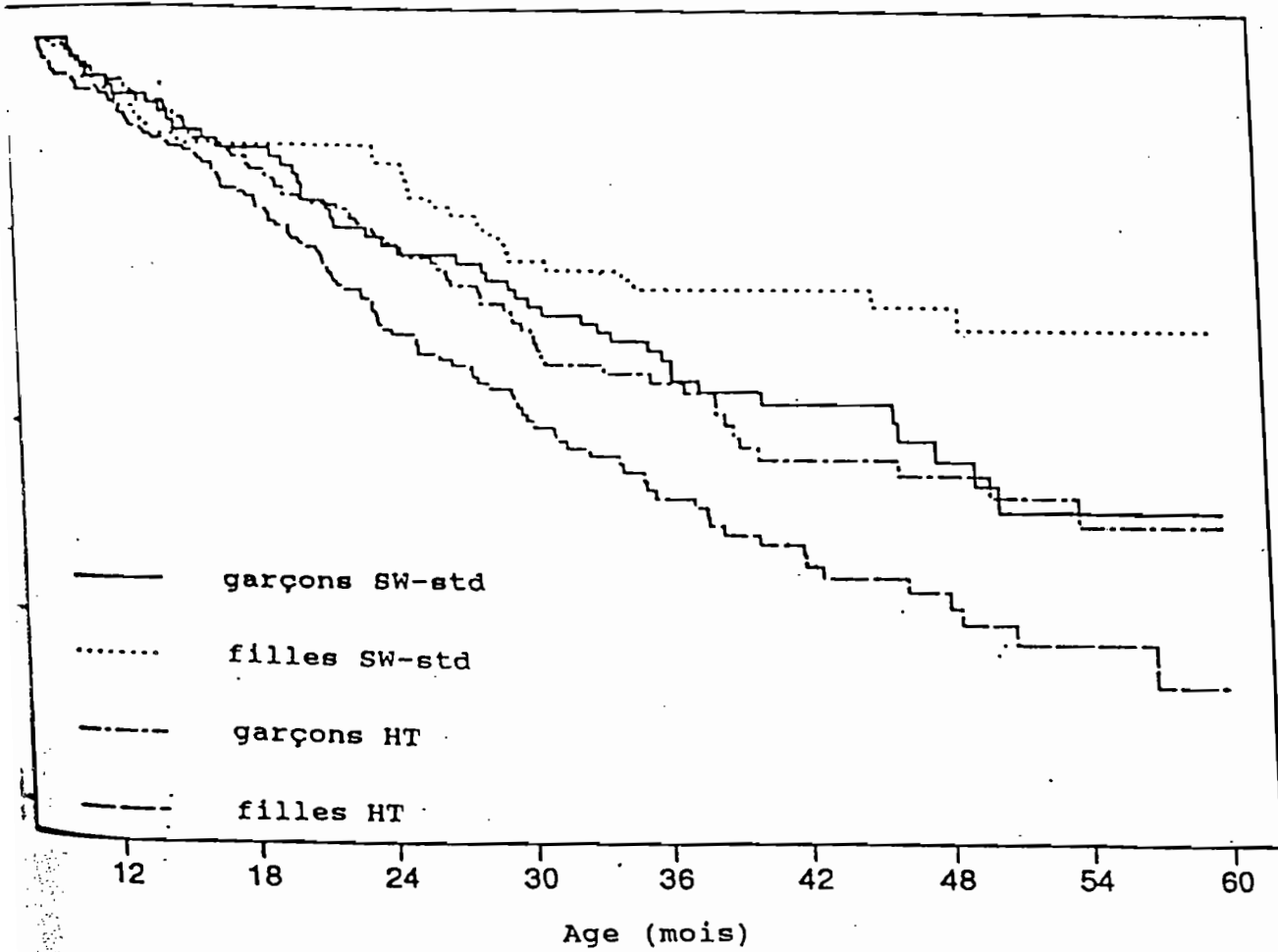


Tableau 35 : Causes de décès entre 9 mois et 5 ans chez les enfants non vaccinés et ceux vaccinés avec le vaccin SW-std en fonction du sexe. Enfants nés entre 1985 et 1991. Niakhar, février 1992.

| Causes de décès | nombre de décès | |
|------------------------|-----------------|------------------|
| | non vaccinés | Schwarz standard |
| filles | | |
| Diarrhée | 37 (25%) | 18 (26%) |
| Coqueluche | 4 (3%) | 1 (1%) |
| Méningites | 3 (2%) | 2 (3%) |
| Rougeole | 3 (2%) | 0 |
| Paludisme | 25 (17%) | 12 (18%) |
| Malnutrition | 21 (14%) | 16 (24%) |
| Pneumonie | 18 (12%) | 3 (4%) |
| Maladies congénitales | | |
| Autres spécifiques | 3 (2%) | 2 (3%) |
| Accidents | 1 (1%) | 1 (1%) |
| Indéfinis, pas d'info. | 31 (21%) | 13 (19%) |
| Total | 146 | 68 |
| garçons | | |
| Diarrhée | 44 (27%) | 38 (35%) |
| Coqueluche | | |
| Méningites | 5 (3%) | 4 (4%) |
| Rougeole | 4 (2%) | 0 |
| Paludisme | 23 (14%) | 20 (18%) |
| Malnutrition | 23 (14%) | 17 (15%) |
| Pneumonie | 16 (10%) | 8 (7%) |
| Maladies congénitales | 3 (2%) | 1 (1%) |
| Autres spécifiques | 4 (2%) | 2 (2%) |
| Accidents | 1 (1%) | 1 (1%) |
| Indéfinis, pas d'info. | 40 (25%) | 18 (16%) |
| Total | 163 | 110 |

6.2.3 Sex-ratio (filles/garçons) de mortalité des enfants vaccinés avec les vaccins à haut titre et des enfants vaccinés avec le vaccin SW-std (période du 1er février 1987 au 30 avril 1990)

Parmi les enfants nés entre février 1987 et avril 1990, ceux qui ont reçu le vaccin SW-std ont un sex-ratio de mortalité égal à 0.66 (0.41-1.05) et ceux qui ont reçu les vaccins à haut titre un sex-ratio de mortalité égal à 1.33 (1.00-1.78), $p = 0.011$. Les ratios sont les mêmes pour le SW-HT (1.38 (0.72-2.76)) et pour l'EZ-HT (1.50 (0.84-2.66)) pendant la partie de l'étude où les deux vaccins étaient utilisés. Si on compare le taux de mortalité des enfants qui ont reçu les vaccins à haut titre avec celui des individus non vaccinés, on ne trouve pas de différence (figure 6 et tableau 36) ; il en est de même si on compare ces

mêmes taux de mortalité par sexe. En effet, pour les garçons, le ratio de mortalité est de $RM = 0.78 (0.53-1.16)$, $p = 0.236$ et pour les filles de $RM = 1.10 (0.76-1.62)$, $p = 0.609$.

Tableau 36 : Nombre de décès, personnes-années-vécues-au risque (PAVR) et ratio de mortalité en fonction du sexe, du type de vaccin reçu et de la période.
Niakhar, 1987-1990.

| âge en mois | nombre de décès/personnes-années-vécues-au-risque | | | | | |
|------------------------------------|---|----------|------------------|----------|------------------|----------|
| | non vaccinés | | Schwarz standard | | | |
| | filles | garçons | filles | garçons | | |
| <u>février 1987 - janvier 1989</u> | | | | | | |
| 9-23 | 18/308.8 | 16/298.4 | 12/407.1 | 19/406.1 | 39/568.8 | 22/523.7 |
| 24-60 | 7/244.8 | 5/240.5 | 12/698.2 | 19/692.8 | 30/829.0 | 25/775.7 |
| F/G | 1.16 (0.65-2.06) | | 0.63 (0.38-1.05) | | 1.36 (0.94-1.97) | |
| <u>février 1989 - avril 1990</u> | | | | | | |
| 9-23 | 8/145.7 | 13/145.0 | 1/73.9 | 3/84.0 | 30/564.0 | 24/574.2 |
| 24-60 | 3/49.8 | 2/47.8 | 4/48.1 | 4/57.8 | 10/151.8 | 8/189.4 |
| F/G | 0.72 (0.33-1.58) | | 0.84 (0.27-2.65) | | 1.28 (0.81-2.04) | |
| ratio du total | 0.98 (0.62-1.55) | | 0.66 (0.41-1.05) | | 1.33 (1.00-1.78) | |

Les résultats demeurent inchangés si les facteurs de confusion sont contrôlés dans un modèle de Cox : le sex-ratio de mortalité pour le SW-std devient 0.65 (0.41-1.04) et celui des vaccins à haut titre 1.32 (0.99-1.76).

6.2.4 Sex-ratio (filles/garçons) de mortalité après administration de vaccins autres qu'antirougeoleux

Le vaccin contre la rougeole est habituellement administré à 9-10 mois en même temps que le vaccin quadruple contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite (DTCP) et le vaccin contre la fièvre jaune (FJ). Pour être sûr que ce ne sont pas ces autres vaccins qui sont à l'origine des différences de sex-ratio trouvées, nous avons étudié dans la période de l'essai vaccinal si l'administration de DTCP et de FJ à 9-10 mois n'a pas d'effet sur le sex-ratio de mortalité. Le sex-ratio est de 1.56 (0.98-2.48) chez les enfants qui ont reçu un vaccin à haut titre à 5 mois et le DTCP + FJ à 10 mois alors qu'il n'est que de

0.55 (0.29-1.05) dans le groupe qui, à 10 mois a reçu le SW-std en même temps que la FJ et le DTCP ($p = 0.008$).

6.3 Discussion

Avant l'introduction de la vaccination contre la rougeole, la mortalité entre 9 mois et 5 ans entre filles et garçons était la même (observations non publiées). Cette tendance continue à être observée parmi les enfants non vaccinés dans la période de cette étude. Cependant, pour les enfants vaccinés avec le SW-std, le sex-ratio de mortalité (filles/garçons) est bas ; au contraire, il est élevé chez les enfants qui ont reçu les vaccins à haut titre. La différence entre les ratios dans les deux groupes vaccinaux est nettement significative.

Nous avons étudié si les autres vaccins administrés à Niakhar (DTCP, FJ) étaient associés à une augmentation ou une baisse du sex-ratio de mortalité entre 9 mois et 5 ans. Aucune corrélation n'a été trouvée dans ce sens. De même, nous n'avons trouvé aucun élément qui montre que dans la zone d'étude, les filles sont mieux traitées que les garçons ou le contraire : même nombre de consultations dans les dispensaires de la zone pour les garçons (481) de moins de 5 ans et pour les filles (470) du même âge ; même délai de sevrage en fonction du sexe. Donc, nous pouvons affirmer que les vaccins contre la rougeole (standard ou à haut titre) sont associés à un sex-ratio de mortalité différent de celui observé dans les situations d'enfants non vaccinés contre la rougeole.

Puisque notre étude n'est pas randomisée, il existe des possibilités de biais liés à l'acceptation de la vaccination contre la rougeole et la migration en dehors de la zone. Cependant, il est peu vraisemblable que cette sélection affecte notre étude car elle ne touche pas de manière différente les filles et les garçons. De toute façon, nous n'avons pas trouvé de différence entre garçons et filles en ce qui concerne la couverture vaccinale et l'efficacité vaccinale. Mais, les filles ont tendance à émigrer plus souvent que les garçons. Cependant, si les filles à haut risque à cause du décès leur mère ont tendance à émigrer alors que les garçons au même risque restent avec leur père, cela peut affecter les ratios de mortalité entre garçons et filles résidents dans la zone ; cependant, si on contrôle les décès des mères, les résultats restent inchangés.

Puisque les enfants ne sont pas randomisés dans les différents groupes, il n'est pas possible de déterminer de manière formelle l'impact relatif des vaccins sur la mortalité. D'autre part, puisque l'incidence et la létalité de la rougeole sont basses dans la zone pendant la période de l'étude, seul un impact limité sur la mortalité devrait être attendu après la vaccination. Nos données montrent que les filles vaccinées avec le SW-std ont une meilleure survie que les garçons qui ont reçu le même vaccin de même que les filles et les garçons non vaccinés. Les filles qui ont reçu les vaccins à haut titre ont la même survie que les filles non vaccinées. Il résulte de ces observations que le vaccin SW-std est associé à un gain du survie spécifique au sexe féminin.

Un impact de la vaccination avec le SW-std sur la survie des vaccinés plus important que celui attendu a déjà été rapporté (Aaby, 1991 ; Clemens & Al.), mais pas un impact spécifique au sexe. La différence d'effets du vaccin SW-std en fonction du sexe peut être due à une différence de protection contre la rougeole entraînant une létalité de la virose plus importante chez les filles que chez les garçons. Cependant, différentes études conduites en Afrique de l'Ouest (Aaby, 1992a ; Fargues & Al., 1988 ; Garenne, 1982) ont montré que la rougeole est plus létale chez les filles que chez les garçons. Il ne paraît donc pas évident que c'est le contrôle de la rougeole par la vaccination qui explique la faible mortalité retrouvée chez les filles. D'autres études sont souhaitables pour vérifier la reproductibilité de ces observations de même que les mécanismes qui les sous-tendent.

Une mortalité plus élevée chez les filles qui ont reçu les vaccins à haut titre comparée à leurs témoins de même qu'un important sex-ratio de mortalité filles/garçons ont déjà été décrits dans plusieurs études (Aaby & Al., 1991 ; EPI, 1991, 1992). Un fort ratio de mortalité a aussi été observé pendant la période après l'essai vaccinal où le vaccin EZ-HT était donné en routine dans la zone d'étude (chapitre II.A.4). En raison de la concordance des études, un panel d'experts a recommandé l'arrêt de l'utilisation en routine des vaccins à haut titre même si le mécanisme de la surmortalité était inconnu (EPI, 1992). Cette étude suggère que la grande partie de l'excès de mortalité trouvé est en fait corrélée avec un bénéfice inhabituel de la vaccination avec le SW-std pour les filles. En outre, il n'est pas documenté que les vaccins à haut titre sont préjudiciables pour les filles qui les reçoivent par rapport aux enfants non vaccinés. Ces observations doivent avoir des implications importantes pour les politiques de vaccinations et la recherche sur la vaccination contre la rougeole.

CHAPITRE IV : DETERMINANTS DES CONSEQUENCES A LONG TERME DE LA VACCINATION PAR LES VACCINS A HAUT TITRE CONTRE LA ROUGEOLE

1. RELATION ENTRE VACCINS CONTRE LA ROUGEOLE, ANTICORPS MATERNELS ET SURVIE DES VACCINES

En milieu urbain bissau guinéen, le titre d'anticorps morbilleux à 5 mois est corrélé avec le sexe des enfants. En effet, les filles ont des titres d'anticorps à 5 mois plus bas que les garçons (Aaby, communication personnelle). En outre, au sein de cette même population, il est trouvé une différence de mortalité féminine entre les vaccinés avec le vaccin Edmonston-Zagreb à haut titre (EZ-HT) à 5 mois et les vaccinés avec le vaccin Schwarz standard (SW-std) plus tard dans la vie (Aaby & Al., 1993a). Ces deux observations évoquent une relation possible entre le titre d'anticorps morbilleux à 5 mois et la mortalité à long terme après vaccination précoce avec les vaccins à haut titre.

Dans le cadre de l'étude menée à Niakhar de 1987 à 1989 sur l'immunogénicité de ces vaccins, des prélèvements sanguins ont été effectués parmi les enfants se présentant aux séances de vaccination à 5 mois. Les résultats des analyses biologiques de ces échantillons sanguins nous offrent la possibilité d'étudier d'une part, si les observations concernant la relation entre le sexe des enfants et le titre des anticorps morbilleux à 5 mois se retrouve à Niakhar et d'autre part, s'il y a une relation entre titre d'anticorps à 5 mois et survie à long terme après vaccination avec les vaccins à haut titre.

1.1 Méthode

1.1.1 La population étudiée et le choix des témoins

Nous avons distingué deux groupes d'individus en fonction de la question étudiée.

Pour l'étude du titre d'anticorps à 5 mois en fonction du sexe, nous avons pris tous les enfants inclus dans l'essai clinique sur les vaccins à haut titre et pour lesquels un prélèvement sanguin a été effectué à 5 mois. Les prélèvements ont été pratiqués au bout du doigt (le medius gauche) et les analyses des titres

d'anticorps effectués dans les laboratoires du Medical Research Council en Gambie.

L'étude de la relation entre état immunitaire à 5 mois et survie à long terme après vaccination avec les vaccins à haut titre a été conduite sous la forme d'une étude cas-témoins. Dans cette analyse, nous avons considéré comme cas l'ensemble des enfants déjà décédés en date du 10 février 1992 (date du recensement de 1992 qui a été utilisée pour l'analyse de la mortalité à long terme après vaccination avec les vaccins à haut titre (chapitre III.2)) et pour lesquels un prélèvement sanguin a été effectué à 5 mois. A chacun des enfants de ce groupe des cas, il a été apparié un témoin du même groupe vaccinal et du même âge, qui a été lui aussi prélevé à 5 mois et qui est survivant à la date du 10 février 1992.

1.1.2 Les examens de laboratoire pratiqués

Tous les échantillons sanguins ont été analysés par la méthode d'inhibition de l'hémagglutination. De plus, les prélèvements sanguins qui ont servi à l'étude de la relation entre titre d'anticorps à 5 mois et survie à long terme ont été réanalysés par la méthode, plus sensible, de séroneutralisation sur plaques. Ces différentes techniques d'analyse sont décrites dans le chapitre II.A.2.

1.1.3 Analyse de la survie des enfants inclus dans l'étude et méthodes statistiques

Pour analyser la survie des enfants inclus dans l'étude, nous avons rapporté le nombre de décès en date du 10 février 1992 dans les différents groupes vaccinaux au nombre d'enfants du groupe considéré. Les enfants décédés après cette date ont été considérés comme survivants dans cette étude. Les différents rapports trouvés ont été comparés deux à deux en utilisant le module STATCALC du logiciel EPI INFO de l'OMS.

1.2 Résultats

1.2.1 Nombre d'enfants inclus et titres d'anticorps en fonction du sexe

1603 enfants se sont présentés aux séances de vaccination de 5 mois. Pour 1431 d'entre eux, il a été possible d'obtenir un échantillon sanguin pour le dosage des anticorps morbilleux. Parmi les échantillons envoyés pour analyse, les résultats sont disponibles pour 1349 prélèvements dont 705 prélèvements de filles et 644 prélèvements de garçons. Le titre moyen d'anticorps dans la population prélevée est de 1.42 \log_2 (1.49 écart-type). En fonction du sexe, le titre moyen, exprimé en \log_2 (écart type) est de 1.40 (1.48) pour les filles et 1.44 (1.51) pour les garçons ($p = 0.65$, tableau 37). Si on compte le nombre de séronégatifs, le pourcentage de séronégatifs est de 41.3% pour les filles et de 40.7% pour les garçons (RR (filles/garçons) = 1.01 (0.89-1.15), tableau 37). Par la méthode de séroneutralisation sur plaques, des résultats sont disponibles pour 233 enfants dont 128 filles et 105 garçons. Le titre moyen est de 19.3 (23.2 écart-type) pour les filles et de 20.1 (26.8) pour les garçons ($p = 0.80$, tableau 37). Si on compte le pourcentage de séronégatifs par cette méthode d'analyse, on trouve 49.2% pour les filles et 47.6 pour les garçons (RR (filles/garçons) = 1.03 (0.79-1.35), tableau 37).

Tableau 37 : Titre moyen d'anticorps morbilleux et pourcentage de séronégatifs en fonction du sexe et de la technique d'analyse.

Niakhar, 1987-1989.

| | titre moyen (écart-type) | % séronégatifs |
|--|--------------------------|----------------|
| <u>Inhibition de l'hémagglutination</u> | | |
| filles (n= 705) | 1.40 (1.48) | 41.3 |
| garçons (n= 644) | 1.44 (1.51) | 40.7 |
| total | 1.42 (1.49) | 41.0 |
| <u>Séroneutralisation sur plaques</u> | | |
| filles (n= 128) | 19.3 (23.2) | 49.2 |
| garçons (n= 105) | 20.1 (26.8) | 47.6 |
| total | 19.7 (24.8) | 48.5 |

1.2.2 Etat immunitaire à 5 mois en fonction de la survie au 10 février 1992

L'analyse des titres d'anticorps morbilleux à 5 mois en fonction de la survie au 10 février 1992 montre un nombre de séronégatifs (séroneutralisation sur plaques) significativement plus important pour les décédés du groupe EZ-HT que pour les survivants. En effet, le pourcentage de séronégatifs est de 58.7% pour les décédés contre 41.1% pour les survivants (RR (décédés / survivants) = 1.43 (1.02-1.99)). En fonction du sexe, les tendances restent les mêmes sans être statistiquement significatives, probablement du fait des petits effectifs dans les deux sous-groupes. Les risques relatifs (décédés / survivants) sont de 1.32 (0.83-2.09) pour les filles et de 1.57 (0.97-2.56) pour les garçons. Pour les vaccinés avec le SW-HT à 5 mois, des tendances similaires ne sont pas observées. En effet, pour ce groupe de vaccinés, le pourcentage de séronégatifs est de 43.2% pour les décédés et de 48.8 pour les survivants (RR (décédés / survivants) = 0.89 (0.56-1.40)). En fonction du sexe, il n'y a pas non plus de différence entre survivants et décédés (tableau 38). Le calcul des moyennes des titres d'anticorps (séroneutralisation sur plaques) en fonction de la survie ne montre pas de différences significatives entre survivants et décédés ni pour le groupe EZ-HT, ni pour le groupe SW-HT (annexe 23).

Tableau 38 : Pourcentage de séronégatifs (nombre de séronégatifs / nombre d'individus prélevés) au test de séroneutralisation sur plaques en fonction de la survie au 10 février 1992, du sexe et du groupe vaccinal. Niakhar, 1987-1990.

| | survivants | décédés |
|----------------|--------------|--------------|
| Filles | | |
| EZ-HT | 42.9 (15/35) | 56.5 (26/46) |
| SW-HT | 47.8 (11/23) | 45.8 (11/24) |
| Garçons | | |
| EZ-HT | 39.5 (15/38) | 62.1 (18/29) |
| SW-HT | 50.0 (9/18) | 40.0 (8/20) |
| Total | | |
| EZ-HT | 41.1 | 58.7 |
| SW-HT | 48.8 | 43.2 |

Les mêmes analyses, effectuées sur les résultats de l'inhibition de l'hémagglutination, ne semblent pas montrer les mêmes tendances que celles observées pour les titres d'anticorps morbilleux obtenus par la méthode de

séroneutralisation sur plaques. En effet, le pourcentage de séronégatifs au test d'inhibition de l'hémagglutination est de 47.5% pour les décédés du groupe EZ-HT contre 43.9% pour les survivants (RR (décédés / survivants) = 1.08 (0.84-1.40)). Pour le groupe SW-HT, le pourcentage de séronégatifs est de 27.7% pour les décédés et de 35.4% pour les survivants (RR (décédés / survivants) = 0.78 (0.48-1.28)). En fonction du sexe, il n'y a pas non plus de différence entre survivants et décédés (tableau 39). De plus, l'analyse des titres moyens d'anticorps en fonction de la survie au 10 février 1992 ne montre pas de différence significative (annexe 24).

Tableau 39 : *Pourcentage de séronégatifs (nombre de séronégatifs / nombre d'individus prélevés) au test d'inhibition de l'hémagglutination en fonction de la survie au 10 février 1992, du sexe et du groupe vaccinal. Niakhar, 1987-1990.*

| | survivants | décédés |
|----------------|---------------|--------------|
| Filles | | |
| EZ-HT | 44.2 (96/217) | 55.1 (27/49) |
| SW-HT | 38.1 (51/134) | 22.2 (6/27) |
| Garçons | | |
| EZ-HT | 43.5 (90/207) | 35.5 (11/31) |
| SW-HT | 32.5 (39/120) | 35.0 (7/20) |
| Total | | |
| EZ-HT | 43.9 | 47.5 |
| SW-HT | 35.4 | 27.7 |

1.3 Discussion

Cette étude s'inscrit dans le cadre de la recherche des déterminants de l'excès de mortalité à long terme observée après administration des vaccins à haut titre contre la rougeole. Elle montre que la proportion d'enfants séronégatifs à 5 mois au test de séroneutralisation sur plaques est plus importante parmi les enfants décédés après administration du vaccin EZ-HT que parmi les survivants du même groupe vaccinal. Cette observation laisse supposer que les vaccins à haut titre ont un effet délétère parmi les enfants qui n'ont pas d'anticorps maternels au moment de la vaccination. En d'autres termes, il semble apparaître un effet dose au moment de l'administration du vaccin EZ-HT. Les enfants ayant des anticorps maternels neutraliseraient une certaine quantité de virus vaccin inoculés au moment de la vaccination, ce qui limiterait la charge de ces virus vaccin circulant dans leur organisme par rapport aux enfants sans aucune

"protection" maternelle. Un effet dose a déjà été rapporté pour le virus morbilleux sauvage. En effet, des études récentes conduites en Afrique de l'Ouest de même que d'autres, historiques, venant de l'Europe montrent que la létalité de la rougeole est en étroite relation avec l'intensité de l'exposition au virus morbilleux (Aaby, 1988, 1992b, 1991 ; Aaby & Al., 1989 ; Garenne & Al., 1990). Plus le contact avec le cas infectant est intense, plus la rougeole est létale.

Nos observations pourraient donc, par le biais de l'effet dose, expliquer "l'excès de mortalité féminine à long terme" après administration du vaccin EZ-HT si la proportion de séronégatifs au moment de la vaccination est fonction du sexe. Si c'est le cas en Guinée Bissau (Aaby, communication personnelle), il n'en est pas de même pour la population de Niakhar où on a tout de même trouvé que les filles du groupe placebo avaient à 10 mois moins d'anticorps que les garçons du même groupe. D'autre part, le même excès de mortalité à long terme est observé parmi les enfants vaccinés avec le SW-HT alors que les proportions de séronégatifs à 5 mois ne sont pas différentes entre décédés et survivants de ce groupe vaccinal.

La présence d'anticorps morbilleux au moment de l'immunisation active avec les vaccins à haut titre contre la rougeole ne semble donc pas expliquer les différences de mortalité observées si on compare la vaccination précoce avec les vaccins à haut titre et la vaccination plus tardive avec le vaccin SW-std. D'autres axes de recherche doivent donc être envisagées pour élucider ce phénomène.

2. RELATION ENTRE VACCINS CONTRE LA ROUGEOLE, ETAT NUTRITIONNEL ET SURVIE DES VACCINES

Le constat d'une différence de mortalité féminine entre les enfants qui ont reçu les vaccins à haut titre contre la rougeole à 5-6 mois et ceux qui ont été vaccinés avec le SW-std à 10 mois a soulevé un certain nombre d'interrogations. Parmi elles, on peut citer celle relative à une possible discrimination sexuelle dans la prise en charge des enfants de la zone d'étude et celle relative à une ou des possibles causes de décès spécifiques liées à l'administration précoce des vaccins à haut titre.

La discrimination sexuelle face à la prise en charge des enfants pourrait expliquer les différences de mortalité observées si l'administration précoce des vaccins à haut titre entraînait une surmorbidity par rapport à l'administration plus tardive du vaccin standard. Dans la zone d'étude, la disponibilité de données nutritionnelles à différents moments et le suivi de la mortalité permettent d'étudier en fonction du sexe, la relation entre la survie des enfants et leur état nutritionnel à différents points de la vie.

Des études menées dans la zone de Niakhar ont montré que la malnutrition est l'une des principales causes de mortalité infantile (Garenne & Al., 1987). Nous avons alors essayé dans ce chapitre d'étudier si les mêmes tendances que pour la mortalité liée à l'administration des vaccins morbilleux se retrouvait pour l'état nutritionnel. Si c'était le cas, il nous serait permis de supposer que la malnutrition est une cause possible de la différence de mortalité observée.

2.1 Méthode

2.1.1 Les données nutritionnelles disponibles

Les enfants inclus dans l'étude sur les vaccins à haut titre ont fait l'objet de plusieurs enquêtes nutritionnelles. Ces enquêtes ont été faites soit lors des séances de vaccination soit lors de différents passages dans les concessions pour des enquêtes spécifiques.

Le suivi nutritionnel pendant les séances de vaccination

Il est effectué au cours de toutes les séances de vaccination organisées dans le cadre de l'étude des vaccins à haut titre. Au cours de ces séances, après l'identification des enfants et avant leur vaccination, leurs poids, taille et tour de bras sont mesurés.

Puisque les enfants sont convoqués aux séances de vaccination à 3, 5 et 10 mois, les données nutritionnelles recueillies lors de ces séances reflètent leur état nutritionnel à ces différents âges.

L'enquête nutritionnelle de novembre 1990

En Novembre 1990, une analyse des données de survie de Bissau et de Niakhar nous a conduit à soupçonner une surmortalité féminine des enfants qui ont reçu les vaccins à haut titre contre la rougeole à 5 mois par rapport à ceux qui ont reçu le SW-std à 10 mois. Ces résultats inattendus nous ont incité à organiser une enquête nutritionnelle parmi les enfants du projet pour examiner si les mêmes tendances se retrouvaient pour l'état nutritionnel des enfants. Cette enquête qui s'est déroulée de novembre 1990 à janvier 1991, concerne tous les enfants recensés comme survivants et résidents à la date du 1er novembre 1990 par le système de surveillance démographique. Tous ces enfants sont visités par deux équipes de trois enquêteurs. Lors de ces visites, ils sont pesés, mesurés et leur tour de bras est pris. Comme lors des séances de vaccination, la prise du poids est faite avec un pèse-bébé de marque SECA et celle du tour de bras avec une bandelette de marque TALC. La taille est mesurée avec le même type de toise que pour les séances de vaccination en position couchée pour les enfants de moins de 2 ans et en position debout pour les plus grands. Les enfants absents lors du premier passage des équipes d'enquêteurs sont tous revisités et ceux qui sont absents lors du deuxième passage sont visités une troisième fois. Tous les enfants pour lesquels il est trouvé des indices anthropométriques extrêmes sont revisités par une autre équipe d'enquêteurs pour un contrôle des constantes. Le travail des enquêteurs a été supervisé et contrôlé par le médecin du projet.

L'enquête nutritionnelle de février 1992

Il s'agit d'une enquête plus légère pendant laquelle seuls les tours de bras des survivants présents dans la zone à cette date ont été mesurés. Cette enquête a aussi été réalisée par une équipe d'enquêteurs sous le contrôle du médecin du projet. Comme pour les autres enquêtes, le tour de bras est mesuré avec une bandelette TALC.

2.1.2 Le traitement des données

Les données anthropométriques ont été traitées avec le programme de traitement informatique ANTHRO1 de l'OMS qui calcule les indices anthropométriques des enfants par rapport à des normes américaines. Les indices calculés sont la taille pour l'âge (HAZ), le poids pour l'âge (WAZ) et le poids pour la taille (WHZ). Les résultats sont exprimés en nombre d'écarts-type par rapport à ces normes américaines (z-score). A partir des résultats issus de ce traitement informatique des données, nous avons procédé à des analyses de variance pour comparer les moyennes des différentes valeurs observées dans les groupes à étudier. Ces comparaisons de moyennes ont été faites en utilisant le module ANALYSIS du logiciel EPI INFO de l'OMS. Puisque l'administration du vaccin SW-HT a été interrompu à partir de la 17ème cohorte mensuelle de naissance, nous avons limité nos calculs aux 16 premières cohortes pour étudier les différences entre le groupe SW-HT et les autres groupes vaccinaux. Un accent particulier a été mis sur le sexe dans les analyses.

2.1.3 L'analyse de l'état nutritionnel en fonction de la survie des enfants

Pour faire cette analyse, nous avons calculé les moyennes des indices nutritionnels des enfants en fonction de leur statut de résidence au 1er février 1993, c'est à dire à la date du dernier recensement de la population de la zone d'étude. Le biais que peut entraîner une telle analyse est lié au problème des perdus de vue. Pour remédier à cela, nous avons éliminé de l'analyse les enfants considérés comme émigrés lors du recensement. Cependant, nous avons aussi mesuré si l'inclusion de ces émigrés dans les calculs modifiait fondamentalement les résultats. Puisque les différences de mortalité observées entre les différents

groupes vaccinaux sont fonction du sexe, nous avons mis un accent particulier sur le sexe dans nos comparaisons.

2.2 Résultats

2.2.1 Etat nutritionnel en fonction de la survie au 1er février 1993

L'analyse du statut nutritionnel des enfants à 5 mois montre une différence entre les survivants au 1er février 1993 et les enfants déjà décédés à cette date (tableau 40). Cette différence est observée pour les indices taille/âge ($p = 0.01$) et poids/âge ($p = 0.02$). En effet, les taille/âge, poids/âge et poids/taille sont respectivement égaux à -0.6, -0.5, -0.1 pour les survivants contre -0.8, -0.7 et -0.1 pour les décédés au 1er février 1993. L'analyse de ces données en fonction du sexe montre que les différences nutritionnelles décrites ne sont observées que chez les filles ($p = 0.0008$ pour la taille/âge et $p = 0.005$ pour le poids/âge). En effet, chez ces dernières, les indices nutritionnels décrits plus haut sont respectivement de -0.6, -0.5 et -0.1 pour les survivants contre de -0.9, -0.8, et -0.1 pour les décédés. Chez les garçons, les indices ont respectivement de -0.7, -0.5 et -0.1 chez les survivants et de -0.7, -0.6 et -0.2 parmi les décédés. Les mêmes tendances sont retrouvées si on fait l'analyse en fonction du groupe vaccinal (tableau 41).

L'analyse des indices nutritionnels à 10 mois montre des tendances similaires. En effet, pour les filles, les taille/âge ($p = 0.050$), poids/âge ($p = 0.046$) et poids/taille sont respectivement égaux à -1.1, -1.5 et -0.8 pour les survivants au 1er février 1993 et à -1.4, -1.8 et -0.9 pour les décédés à la même date. Pour les garçons, ces valeurs sont respectivement de -1.4, -1.8 et -1.0 pour les survivants et de -1.3, -1.8 et -1.0 pour les décédés (tableau 40). Ces tendances restent les mêmes si on traite séparément le groupe SW-HT ou le groupe témoin (tableau 42).

Tableau 40 : Valeurs moyennes des indices anthropométriques à 3, 5 et 10 mois en fonction de la survie au 1er février 1993 et du sexe.
Niakhar, 1987-1993.

| | filles | | garçons | |
|----------------|------------|-----------|------------|-----------|
| | survivants | décédés | survivants | décédés |
| 3 mois | | | | |
| nb | 532 | 95 | 518 | 83 |
| HAZ | -0.5(1.0) | -0.7(0.9) | -0.6(1.0) | -0.6(0.9) |
| WAZ | -0.3(1.0) | -0.3(1.3) | -0.4(1.1) | -0.4(0.9) |
| WHZ | +0.1(0.9) | +0.3(1.0) | +0.1(1.0) | +0.0(1.0) |
| 5 mois | | | | |
| nb | 621 | 118 | 602 | 99 |
| HAZ | -0.6(0.9) | -0.9(1.1) | -0.7(1.0)* | -0.7(1.0) |
| WAZ | -0.5(1.0) | -0.8(1.3) | -0.5(1.0) | -0.6(1.0) |
| WHZ | -0.1(0.9) | -0.1(1.0) | -0.1(0.9) | -0.2(1.0) |
| 10 mois | | | | |
| nb | 479 | 71 | 466 | 60 |
| HAZ | -1.1(1.1) | -1.4(1.1) | -1.4(1.0) | -1.3(1.2) |
| WAZ | -1.5(1.0) | -1.8(1.2) | -1.8(1.1) | -1.8(1.3) |
| WHZ | -0.8(0.9) | -0.9(1.0) | -1.0(0.9) | -1.0(1.0) |

* nb= 603

HAZ = taille pour âge z-score

WAZ = poids pour âge z-score

WHZ = poids pour taille z-score

Tableau 41 : Valeurs moyennes des indices anthropométriques à 5 mois en fonction de la survie au 1er février 1993, du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, 1987-1993.

| | survivants | | | décédés | | |
|----------------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|
| | EZ-HT | SW-HT | placebo | EZ-HT | SW-HT | placebo |
| filles | | | | | | |
| nb | 232 | 126 | 263 | 58 | 29 | 31 |
| HAZ | -0.6(1.0) | -0.5(0.8) | -0.6(0.9) | -0.8(0.9) | -0.8(1.2) | -1.0(1.2) |
| WAZ | -0.5(1.0) | -0.5(0.9) | -0.5(1.0) | -0.7(1.2) | -0.8(1.4) | -0.9(1.4) |
| WHZ | -0.1(0.9) | -0.1(0.8) | -0.0(0.9) | -0.1(1.0) | -0.2(1.1) | -0.1(1.0) |
| garçons | | | | | | |
| nb | 236 | 123 | 243 | 36 | 21 | 42 |
| HAZ | -0.7(1.0) | -0.7(1.0) | -0.7(0.9)* | -0.8(1.1) | -0.7(0.9) | -0.6(0.9) |
| WAZ | -0.5(1.0) | -0.6(1.1) | -0.6(1.0) | -0.6(0.9) | -0.7(1.1) | -0.5(1.0) |
| WHZ | -0.0(1.0) | -0.1(0.9) | -0.2(0.9) | -0.1(1.0) | -0.3(1.0) | -0.1(0.9) |
| total | | | | | | |
| HAZ | -0.6(1.0) | -0.6(0.9) | -0.6(0.9) | -0.8(0.9) | -0.8(1.1) | -0.8(1.1) |
| WAZ | -0.5(1.0) | -0.5(1.0) | -0.5(1.0) | -0.7(1.1) | -0.8(1.3) | -0.6(1.2) |
| WHZ | -0.0(1.0) | -0.1(0.9) | -0.1(0.9) | -0.1(1.0) | -0.3(1.0) | -0.1(1.0) |

* nb= 244

Tableau 42 : Valeurs moyennes des indices anthropométriques à 10 mois en fonction de la survie au 1er février 1993, du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, 1987-1993.

| | survivants | | | décédés | | |
|----------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | EZ-HT | SW-HT | placebo | EZ-HT | SW-HT | placebo |
| filles | | | | | | |
| nb | 170 | 98 | 211 | 36 | 19 | 16 |
| HAZ | -1.2(1.1) | -1.1(1.0) | -1.1(1.0) | -1.2(1.0) | -1.6(1.4) | -1.6(1.0) |
| WAZ | -1.6(1.1) | -1.5(0.9) | -1.6(1.0) | -1.6(1.3) | -2.0(1.0) | -2.1(1.1) |
| WHZ | -0.8(1.0) | -0.7(0.9) | -0.9(0.9) | -0.8(1.1) | -1.0(0.9) | -1.0(0.8) |
| garçons | | | | | | |
| nb | 180 | 85 | 201 | 21 | 9 | 30 |
| HAZ | -1.3(1.1) | -1.3(0.9) | -1.5(1.1) | -1.4(1.3) | -1.7(1.3) | -1.2(1.1) |
| WAZ | -1.8(1.1) | -1.8(1.1) | -1.8(1.1) | -1.8(1.3) | -1.8(1.5) | -1.7(1.3) |
| WHZ | -1.0(0.9) | -1.0(0.8) | -0.9(0.9) | -0.9(0.9) | -0.8(0.9) | -1.1(1.1) |
| total | | | | | | |
| HAZ | -1.2(1.1) | -1.2(1.0) | -1.3(1.0) | -1.3(1.1) | -1.6(1.3) | -1.3(1.1) |
| WAZ | -1.7(1.1) | -1.6(1.0) | -1.7(1.1) | -1.6(1.3) | -2.0(1.2) | -1.8(1.2) |
| WHZ | -0.9(1.0) | -0.8(0.9) | -0.9(0.9) | -0.8(1.0) | -0.9(0.9) | -1.0(1.0) |

A 3 mois, les mêmes tendances existent mais sans être statistiquement significatives ($p = 0.09$ pour la taille/âge chez les filles et $p = 0.06$ pour le poids/taille chez les filles) (tableaux 40 et 43).

Tableau 43 : Valeurs moyennes des indices anthropométriques à 3 mois en fonction de la survie au 1er février 1993, du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, 1987-1993.

| | survivants | | | décédés | | |
|----------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | EZ-HT | SW-HT | placebo | EZ-HT | SW-HT | placebo |
| filles | | | | | | |
| nb | 201 | 110 | 211 | 48 | 24 | 23 |
| HAZ | -0.6(1.1) | -0.4(0.9) | -0.4(0.9) | -0.6(0.8) | -0.6(1.2) | -0.8(0.8) |
| WAZ | -0.3(1.1) | -0.3(1.0) | -0.2(1.0) | -0.2(1.2) | -0.4(1.5) | -0.3(1.2) |
| WHZ | +0.1(0.1) | +0.0(0.9) | +0.1(0.9) | +0.3(0.9) | +0.0(1.2) | +0.4(1.0) |
| garçons | | | | | | |
| nb | 208 | 101 | 209 | 32 | 16 | 35 |
| HAZ | -0.6(1.0) | -0.6(1.0) | -0.6(0.9) | -0.6(1.0) | -0.8(0.7) | -0.5(1.0) |
| WAZ | -0.3(1.1) | -0.5(1.2) | -0.4(1.0) | -0.4(0.9) | -0.5(0.8) | -0.4(0.9) |
| WHZ | +0.1(1.0) | -0.1(1.0) | +0.1(1.0) | +0.1(0.9) | +0.2(1.1) | -0.0(1.0) |
| total | | | | | | |
| HAZ | -0.6(1.1) | -0.5(0.9) | -0.5(0.9) | -0.6(0.9) | -0.7(1.0) | -0.6(0.9) |
| WAZ | -0.3(1.1) | -0.4(1.1) | -0.3(1.0) | -0.3(1.1) | -0.5(1.3) | -0.3(1.0) |
| WHZ | +0.1(0.9) | +0.0(0.9) | +0.1(0.9) | +0.2(0.9) | +0.1(1.1) | +0.1(1.0) |

2.2.2 Etat nutritionnel à long terme après vaccination contre la rougeole

L'examen de l'état nutritionnel des enfants inclus dans l'étude ne montre pas de différence d'état nutritionnel en fonction du groupe vaccinal (tableau 44) que l'on considère l'ensemble des enfants ou que l'on fasse les comparaisons en fonction du sexe. Les principaux résultats de l'analyse sont consignés sur les tableaux 44 et 45. De même, l'enquête sur les tours de bras réalisée en février 1992 ne montre pas de différence entre les différents groupes vaccinaux. En effet, les valeurs moyennes des tours de bras trouvées parmi les filles sont de 154 pour le groupe EZ-HT, 154 pour le groupe SW-HT et 153 pour le groupe témoin. Parmi les garçons, ces valeurs sont respectivement de 154, 152 et 152 (annexe 21).

Tableau 44 : Valeurs moyennes des indices anthropométriques en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Enquête nutritionnelle de novembre 1990,
Niakhar, cohortes 01-24.

| | EZ-HT | témoins |
|----------------|-------------|--------------|
| filles | | |
| nb | 250 | 269 |
| HAZ | -1.7(1.2)* | -1.6(1.0) |
| WAZ | -1.4(1.1) | -1.2(0.9) |
| WHZ | -0.4(0.9) | -0.3(0.8) |
| garçons | | |
| nb | 239 | 255 |
| HAZ | -1.8(1.1)** | -1.8(1.1)*** |
| WAZ | -1.4(1.1) | -1.4(1.0) |
| WHZ | -0.5(1.0) | -0.4(0.8) |
| total | | |
| HAZ | -1.7(1.2) | -1.7(1.1) |
| WAZ | -1.4(1.1) | -1.3(0.9) |
| WHZ | -0.4(1.0) | -0.3(0.8) |

* nb= 252

** nb= 241

*** nb= 256

Tableau 45 : Valeurs moyennes des indices anthropométriques en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
 Enquête nutritionnelle de novembre 1990,
 Niakhar, cohortes 01-16.

| | EZ-HT | SW-HT | témoins |
|----------------|------------|-------------|--------------|
| filles | | | |
| nb | 134 | 126 | 149 |
| HAZ | -1.7(1.3)* | -1.5(1.1) | -1.6(1.0) |
| WAZ | -1.2(1.0) | -1.1(0.9) | -1.2(0.8) |
| WHZ | -0.2(0.9) | -0.1(0.8) | -0.2(0.8) |
| garçons | | | |
| nb | 112 | 120 | 143 |
| HAZ | -1.8(1.3) | -1.6(1.0)** | -1.9(1.1)*** |
| WAZ | -1.2(1.1) | -1.3(0.9) | -1.3(0.8) |
| WHZ | -0.2(1.0) | -0.3(0.8) | -0.3(0.6) |
| total | | | |
| HAZ | -1.8(1.3) | -1.6(1.1) | -1.7(1.1) |
| WAZ | -1.2(1.1) | -1.2(0.9) | -1.2(0.8) |
| WHZ | -0.2(1.0) | -0.2(0.8) | -0.2(0.7) |

* nb= 135

** nb= 121

*** nb= 144

2.3 Discussion

En 1992, l'OMS a révisé ses recommandations concernant l'utilisation du vaccin EZ-HT pour l'immunisation des enfants contre la rougeole (EPI, 1992). Cette révision est survenue après qu'une différence de mortalité féminine entre vaccinés avec les vaccins à haut titre et vaccinés avec le vaccin standard ait été observée en Guinée-Bissau, au Sénégal et à Haïti (EPI, 1992). Cependant, aucune explication biologique ou épidémiologique n'a été jusqu'ici retenue de manière formelle pour justifier ces observations (Halsey, 1993). De même, il n'a pas encore été trouvé de cause spécifique de décès liée à l'administration des vaccins à haut titre. Dans cette étude, nous avons essayé d'analyser si les différences observées se reflétaient sur l'état nutritionnel des vaccinés. En d'autres termes, nous avons cherché à savoir si la différence de mortalité féminine ne pouvait pas s'expliquer par une discrimination sexuelle dans la prise en charge des enfants.

L'analyse de l'état nutritionnel à long terme des enfants ne montre aucune différence entre les groupes vaccinaux. Cependant, l'étude est basée sur une enquête nutritionnelle effectuée auprès de survivants en novembre 1990. A cette période, une grande majorité des enfants décédés dans les différents

groupes vaccinaux n'était plus sous observation. L'étude est donc biaisée en ce sens qu'elle ne s'adresse qu'à des survivants. Par conséquent, elle ne nous permet pas d'affirmer de manière formelle que l'administration des vaccins contre la rougeole n'a pas une certaine influence sur l'état nutritionnel des vaccinés. En effet, si les vaccins à haut titre ont un retentissement important sur l'état nutritionnel des vaccinés, on peut penser qu'au moment de l'enquête, une partie des enfants malnutris était déjà décédée. Une sélection était dès lors faite sur les enfants relativement bien nourris au moment de l'enquête. Néanmoins, ces données sont rassurantes. En effet, si les vaccins à haut titre ont véritablement un retentissement sur l'état nutritionnel des enfants, les résultats présentés dans cette étude permettent de dire que ce retentissement n'est pas continu. Donc, les vaccinés des groupes à haut titre ne seraient plus à risque au delà d'un certain âge.

La plus surprenante observation de cette étude est relative au fait que les filles recensées comme décédées au 1er février 1993 auraient eu un retard de taille à 3, 5 et 10 mois par rapport aux filles survivantes à cette date alors qu'il n'en est pas de même pour les garçons. L'indice taille / âge étant un indicateur du nombre de jours d'épisodes morbides des enfants, nos observations, notées quel que soit le groupe vaccinal des enfants, suggèrent que les filles ont expérimenté plus de jours d'épisodes morbides que les garçons. Cette différence peut s'expliquer de deux façons : soit les filles ont réellement expérimenté plus d'épisodes morbides, soit elles sont moins bien prises en charge que les garçons en cas de maladie. Ces observations pourraient être dues à un biais introduit par les perdus de vue dans la population étudiée. Cependant, la proportion de perdus de vue est la même pour les filles (76/818) et pour les garçons (61/768). De même, si on inclut tous les perdus de vue comme survivants dans les analyses, les différences restent les mêmes (annexe 22). Notons cependant qu'une étude nutritionnelle conduite dans la zone en 1983 ne montre pas le retard de taille comme facteur de risque de décès entre les âges de 6 et 17 mois (Aaby, 1992a). Une discrimination sexuelle des enfants face à la prise en charge est décrite dans quelques régions du globe comme au Bangladesh (Chen & Al., 1981 ; Das Gupta, 1987 ; D'Souza & Al., 1980 ; Fauveau & Al., 1991 ; Koenig & Al., 1968 ; Miller, 1984 ; Waldron, 1987). Dans la zone d'étude, elle n'est pas perceptible chez les mères. Notons que l'âge au sevrage est le même quel que soit le sexe. En outre, nous n'avons pas trouvé de différence selon le sexe dans le nombre de consultations médicales parmi les enfants de moins de un an résidant dans la zone d'étude.

Une discrimination sexuelle pourrait expliquer les différences de mortalité féminine si les vaccins à haut titre étaient responsables d'une surmorbidity : ce qui ne semble être le cas dans le cadre de notre étude que pour les filles (voir chapitre II.A.3).

CONCLUSION

Les différents résultats présentés dans ce travail illustrent la complexité de la rougeole et de la vaccination morbilleuse. En effet, malgré la disponibilité d'un vaccin efficace depuis un demi siècle, la rougeole continue à être la cause d'une forte mortalité et d'une importante morbidité dans le monde. Si dans les Pays Industrialisés, comme nous l'avons déjà dit précédemment, la létalité de la rougeole a beaucoup diminué depuis quelques années, il n'en est pas de même dans les Pays en Développement où le nombre de décès dûs à la rougeole reste important. Le contrôle de la rougeole reste donc d'actualité. La prévention et l'amélioration de la prise en charge des cas sont les deux principales voies.

Une meilleure connaissance des facteurs de risque de létalité de maladie permettrait une prise en charge plus appropriée des cas de rougeole. Des études récentes incluant celles conduites à Niakhar ont mis en évidence des facteurs de risque comme l'intensité de l'exposition à la rougeole et le sexe du contaminateur. L'intensité de l'exposition reflète probablement un effet dose pour l'explication de la sévérité de la rougeole. Cet effet dose a déjà été décrit dans d'autres infections humaines comme la varicelle. Par contre, il n'est pas trouvé de support biologique pour expliquer la relation entre la létalité de la rougeole et le sexe du contaminateur. D'autres facteurs sont souvent impliqués dans la mortalité induite par la rougeole dans les Pays en Développement: il s'agit de l'âge au moment de la rougeole et du traitement inadéquat des complications. L'analyse de la baisse de la létalité de la rougeole observée dans la zone d'étude suppose qu'il y a probablement d'autres facteurs de risques encore non identifiés.

L'Organisation Mondiale de la Santé estime que la rougeole est responsable de 1 million de décès par an dans le monde et que 3 à 5% des enfants infectés dans les Pays en Développement meurent soit de la rougeole soit des conséquences tardives de la rougeole. En effet, dans certaines parties du Tiers Monde, il a été observé une mortalité tardive liée à la survenue de la rougeole. Le mécanisme de cette mortalité différée n'a pas été identifié. Cependant, on évoque une prolongation de la dépression temporaire de l'immunité à médiation cellulaire qui accompagne la rougeole. A Niakhar, l'une des observations les plus inattendues est justement relative à l'impact à long terme de la rougeole sur la mortalité. En effet, notre travail montre qu'il n'y a pas une augmentation nette de la mortalité à long terme après la rougeole. En outre, il montre que la rougeole, transmise "à

faible dose" serait même bénéfique en terme de survie à long terme. Cette observation nous incite à faire un parallélisme entre cette forme de rougeole "à faible dose" et la vaccination classique contre la rougeole.

La mise au point du vaccin vivant atténué contre la rougeole est l'une des principales découvertes du siècle pour le traitement des maladies infectieuses. Plusieurs études ont montré que son utilisation entraînait une importante réduction de la mortalité. Cependant l'efficacité de ce vaccin est limitée du fait de son interférence avec les anticorps maternels aux âges précoces de la vie. L'impossibilité d'une vaccination des enfants avant l'âge de 9 mois constitue un des obstacles majeurs à la réussite des programmes de contrôle de la rougeole. Les études d'immunogénicité à 4-6 mois des vaccins à haut titre conduites dans différentes parties du monde ont incité l'OMS à recommander l'utilisation du vaccin Edmonston-Zagreb à haut titre pour l'immunisation à 6 mois des enfants dans les Pays où la rougeole est un grand problème avant l'âge de 9 mois. Le suivi à long terme aussi bien des enfants inclus dans le cadre d'un essai vaccinal dans la zone que des enfants vaccinés en routine avec le vaccin EZ-HT a montré que le vaccin à haut titre est associé à un excès de mortalité différée par rapport au vaccin standard. Cette observation, de même que d'autres conduites dans d'autres régions du monde et allant dans le même sens ont conduit l'OMS à changer à nouveau ses recommandations. Les raisons de cet excès de mortalité ne sont pas claires et semblent en partie résulter d'un impact bénéfique non spécifique de la vaccination avec le vaccin Schwarz standard. Cet impact positif du vaccin SW-std sur la survie des enfants semble être plus marqué pour les filles que pour les garçons; ce qui entraîne une divergence d'impact sur la survie des vaccins à haut titre et du vaccin SW-std.

Actuellement, les recommandations de l'OMS pour les Pays en Développement consistent à la vaccination des enfants à 9 mois. Mais, on parle de plus en plus d'une stratégie de vaccination à 2 doses de vaccin SW-std avec une première dose administrée à l'âge de 6 mois et une seconde administrée à 9 mois. Cependant, il n'y a pas d'étude randomisée avec un suivi à long terme de la mortalité qui compare cette stratégie de vaccination avec celle qui consiste à administrer une dose unique à 9 mois. L'expérience sur les vaccins à haut titre contre la rougeole devrait inciter désormais à un suivi à long terme de la mortalité pour chaque stratégie de vaccination. En attendant de trouver la

stratégie de vaccination idéale, des efforts considérables devraient être consenties pour la prise en charge des cas de rougeole.

BIBLIOGRAPHIE

- Aaby P. (1988). Malnutrition and overcrowding-exposure in severe measles infection. A review of community studies. *Rev Infect Dis*, 10, 478-491.
- Aaby P. (1991). Determinants of measles mortality: Host or transmission factors ? de la Maza LM, Peterson EM (eds), *Medical Virology 10*. New York: Plenum Press, 83-116.
- Aaby P. (1992a). Influence of cross-sex transmission on measles mortality in rural Senegal. *Lancet*, 340, (in press).
- Aaby P. (1992b). Patterns of exposure and severity of measles infection. Copenhagen 1915-1925. *Ann Epidemiol*, 2, 257-262.
- Aaby P et coll. (1981). Measles vaccination and child mortality. *Lancet*, 2, 93.
- Aaby P, Bukh J, Lisse IM, Smits AJ. (1984). Measles vaccination and reduction in child mortality: a community study from Guinea-Bissau. *J Infect*, 8, 13-21.
- Aaby P, Bukh J, Hoff G, Leerhy J, Lisse IM, Mordhorst CH, Pedersen IR. (1986a). High measles mortality in infancy related to intensity of exposure. *J Pediatr*, 109, 40-4.
- Aaby P, Bukh J, Leerhoy J, Lisse IM, Mordhorst CH, Pedersen IR. (1986b). Vaccinated children get milder measles infection: a community study from Guinea-Bissau. *J Infect Dis*, 154, 858-63.
- Aaby P, Bukh J, Lisse IM, da Silva CM. (1988a). Measles mortality decline: Nutrition, age at infection or exposure? *Br Med J*, 296, 1225-1228.
- Aaby P, Bukh J, Lisse IM, Seim E, da Silva CM. (1988b). Increased perinatal mortality among children of mothers exposed to measles during pregnancy. *Lancet*, 1, 516-9.
- Aaby P, Jensen TG, Hansen HL, Kristiansen H, Tharup J, Poulsen A, Sodemann M, Jakobsen M, Knudsen K, Da Silva MC, Whittle H. (1988c). Trial of high dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in Guinea-Bissau: protective efficacy. *Lancet*, 2, 809-811.
- Aaby P, Clements J. (1989). Measles immunization research: a review. *BWHO*, 67:443-48.
- Aaby P, Bukh J, Kronborg D, Lisse IM, da Silva MC. (1990a). Delayed excess mortality after exposure to measles during the first six months of life. *Am J Epidemiol*, 132, 211-19.
- Aaby P, Knudsen K, Jensen TG, Thaarup J, Poulsen A, Sodeman M, Da Silva MC, Whittle H. (1990b). Measles incidence, vaccine efficacy and mortality in two urban african areas with high vaccination coverage. *J Infect Dis*, 162, 1043-1048.

Aaby P, Samb B, Simondon F, Whittle H, Coll-Seck AM, Knudsen K, Bennett J, Markowits L, Rhodes P. (1991). Child mortality after high-titre measles vaccines in Senegal: the complete data set. *Lancet*, 338, 1518.

Aaby P, Knudsen K, Whittle H, Lisse IM, Tharup J, Poulsen A, Sodemann M, Jakobsen M, Brink L, Gansted U, Permin A, Jensen TG, Andersen H, da Silva MC. (1993a). Long-term survival after Edmonston-Zagreb measles vaccination in Guinea-Bissau : Increased female mortality. *J Pediatr* (sous presse).

Aaby P, Samb B, Simondon F, Whittle H, Knudsen K, Beau JP, Coll-Seck AM, Bennett J, Markowitz L, Rhodes P. (1993b). Sex specify survival after high- titre measles vaccines in rural Senegal (soumis pour publication).

Aaby P, Samb B, Simondon F, Whittle H, Knudsen K, Coll Seck AM, Bennett J. (1993c). Divergent mortality for male and female recipients of low titre and high titre of measles vaccines in rural Senegal. *Am Journ Epidem*, (sous presse).

Albrecht P, Hermann K, Burns GR. (1981). Role of virus strain in a conventional and enhanced measles plaque neutralization test. *J Virol Methods*, 3, 251-260.

Armengaud M, Frament V. (1960). La rougeole en milieu africain. *Med Afr Nre*, 12, 3-7.

Armengaud M, Louvain M, Frament V. (1961). La mort dans la rougeole en pays tropical. *Bull Mem Ecol Nat Med Pharm Dakar*, 9, 262-273.

Becker C, Chahnazarian A, Delaunay V, Présiozi MP, Samb B, Simondon F, Simondon K. (1992). *Population et santé à Niakhar, 1984-1991*. Dakar, ORSTOM.

Bhaskaram P et Al. (1986). Immune response in malnourished children with measles. *Journ Trop Pediatr*, 32, 123-126.

Cantrelle P. Mortalité par rougeole dans la région du Sine Saloum (Sénégal) 1963-1965. In: *Conditions de vie de l'enfant en milieu rural en Afrique*, 156-158, Centre International de l'Enfance, Paris.

Cantrelle P. Mortalité et morbidité par rougeole dans les pays francophones de l'Ouest Africain. *Archi Virusforschung*, XVI, 35-45.

Cantrelle P, Diop IL, Garenne M, Gueye M, Sadio A. The profile of mortality and its determinants in Senegal, 1960-80. In: *Determinants of mortality change and differentials in Developing Countries. The five-country case study project*. Population studies, United Nations, New York ,94, 86-116.

Chen LC, Huq E, D'Souza S. (1981). Sex Bias in the family allocation of food and health care in rural Bangladesh. *Popul Dev Rev*, 7, 55-69.

- Chen RT, Mofison L, Albrecht P, Page P, Orenstein W, Etkind P. (1986). Protective measles antibody titers in college students. *Epidemic Intelligent Service 35th Annual Conference, Atlanta.*
- Christensen PE, Schmidt H, Bang HO, Andersen V, Jordal B, Jensen O. (1953). An epidemic of measles in Southern Greenland, 1951. *Acta Med Scand*, 144:313-22, 430-541.
- Clemens JD, Stanton BF, Chakraborty J, Chowdhury A, Rao MR, Ali M, Zimicki S, Wojtyniak B. Measles vaccination and childhood mortality in rural Bangladesh. *Am J Epidemiol*, 128, 1330-1339.
- Cox DR. (1972). Regression models and life tables (with discussion) *J R Stat Soc B*, 34, 187-220.
- Cox DR, Oakes D. (1984). *Analysis of survival data*. London: Chapman and Hall.
- Dabis F, Sow A, Waldam RJ, Bikakouri P, Senga J, Madzou G, Jones TS. (1988). The epidemiology of measles in a partially vaccinated population in a African city: implications for immunization programmes. *Am J Epidemiol*, 127, 171-178.
- Das Gupta M. (1987). Selective discrimination against female children in rural Punjab, India. *Popul Dev Rev*, 13, 77-100.
- Debroise A, Sy I, Satgé P. (1967). La rougeole en zone rurale. in: *L'Enfant en Milieu Tropical*, 38, 20-36.
- Dossetor J, Whittle HC, Greenwood BM. (1977). Persistent measles infection in malnourished children. *Br Med J*, 1, 1633-5.
- D'Souza S, Chen LC. (1980). Sex differentials in mortality in rural Bangladesh. *Popul Dev Rev*, 6, 257-70.
- Enders JF, Katz SL, Milvanovic MV, et Al. (1959). Studies on an attenuated measles virus vaccine. I. Development and preparation of the vaccine: Technics for assay of effects of vaccination. *N Engl J Med*, 261, 875.
- Enders JF, Peebles TC. (1954). Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc Soc Expl Biol Med*, 86, 277.
- Expanded Programme on Immunization. (1976). *Programme statment*. Geneva, WHO, 4.
- Expanded Programme on Immunization. (1982). The optimal age for measles immunization. *WHO Weekl Epidem Rec*, 57, 89-91.
- Expanded Programme on Immunization. (1990). Global Advisory Group. *WHO Weekly Epidem Rec*, 65, 6-11.

- Expanded Programme on Immunization. (1991). Safety and efficacy of high titre measles vaccine at 6 months of age. *Weekly Epidemiol Rec*, 66, 249-251.
- Expanded Programme on Immunization. (1992). Consultation on studies involving high titre measles vaccines. *Weekly Epidemiol Rec*, 67, 357-361.
- Fargues P, Nassour O. (1988). *Douze ans de mortalité urbaine au Sahel*. Paris, PUF-INED.
- Fauveau V, Koenig MA, Wojtyniak B. (1991). Excess female deaths among Bangladeshi children: an examination of cause-specific mortality and morbidity. *Inter Journ Epidem*, 20, 729-35.
- Foster SO. (1984). Immunizable and respiratory diseases and child mortality. *Pop Dev Rev*, 10(Suppl), 119-140.
- Fourrier A, Beaussart M, Camier P, Lacombe A. (1968). Vaccination contre la rougeole avec le Schwarz. Résultats cliniques, sérologiques et électroencéphalographiques chez 50 enfants. *Lille Med*, 13, 843-863.
- Garenne M. (1982). *Variation in the age pattern of infant and child mortality with special reference to a case study in Ngayokheme (rural Senegal)*. PhD dissertation, University of Pennsylvania, .
- Garenne M, Fontaine O. (1986). Assessing probable causes of deaths using a standardized questionnaire. A study in rural Senegal. *Proceedings of the IUSSP Seminar on Morbidity and Mortality, Sienna, 7-10 July*.
- Garenne M, Maire B, Fontaine O, Dieng K, Briend A. (1987). *Risques de décès associés à différents états nutritionnels chez l'enfant d'âge préscolaire*. Dakar: ORSTOM.
- Garenne M, Aaby P. (1990). Pattern of exposure and measles mortality in Senegal. *J Inf Dis*, 161, 1088-1094.
- Garenne M, Leroy O, Beau JP, Sene I. (1991a). Child mortality after high-titre measles vaccines: Prospective study in Senegal. *Lancet*, 338, 903-907.
- Garenne M, Leroy O, Beau JP, Sene I. (1991b). Child mortality after high-titre measles vaccines in Senegal: the complete data set. *Lancet*, 338, 1518-19.
- Garenne M, Leroy O, Beau JP, Sene I. (1991c). *Efficacy, safety and immunogenicity of two high titer measles vaccines. A study in Niakhar, Senegal. Final report*. ORSTOM, Dakar.
- Garenne M, Leroy O, Beau JP, Sene I. (1993a). High titer measles vaccines : protection evaluation. In : *Measles and Poliomyelitis (special issue of Archives of Virology)*. Eds E. Kurstak. Vienna, Springer-Verlag, 119-131.

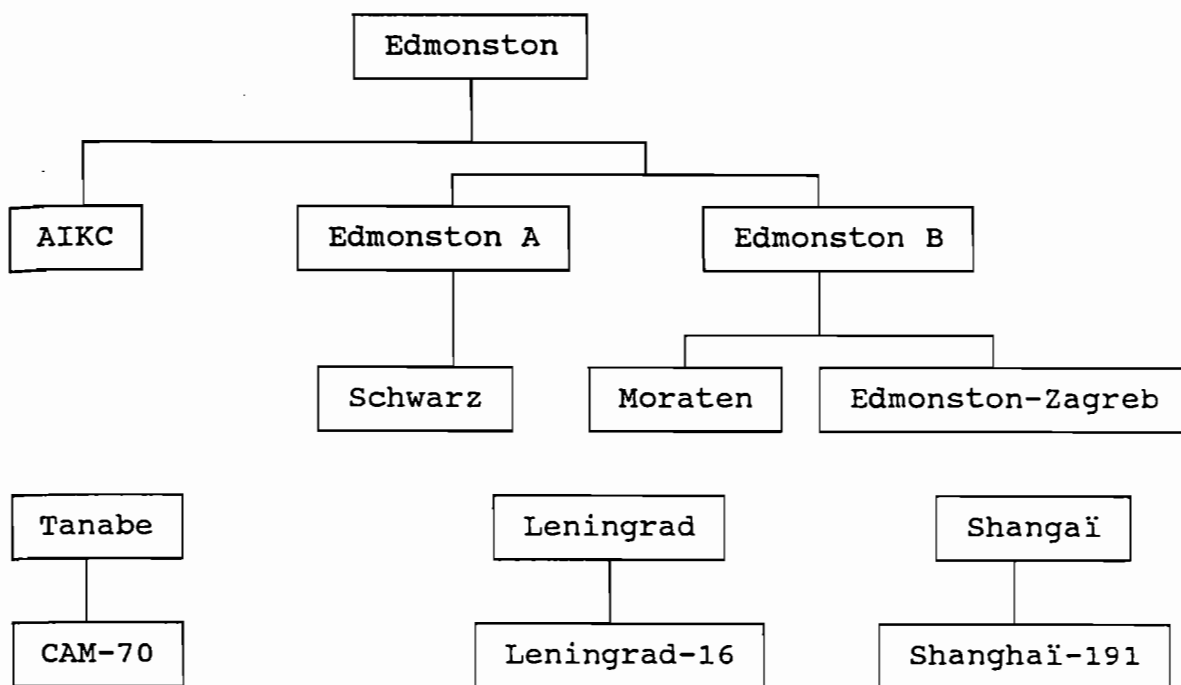
- Garenne M, Leroy O, Beau JP, Sene I. (1993b). Efficacy of measles vaccine after controlling for exposure. *Amer Journ Epidem*, 139, 182-195.
- Scheifele DW, Forbes CE. (1972). Prolonged giant cell excretion in severe African measles. *Pediatrics*, 50, 867-73.
- Halsey N. (1993). Increased mortality after high titer measles vaccines: too much of a good thing. *Pediatr Infec Dis J*, 12, 462-5.
- Haurum J, Johansen M. (1991). [Attitudes and knowledge among parents who do not want their children to be vaccinated against measles, mumps and rubella (MMR-vaccination)]. *Ugeskr-Laeger*, 153, 705-709.
- Hendrickse RG. (1975). Problems of future measles vaccination in Developing Countries. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 69, 31-34.
- Hilleman MR, Buynak EB, Weibel RE, et Al. (1979). Development and evaluation of the Moraten measles virus vaccine. *JAMA*, 206, 1157.
- Hull HF. (1983). The effect of crowding on measles mortality in The Gambia, 1981. *Rev Inf Dis*, 10, 463-67.
- Hull HF, Williams PJ, Oldfields F. (1983). Measles mortality and vaccine efficacy in rural West Africa. *Lancet*, 1, 972-975.
- Jagdis F, Langston C, Gurwith M. (1975). Encephalitis after administration of live measles vaccine. *Can Med Assoc J*, 112, 872-875.
- Just M, Berger R, Gluck R, Wegmann A. (1986). Evaluation of a combined vaccine against measles -mumps-rubella produced on human diploid cells. *Dev Biol Stand*, 65, 25-27.
- The Kasongo Project team. (1981). Influence of measles vaccination on survival pattern of 7-35 months old children in Kasongo, Zaire. *Lancet*, 1, 764-767.
- Koenig MA, D'Souza S. (1968). Sex differences in childhood mortality in rural Bangladesh. *Soc Sci Med*, 22, 15-22.
- Krugman S. (1965). Studies on immunity to measles. *Journ pediatr*, 66, 471-488.
- Lange PK. (1970). Morbilli and tuberculosis in Greenland. *Scan J Resp Dis*, 51, 256-267.
- Lerman SJ, Bollinger M, Brunken JM. (1981). Clinical and serological evaluation of measles, mumps and rubella (HPV-77: DE-5 and RA 27/3) virus vaccine, singly and in combination. *Pediatrics*, 68, 18-22.

- Lhuillier M, Mazzariol MJ, Zadi S, Le Cam N, Bentejac MC, Adamowicz L, Marie FN, Fritzell B. (1989). Study of combined vaccination against yellow fever and measles in infants from six months to nine months. *Journ Biol Standar*, 17, 9-15.
- Loening WEK, Coovadia HM. (1983). Age-specific occurrence rates of measles in urban, peri-urban, and rural environments: implications for time of vaccination. *Lancet*, 2, 324-326.
- Markowitz LE, Sepulveda J, Diaz-Ortega JL, et al. (1990). Immunization of six months old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines. *N Engl J Med*, 322, 580-587.
- McChesney MB, Fujinami RS, Lerche NW, Parx PA, Oldstone MBA. (1989a). Virus-induced immunosuppression: Infection of peripheral blood mononuclear cells and suppression of immunoglobulin synthesis during natural measles virus infection of Rhesus monkeys. *J Infect Dis*, 45, 335-380.
- McChesney MB, Oldstone MBA. (1989b). Virus-induced immunosuppression: Infections with measles virus and human immunodeficiency virus. *Adv Immunol*, 45, 335-380.
- Miller BD. (1984). Daughter neglect, women's work and marriage: Pakistan and Bangladesh compared. *Med Anthropology*, 1, 109-26.
- Ministry of Health of Kenya and World Health Organisation. (1977). Measles immunity in the first year after birth and the optimum age of vaccination in Kenyan children. *Bull WHO*, 55, 21-30.
- Morley D. (1973). *Paediatric priorities in the Developing word*. London, Butterworth.
- Osagie HF. (1986). *Delayed mortality and morbidity 12 months after measles in young children in Nigeria*. M.Sc. Thesis, University of London, Institute of Child Health.
- Peltola H. (1982). Observations on the seasonal variation on the most common acute pediatric diseases in the Helsinki area (Finland). *J Comm Hlth*, 7, 159-170.
- Peltola H, Heinonen OP. (1986). Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet*, 1, 939-942.
- Perier H, Husser JA. (1979). La première éruption dentaire est-elle un bon indicateur pour le choix du moment de la vaccination antimorbilleuse? *Med Trop*, 39, 559-63.
- Petralli JK, Merigan TC, Wilbur JR. (1965). Action of endogenous interferon against vaccinia infection in children. *Lancet*, 2, 401-405.
- Picken RMF. (1921). The epidemiology of measles in rural and residential area. *Lancet*, 1, 1349-53.

- Rey M. (1973). Pourquoi et comment poursuivre la vaccination contre la rougeole en Afrique? *Afr Med*, 106, 27-33.
- Rey M, Baylet R, Cantrelle P, Diop Mar I, Dauchy S. (1965). La vaccination contre la rougeole par vaccin vivant. Deux expériences en Afrique Tropicale (Sénégal). *La Presse Médicale*, 73, 2729-34.
- Rey M, Baylet R, Diop Mar I, Cantrelle P. (1964a). Vaccination contre la rougeole en milieu coutumier sénégalais par le vaccin vivant atténué Edmonston B. *Sonderabdruck aus Band XVI, 1-5 (Séminaire du Centre International de l'Enfance, Paris, 15-17 juin 1964)*.
- Rey M, Cantrelle P, Diop Mar I, Lafaix C. (1969) Le contrôle de la rougeole par la vaccination en milieu urbain africain (à partir d'une expérience sénégalaise) *Med Afr Noire*, 1, 113-122.
- Rey M, Diop Mar I, Baylet R, Cantrelle P, Ancelle JP (avec la collaboration de M Quéré). (1964b). Réaction clinique au vaccin antirougeoleux vivant atténué (Edmonston B) en milieu coutumier sénégalais. *Bull Soc Med Afr Nre Lgue Fr*, 9, 255-269.
- Rey M, Seck M, Helmholz R, Gbezo P, Sow A (1971). La rougeole au Sénégal après trois ans de vaccination de masse. *Bull Soc Med Afr Nre Lgue Frse*, 2, 173-186.
- Rooth I, Sinani HM, Smedman L, Bjorkman A. (1991). A study of malaria infection during the acute stage of measles infection. *J Trop Med Hyg*, 94, 195-198.
- Rothman KJ. (1986). *Modern Epidemiology*. Boston: Little, Brown and Company.
- Ruben FL, Smith EA, Foster SO, Casey HL, Pifer JM, Wallace RB, Atta AL, Jones WL, Arnold RB, Teller BE, Shaikh ZQ, Lourie B, Eddins DL, Doko SM, Foegen WH. (1973). Simultaneous administration of smallpox, measles, yellow fever and diphtheria-pertussis-tetanus antigens to Nigerian Children. *Bull Wld Hlth Org*, 48, 175-181.
- Samb B. (1990). *Stratégie de lutte contre la rougeole en milieu rural. Etude de cas à Niakhar, Sénégal*. Mémoire de DEA. Université Pierre et Marie Curie, Paris VI. Multigraph. 112p.
- Samb B, Aaby P, Whittle H, Seck Awa Marie Coll, Simondon F. (1993). Protective efficacy of high-titre measles vaccines administered from the age of five months in rural Senegal. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 87, (sous presse).
- Schwarz AJF. (1962). Preliminary tests of a highly attenuated measles vaccine. *Amer J Dis Child*, 103, 386.
- Shald NS et Al. (1983). Long term complications of measles in Rural Bangladesh. *Journ Trop Med Hyg*, 86, 77-80.

- stragiotti-Lagarde A. (1989). *L'accès au médicament en zone rurale africaine. Etude de cas : Niakhar (Sénégal)*. Memoire de DEA de Santé Publique et Pays en Développement. Institut Santé et Développement, Paris VI. ORSTOM Dakar, 121 p., multigr.
- Taylor WR, Mambu RK, MA-Disu M, Weinman JM. (1988). Measles control efforts in urban Africa complicated by high incidence of measles in the first year of life. *Am J Epidemiol*, 127, 788-794.
- Tidjani O, Grunitsky B, Guerin N, et al. (1989). Serological effects of Edmonston-Zagreb, Schwarz, and AIK-C measles vaccine strains given at ages 4-5 or 8-10 months. *Lancet*, 2, 1357-1360.
- Van De Valle E. (1986). Anatomie d'une épidémie de rougeole vue par la lorgnette d'une enquête à passages répétés. In: Cantrelle P et Al, ed. *Estimation de la mortalité du jeune enfant (0-5 ans) pour guider les actions de santé dans les Pays en Développement*. Paris, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), 419-428 (Séminaire INSERM, Vol 145).
- Verliac F, Bricaire F. Rougeole. *Encycl Med Chir, Paris Maladies Infectieuses*, 8042 A10, 4-1984.
- Von Pirquet C. (1908). Verhalten der kutanen Tuberkulinreaktion während der Masern. *Dtsch Med Wochenschr*, 132, 211-19.
- Waldron I. (1987). Patterns and cause of excess female mortality among children in Developing countries. *World Health Stat*, 40, 194-210.
- Whittle HC, Campbell H, Rahman S, Armstrong JRM. (1990) Antibody persistence in Gambian children after High-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine. *Lancet*, 336, 1046-1048.
- Whittle H, Hanlon P, O'Neill K, Hanlon L, Marsh V, Jupp E, Aaby P. (1988a). Trial of high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in the Gambia : antibody response and side-effects. *Lancet*, 2, 811-814.
- Whittle HC, Mann G, Eccles M, et al. (1988b). Effects of dose and strain of vaccine on success of measles vaccination of infants aged 4-5 months. *Lancet*, 1, 963-966.
- Williams PJ, Hull HF. (1983). Status of measles in the Gambia, 1981. *Rev Inf Dis*, 5, 391-94.
- World Health Organization. (1979). *Weekl Epidem Rec*, 44, 337-39.

ANNEXES



Annexe 1 : *Origine des différentes souches des vaccins contre la rougeole.*

Annexe 2 : Titres d'anticorps antimorbilleux parmi les enfants séropositifs au moment de l'exposition et qui ont développé secondairement la rougeole. Niakhar, 1987-1990.

| âge années | sexe | nb. jours avant maladie | HAI expo | PNT expo | HAI post roug |
|--|------|-------------------------|----------|----------|---------------|
| Titres compris entre 40 et 250 mUI/μl | | | | | |
| 15 | F | 10 | 0 | 64 | ND |
| 11 | F | 9 | 0 | 64 | ND |
| 9 | M | 3 | 0 | 72 | ND |
| 8 | F | 6 | 125 | 0 | ND |
| 11 | F | 6 | 0 | 164 | 4000 |
| 9 | M | 7 | 0 | 40 | 16000 |
| 8 | F | 18 | 0 | 68 | ND |
| 6 | M | 0 | 0 | 104 | 8000 |
| 10 | M | 7 | 0 | 72 | ND |
| 6 | F | 2 | ND | 52 | ND |
| 15 | F | 19 | 0 | 44 | 4000 |
| 4 | F | 4 | 0 | 100 | 128000 |
| 2 | M | 1 | 125 | 92 | 8000 |
| 5 | M | 6 | 0 | 72 | 512000 |
| 3 | F | 7 | 0 | 64 | 256000 |
| 2 | F | 2 | 250 | 0 | 8000 |
| 1 | F | 9 | 125 | 0 | 8000 |
| Titres compris entre 251 et 1000 mUI/μl | | | | | |
| 2 | M | 2 | 0 | 280 | 8000 |
| 2 | M | 10 | 500 | 148 | 512000 |
| 9 | F | 0 | 1000 | 0 | ND |
| 4 | M | 7 | 0 | 352 | 8000 |
| Titres > 1000 mUI/μl | | | | | |
| 12 | F | 19 | 8000 | ND | 4000 |
| 8 | M | 4 | 8000 | 740 | 64000 |
| 8 | M | 3 | 16000 | 692 | 4000 |
| 6 | F | 28 | 4000 | ND | ND |
| 4 | F | 7 | 8000 | 2560 | 64000 |
| 3 | F | 5 | 0 | 1032 | ND |
| 4 | M | 7 | 8000 | ND | ND |

nb. jours avant maladie : nombre de jours entre la date du prélèvement et le début de la rougeole

HAI expo : titre d'anticorps (mUI/μl) (par la méthode d'inhibition de l'hémagglutination) au moment de l'exposition

PNT expo : titre d'anticorps (mUI/μl) (par la méthode de séroneutralisation sur plaque) au moment de l'exposition

HAI post roug : titre d'anticorps (mUI/μl) (par la méthode d'inhibition de l'hémagglutination) après la rougeole clinique

ND : non disponible

Annexe 3 : Distribution des titres d'anticorps (log2) en fonction de la présence ou non d'éruption morbilliforme après la vaccination contre la rougeole à 5 mois.
Niakhar, 1988-1989.

| titre (log2) | éruption | sans éruption |
|--------------|----------|---------------|
| 0 | 0 | 4 |
| 2 | 1 | 4 |
| 3 | 1 | 3 |
| 4 | 0 | 6 |
| 5 | 0 | 6 |
| 6 | 0 | 2 |
| 7 | 2 | 4 |
| 8 | 0 | 2 |
| 9 | 2 | 0 |

Annexe 4 : Distribution des facteurs de confusion parmi les enfants enrôlés dans l'étude des vaccins à haut titre.
Niakhar, 1987-1992.

| Variables | EZ-HT | SW-HT | témoins |
|--|-------|-------|---------|
| effectifs | 624 | 321 | 634 |
| % filles | 52.2 | 53.3 | 50.6 |
| % gémeauté | 0.6 | 0.9 | 0.6 |
| moyenne d'âge à la vaccination (en jours) | | | |
| filles | 157 | 157 | 156 |
| garçons | 157 | 156 | 156 |
| ordre moyen de naissance | | | |
| filles | 5.0 | 4.7 | 4.8 |
| garçons | 4.6 | 4.8 | 4.7 |
| intervalle de naissance avec le frère aîné (années) | | | |
| filles | 2.45 | 2.42 | 2.44 |
| garçons | 2.40 | 2.57 | 2.43 |
| intervalle de naissance avec le frère cadet (années) | | | |
| filles | 2.54 | 2.52 | 2.53 |
| garçons | 2.45 | 2.53 | 2.55 |
| poids moyen (kg) | | | |
| filles | 6.31 | 6.29 | 6.30 |
| garçons | 6.92 | 6.79 | 6.80 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| taille moyenne (cm) | | | |
| filles | 62.8 | 62.8 | 62.7 |
| garçons | 64.3 | 64.2 | 64.2 |
| tour de bras moyen (mm) | | | |
| filles | 131 | 131 | 131 |
| garçons | 136 | 136 | 134 |
| délai au sevrage (années) | | | |
| filles | 1.94 | 1.89 | 1.93 |
| garçons | 1.92 | 1.95 | 1.91 |
| âge moyen de la mère (années) | | | |
| filles | 28.5 | 28.6 | 28.6 |
| garçons | 27.8 | 28.4 | 28.5 |
| % de mères instruites | | | |
| filles | 4.6 | 2.9 | 5.3 |
| garçons | 4.7 | 6.7 | 5.8 |
| % de mères qui sont premières épouses dans le ménage | | | |
| filles | 74.1 | 71.6 | 75.5 |
| garçons | 73.3 | 77.2 | 74.4 |
| % de mères décédées | | | |
| | 0.3 (2/624) | 1.9 (6/321) | 1.1 (7/634) |
| distance moyenne du centre de santé le plus proche (km) | | | |
| filles | 3.22 | 3.29 | 3.30 |
| garçons | 3.27 | 3.47 | 3.35 |
| nombre moyen de cuisines par concession | | | |
| filles | 2.2 | 2.2 | 2.2 |
| garçons | 2.0 | 2.2 | 2.1 |
| nombre moyen de résidents dans la concession | | | |
| filles | 24.1 | 24.0 | 24.5 |
| garçons | 22.7 | 23.0 | 22.7 |
| médiane de mortalité infantile dans les concessions (1983-86) | | | |
| | 0.058 | 0.060 | 0.059 |
| % d'enfants présents à la séance de vaccination de 10 mois | | | |
| filles | 73.0 | 78.0 | 80.0 |
| garçons | 74.0 | 69.0 | 82.9 |
| % d'enfants qui ont émigré | | | |
| filles | 10.1 | 11.2 | 6.5 |
| garçons | 8.7 | 7.2 | 9.3 |

Annexe 5 : Titres moyens d'anticorps (Elisa) contre la rage (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, novembre 1991.

| | filles | garçons | total |
|---------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| EZ-HT | 4.62 (\pm 0.29) n= 26 | 3.44 (\pm 0.32) n= 32 | 3.97 (\pm 0.23) |
| Témoins | 3.64 (\pm 0.34) n= 26 | 4.04 (\pm 0.35) n= 30 | 3.85 (\pm 0.24) |

Annexe 6 : Titres moyens (\log_2) d'anticorps anti-amariles (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, novembre 1991.

| | filles | garçons | total |
|---------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| EZ-HT | 1.58 (\pm 0.20) n= 33 | 1.27 (\pm 0.19) n= 37 | 1.41 (\pm 0.14) |
| Témoins | 1.83 (\pm 0.23) n= 30 | 1.00 (\pm 0.15) n= 36 | 1.40 (\pm 0.14) |

Annexe 7 : Titres moyens (log₂) d'anticorps contre la rougeole (+erreur type) en fonction du titre d'anticorps contre la fièvre jaune et du type de vaccin antimorbilleux. Niakhar, novembre 1991.

| Titre d'anticorps fièvre jaune (log ₁₀) | EZ-HT à 5 mois | SW-std à 10 mois |
|---|---------------------|---------------------|
| 0 | 5.3 (1.13) n= 8 | 5.2 (0.80) n= 13 |
| 1 | 4.7 (0.67) n= 8 | 6.7 (0.39) n= 13 |
| 2 | 5.6 (0.85) n= 10 | 6.9 (0.30) n= 11 |
| 3 | 5.2 (0.36) n= 5 | 7.0 (0.31) n= 5 |
| 4 | 6.0 (0.58) n= 3 | 6.5 (0.65) n= 4 |

Annexe 8 : Titres moyens (log₁₀) d'anticorps contre la fièvre jaune (+erreur type) en fonction de la séropositivité après vaccination contre la rougeole et du type de vaccin antimorbilleux. Niakhar, novembre 1991.

| Séropositivité rougeole | EZ-HT à 5 mois | SW-std à 10 mois |
|----------------------------|---------------------|---------------------|
| séropositifs | 1.4 (0.02) n= 49 | 1.4 (0.14) n= 58 |
| séronégatifs | 1.0 (0.58) n= 3 | 0.0 (0.0) n= 1 |

**Annexe 9 : Leucocytose et sous-populations lymphocytaires CD3, CD4 et CD8 (\pm erreur type)
en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, novembre 1991.**

| | EZ-HT | | | témoins | | |
|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | filles | garçons | total | filles | garçons | total |
| Leucocyt. | 12.1 (0.78) n=33 | 10.6 (0.58) n=37 | 11.3 (0.12) n=70 | 10.6 (0.62) n=30 | 11.1 (0.73) n=36 | 10.9 (0.48) n=66 |
| % CD3 | 71.1 (1.59) n=30 | 68.9 (1.78) n=33 | 70.0 (1.21) n=63 | 68.4 (2.02) n=28 | 67.0 (1.54) n=29 | 67.7 (1.26) n=57 |
| % CD4 | 38.7 (1.71) n=31 | 37.3 (1.57) n=36 | 38.0 (1.15) n=67 | 38.9 (1.51) n=31 | 37.7 (1.27) n=35 | 38.2 (0.97) n=66 |
| % CD8 | 28.1 (1.63) n=31 | 30.0 (1.42) n=36 | 29.1 (1.08) n=67 | 28.4 (1.38) n=31 | 28.2 (1.12) n=35 | 28.3 (0.87) n=66 |
| nb. CD3 | 5074 (482) n=30 | 4365 (293) n=33 | 4703 (278) n=63 | 4192 (330) n=27 | 4752 (508) n=29 | 4483 (307) n=56 |
| nb. CD4 | 2852 (293) n=31 | 2453 (188) n=36 | 2637 (175) n=67 | 2345 (160) n=30 | 2513 (235) n=35 | 2435 (146) n=65 |
| nb. CD8 | 2072 (266) n=31 | 1900 (137) n=36 | 1980 (143) n=67 | 1751 (166) n=30 | 1948 (216) n=35 | 1857 (139) n=65 |
| Ratio | 1.5 (0.09) n=31 | 1.4 (0.10) n=36 | 1.4 (0.07) n=67 | 1.5 (0.09) n=31 | 1.4 (0.08) n=35 | 1.5 (0.06) n=66 |

Leucocyt.= leucocytose
nb= valeur absolue de...
ratio= nb CD4 / nb CD8

Annexe 10 : Charge parasitaire palustre ($\log_{10}/\mu\text{l}$) moyenne (+erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe. Niakhar, novembre 1991.

| | filles | garçons | total |
|---------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| EZ-HT | 3.97 (± 0.18) n= 11 | 3.75 (± 0.21) n= 17 | 3.83 (± 0.15) |
| témoins | 3.79 (± 0.26) n= 14 | 3.58 (± 0.39) n= 10 | 3.70 (± 0.22) |

Annexe 11 : Pourcentage d'enfants présentant une goutte épaisse positive en fonction du groupe vaccinal et du sexe. Niakhar, novembre 1991.

| | filles | garçons | total |
|---------|--------------|--------------|-------|
| EZ-HT | 32.4 (11/34) | 47.2 (17/36) | 40.0 |
| Témoins | 42.4 (14/33) | 27.8 (10/36) | 34.8 |

Annexe 12 : Valeurs moyennes (\pm écarts type) des indices anthropométriques en fonction du groupe vaccinal et du sexe. Niakhar, Novembre 1991.

| | EZ-HT (36F + 37G) | placebo (34F + 36G) |
|----------------|------------------------|------------------------|
| <u>filles</u> | | |
| HAZ | -1.491 (± 0.944) | -1.437 (± 1.148) |
| WAZ | -1.402 (± 0.899) | -1.316 (± 0.845) |
| WHZ | -0.539 (± 0.831) | -0.461 (± 0.821) |
| <u>Garçons</u> | | |
| HAZ | -1.712 (± 1.180) | -1.687 (± 0.999) |
| WAZ | -1.382 (± 0.922) | -1.563 (± 0.662) |
| WHZ | -0.485 (± 0.784) | -0.731 (± 0.686) |
| <u>Total</u> | | |
| HAZ | -1.603 (± 1.068) | -1.565 (± 1.074) |
| WAZ | -1.392 (± 0.905) | -1.443 (± 0.762) |
| WHZ | -0.512 (± 0.802) | -0.600 (± 0.761) |

HAZ : taille/âge Z score

WAZ : poids/âge Z score

WHZ : poids/taille Z score

Annexe 13 : Nombre d'enfants inclus et pourcentages d'enfants ayant reçu les différents antigènes administrés lors du PEV en fonction de l'âge à la vaccination contre la rougeole. Niakhar 1986-1987.

| | âge à la vaccination | |
|----------------------------------|----------------------|---------------------|
| | 6-8 mois | 9-11 mois |
| nombre d'enfants | 94 | 207 |
| nombre moyen de contacts PEV | 1.86 (± 0.77) | 1.82 (± 0.77) |
| % d'enfants avec 1 contact PEV | 36.2 | 39.6 |
| % d'enfants avec 2 contacts PEV | 42.6 | 39.1 |
| % d'enfants avec 3 contacts PEV | 20.2 | 20.8 |
| % d'enfants avec 4 contacts PEV | 1.0 | 0.5 |
| % d'enfants vaccinés BCG | 80.9 | 73.4 |
| % d'enfants vaccinés FJ | 91.5 | 88.4 |
| % d'enfants 0 dose DTCP | 4.3 | 7.7 |
| % d'enfants 1 dose DTCP | 42.6 | 42.0 |
| % d'enfants 2 doses DTCP et plus | 53.1 | 50.3 |

Annexe 14 : Nombre de décès / nombre de personnes années vécues au risque (PAVR) entre 1 et 5 ans en fonction de l'âge à la vaccination, de la saison de naissance et du sexe. Troncature au moment de la revaccination contre la rougeole. Niakhar 1986-1993.

| saison de naissance | âge à la vaccination | |
|------------------------|----------------------|-----------|
| | 6-8 mois | 9-11 mois |
| <u>filles</u> | | |
| saison sèche et froide | 0/4 | 5/178.3 |
| saison sèche et chaude | 5/91.5 | 3/146.1 |
| hivernage | 0/44 | - |
| <u>garçons</u> | | |
| saison sèche et froide | 1/0.6 | 7/151.6 |
| saison sèche et chaude | 7/102.5 | 10/216.0 |
| hivernage | 2/50.0 | - |
| <u>total</u> | | |
| saison sèche et froide | 1/4.6 | 12/329.9 |
| saison sèche et chaude | 12/194.0 | 13/362.1 |
| hivernage | 2/94.0 | - |

Annexe 15 : Nombre de décès / nombre de personnes années vécues au risque (PAVR) entre 1 et 5 ans en fonction de l'âge à la vaccination, de la saison de naissance et du sexe. Troncature au moment de la rougeole et au moment de la revaccination contre la rougeole. Niakhar 1986-1993.

| saison de naissance | âge à la vaccination | |
|------------------------|----------------------|-----------|
| | 6-8 mois | 9-11 mois |
| <u>filles</u> | | |
| saison sèche et froide | 0/4 | 5/178.3 |
| saison sèche et chaude | 5/91.5 | 3/142.7 |
| hivernage | 0/41.6 | - |
| <u>garçons</u> | | |
| saison sèche et froide | 1/0.6 | 7/151.6 |
| saison sèche et chaude | 7/102.5 | 10/215.0 |
| hivernage | 2/50.0 | - |
| <u>total</u> | | |
| saison sèche et froide | 1/4.6 | 12/329.9 |
| saison sèche et chaude | 12/194.0 | 13/357.7 |
| hivernage | 2/91.6 | - |

Annexe 16 : Nombre de décès / nombre de personnes années vécues au risque (PAVR) entre 1 et 5 ans en fonction de l'âge à la vaccination, de la saison de naissance et du sexe. Troncature au moment de la rougeole. Niakhar 1986-1993.

| saison de naissance | âge à la vaccination | |
|------------------------|----------------------|-----------|
| | 6-8 mois | 9-11 mois |
| <u>filles</u> | | |
| saison sèche et froide | 0/4 | 5/179.1 |
| saison sèche et chaude | 5/98.7 | 3/152.5 |
| hivernage | 0/41.6 | - |
| <u>garçons</u> | | |
| saison sèche et froide | 1/0.6 | 7/156.2 |
| saison sèche et chaude | 7/112.6 | 10/215.5 |
| hivernage | 2/50.4 | - |
| <u>total</u> | | |
| saison sèche et froide | 1/4.6 | 12/335.3 |
| saison sèche et chaude | 12/211.3 | 13/368.0 |
| hivernage | 2/92.0 | - |

Annexe 17 : Titres moyens (\log_{10}) de néoptérine sérique (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe. Niakhar, novembre 1991.

| | filles | garçons | total |
|---------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| EZ-HT | 1.23 (± 0.06) n= 31 | 1.19 (± 0.06) n= 35 | 1.21 (± 0.04) |
| Témoins | 1.22 (± 0.05) n= 31 | 1.17 (± 0.04) n= 36 | 1.20 (± 0.03) |

Annexe 18 : Titres moyens (grammes par litre) de sérum albumine (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe. Niakhar, novembre 1991.

| | filles | garçons | total |
|---------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| EZ-HT | 40.9 (± 1.0) n= 33 | 39.9 (± 0.7) n= 36 | 40.4 (± 0.6) |
| Témoins | 39.5 (± 1.0) n= 31 | 40.1 (± 0.8) n= 36 | 39.8 (± 0.6) |

Annexe 19 : Titres moyens de rétinol plasmatique (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, novembre 1991.

| | filles | garçons | total |
|---------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| EZ-HT | 0.50 (\pm 0.06) n= 18 | 0.56 (\pm 0.05) n= 23 | 0.54 (\pm 0.04) |
| Témoins | 0.45 (\pm 0.07) n= 20 | 0.55 (\pm 0.05) n= 26 | 0.51 (\pm 0.04) |

Annexe 20 : Titres moyens de protéine C-réactive plasmatique (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, novembre 1991.

| | filles | garçons | total |
|---------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| EZ-HT | 5.72 (\pm 2.08) n= 18 | 8.65 (\pm 2.25) n= 23 | 7.37 (\pm 1.53) |
| Témoins | 5.55 (\pm 1.66) n= 20 | 9.54 (\pm 3.50) n= 26 | 7.81 (\pm 2.10) |
| Total | 5.63 (\pm 1.26) | 9.12 (\pm 2.11) | 7.60 (\pm 1.32) |

Annexe 21 : Valeurs moyennes des tours de bras (écarts-type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe. Niakhar, cohorte 01-16, 1992.

| | filles | garçons |
|-----------------------|----------|----------|
| cohortes 01-16 | | |
| EZ-HT | 154 (13) | 154 (12) |
| SW-HT | 154 (12) | 152 (11) |
| Témoins | 153 (11) | 151 (10) |
| cohortes 01-24 | | |
| EZ-HT | 154 (13) | 152 (13) |
| Témoins | 152 (12) | 151 (11) |

Annexe 22 : Valeurs moyennes des indices anthropométriques à 3, 5 et 10 mois en fonction de la survie au 1er février 1993 et du sexe (inclusion des perdus de vue au 1er février 1993 comme survivants). Niakhar, 1987-1993.

| | filles | | garçons | |
|----------------|------------|-----------|------------|-----------|
| | survivants | décédés | survivants | décédés |
| 3 mois | | | | |
| nb | 532 | 95 | 518 | 83 |
| HAZ | -0.5(1.0) | -0.7(0.9) | -0.6(1.0) | -0.6(0.9) |
| WAZ | -0.2(1.0) | -0.3(1.3) | -0.4(1.1) | -0.4(0.9) |
| WHZ | +0.1(0.9) | +0.3(1.0) | +0.1(1.0) | +0.0(1.0) |
| 5 mois | | | | |
| nb | 697 | 118 | 662 | 99 |
| HAZ | -0.6(0.9) | -0.9(1.1) | -0.7(0.9)* | -0.7(1.0) |
| WAZ | -0.5(1.0) | -0.8(1.3) | -0.5(1.0) | -0.6(1.0) |
| WHZ | -0.1(0.9) | -0.1(1.0) | -0.1(0.9) | -0.2(1.0) |
| 10 mois | | | | |
| nb | 527 | 71 | 503 | 60 |
| HAZ | -1.1(1.1) | -1.4(1.1) | -1.4(1.1) | -1.3(1.2) |
| WAZ | -1.5(1.0) | -1.8(1.2) | -1.8(1.1) | -1.8(1.3) |
| WHZ | -0.8(0.9) | -0.9(1.0) | -1.0(0.9) | -1.0(1.0) |

* nb= 663

HAZ = taille pour âge z-score

WAZ = poids pour âge z-score

WHZ = poids pour taille z-score

Annexe 23 : Titre moyen d'anticorps morbilleux (écarts-type) au test de séroneutralisation sur plaques en fonction de la survie au 10 février 1992, du sexe et du groupe vaccinal. Niakhar, 1987-1990.

| | survivants | décédés | p |
|----------------|----------------------|----------------------|------|
| Filles | | | |
| EZ-HT | 21.6 (27.4) n= 35 | 15.5 (16.7) n= 46 | 0.57 |
| SW-HT | 23.2 (31.9) n= 23 | 19.5 (17.2) n= 24 | 0.74 |
| Garçons | | | |
| EZ-HT | 17.3 (14.0) n= 38 | 13.4 (15.2) n= 29 | 0.28 |
| SW-HT | 30.0 (46.8) n= 18 | 26.1 (32.2) n= 20 | 0.76 |
| Total | | | |
| EZ-HT | 19.4 (21.5) | 14.7 (16.0) | 0.13 |
| SW-HT | 26.2 (38.7) | 22.5 (25.1) | 0.57 |

Annexe 24 : Titre moyen d'anticorps morbilleux (écarts-type) au test d'inhibition de l'hémagglutination en fonction de la survie au 10 février 1992, du sexe et du groupe vaccinal. Niakhar, 1987-1990.

| | survivants | décédés | p |
|----------------|---------------------|--------------------|------|
| Filles | | | |
| EZ-HT | 1.3 (1.5) n= 217 | 1.0 (1.3) n= 49 | 0.11 |
| SW-HT | 1.6 (1.6) n= 134 | 1.7 (1.2) n= 27 | 0.62 |
| Garçons | | | |
| EZ-HT | 1.3 (1.4) n= 207 | 1.5 (1.4) n= 31 | 0.28 |
| SW-HT | 1.7 (1.7) n= 120 | 1.8 (2.0) n= 20 | 0.87 |
| Total | | | |
| EZ-HT | 1.3 (1.4) | 1.2 (1.3) | 0.55 |
| SW-HT | 1.7 (1.6) | 1.8 (1.6) | 0.66 |

FICHE DIAGNOSTIC ROUGEOLE

Age :

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

Provenance :

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
|--|--|--|--|

Sexe :

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

Source de l'identification :

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

Date de l'identification :

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

MSF (1) Exclu (2) Possible (3) Probable (4) Confirmé _____

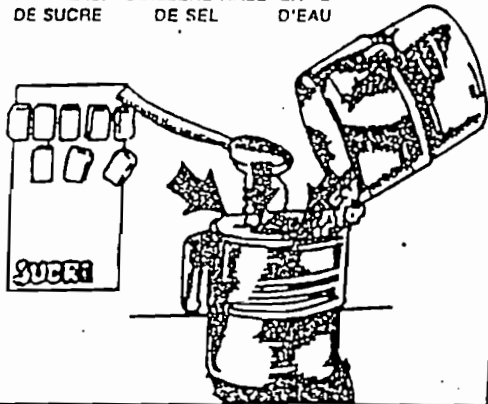
| | date | numéro | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|--|--------|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|
| 1 : | <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | | | | | <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td>R</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> | R | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| R | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 : | <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | | | | | <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td>R</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> | R | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| R | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Evolution, traitements, observations : _____

Diagnostic final : _____

DES QUE VOTRE ENFANT
A LA DIARRHÉE
DONNEZ-LUI LE MÉLANGE
SUCRE + SEL + EAU

HUIT MORCEAUX DE SUCRE
UNE PETITE CUILLÈRE RASE DE SEL
UN LITRE D'EAU



OU LE SACHET



UNICEF

SELS DE REHYDRATATION ORALE
Pour le traitement d'Etats de Déshydratation
lors de Diarrhées.

PREPARATION
DE LA SOLUTION : Dissoudre le contenu d'un sachet
Dans un litre d'eau potable

MODE D'EMPLOI : A prendre par voie orale
NOURRISSONS : un litre sur une
période de 24 heures.

ENFANTS : Un litre sur une période de 8 à
24 heures selon l'âge

ADULTES : Boire à volonté selon
besoin

Continuer le traitement jusqu'à l'arrêt de la diarrhée
ENTREPOSAGE : Garder dans un endroit frais.

DATE OBSERVATIONS TRAITEMENT

PRÉSENTEZ CETTE FICHE A CHAQUE CONSULTATION

| | | |
|---------------------|------|---|
| NOM DE L'ENFANT : | SEXE | |
| | M | F |
| N° DE L'ENFANT : | | |
| DATE DE NAISSANCE : | | |
| MÈRE : | N° | |
| PÈRE : | N° | |
| ADRESSE : | | |

FRÈRES ET SOEURS

| ANNEE DE NAISSANCE | CARÇONS | FILLES | OBSERVATIONS |
|--------------------|---------|--------|--------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

TUBERCULOSE

DATE DE LA VACCINATION :

COQUELUCHE-TETANOS-DIPHTERIE
POLIOMYELITIS

DATE DE LA 1ère DOSE :
DATE DE LA 2ème DOSE :
DATE DE LA 3ème DOSE :

ROUGEOLE

DATE DE LA VACCINATION :

FIÈVRE JAUNE

DATE DE LA VACCINATION :

AUTRES :

PROCHAIN RENDEZ-VOUS

Annexe 29:

ORSTOM - UR 709 - POPULATION ET SANTE
PROJET VACCINATIONS

DAKAR
JANVIER 1989

FICHE SUIVI VACCINATION (SV)

Enquêteur : !__!__! _____

Village : !__!__! _____

Concession : !__!__!__! _____

Enfant : !__!__!__!__!__! _____

Sexe : !__! Date de naissance : !__!__!__!__!__!

Mère : !__!__!__!__!__! _____

Prochaine vaccination Date : _____

lieu : _____

(à remplir après la vaccination)

Date effective : !__!__!__!__!__!

Symptômes au cours des 3 semaines après la vaccination :

| Date de | Diarrhée | Fièvre | Boutons | Convulsions | Autres |
|---------|----------|--------|---------|-------------|--------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

En cas des symptômes au cours des 3 semaines après vaccination, prévenir le médecin. E.S. !__!__!

Fiche à remettre au superviseur après les 3 visites.

Date !__!__!

Observations

Annexe 30:

ORSTOM - UR 709 - POPULATION ET SANTE
PROJET VACCINATIONS

DAKAR
JANVIER 1989

FICHE SUIVI VACCINATION (SV)

Médecin : !_!_! _____
Village : !_!_! _____
Concession : !_!_!_! _____
Enfant : !_!_!_!_!_! _____
Sexe : !_! Date de naissance : !_!_!_!_!_! _____
Mère : !_!_!_!_!_! _____

Date effective de la vaccination : !_!_!_!_!_!_! Lieu : _____

symptômes au cours des 3 semaines après la vaccination :

| Date de la visite | DH | BT | TEMP. | Autres et commentaires |
|-------------------|----|----|-------|------------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Traitements : _____ Code : !_!_! _____

FICHE DECES

Type décès: Nouveau-né - Enfant - Maternel - Adulte H/F

Enquêteur: _____

Date visite: _____

Village: _____

Concession: _____

Identité: _____

Sexe: _____ Date naiss: _____

Date décès: _____ _____

Age au décès: _____
(pour les bébés, préciser le nombre de jours ou de semaines)

Lieu décès: _____ _____

Répondant: _____ _____

Cause déclarée: _____ _____

Nom Sereer: _____ _____

La personne a-t-elle été conduite au dispensaire ou l'hôpital :
+ si oui, où: _____ date: _____ _____

Diagnostic recopié du registre :

(ne pas remplir par l'enquêteur)

Cause principale : _____

Durée jusqu'au décès : _____ _____

Cause immédiate : _____

Durée jusqu'au décès : _____ _____

Cause associée : _____

Durée jusqu'au décès : _____ _____

FIEVRES OU CORPS CHAUD

OUI NON

- Durée : A1
- quand cela a-t-il commencé :
- quand cela s'est-il terminé : A2
- fièvre très forte / moyenne : A3
- fièvre intermittente / continue : A4
- transpirations : A5
- frissons : A6
- Nivaquine prise au cours de la fièvre : A7
- + si oui, préciser combien de fois : A8
- combien de comprimés chaque fois :
- injection reçue pour cette fièvre : A9
- + si oui, lieu : A10
- date :

DIARRHEE OU DYSENTERIE

OUI NON

- Durée : B1
- quand cela a-t-il commencé :
- quand cela s'est-il terminé : B2
- selles très liquides : B3
- selles muqueuses / sanglantes : B4
- selles très fréquentes : B5

SIGNES DE DESHYDRATATION

- bouche sèche ou souvent soif : C1
- yeux enfoncés : C2
- mains creusées : C3
- (enfants de moins de 2 ans)
fontanelle déprimée : C4

VOMISSEMENTS

OUI NON

durée : D1
 quand au cours de la maladie : D2
 couleur des vomissements : D3
 vomissements en jet : D4

CRISES, CONVULSIONS, RAIDEUR DU CORPS

OUI NON

RAIDEUR DU COU, COU TORDU EN ARRIERE

OUI NON

nombre de crises : E1
 durée de chaque crise : E2
 quand au cours de la maladie : E3
 spasme (mouvement brusque et incontrôlé) : E4
 cou tordu en arrière : E5
 corps raidi en arrière : E6
 jambes tendues / pliées : E7
 bras tendus / pliés : E8
 poings fermés : E9
 bouche fermée ou crispée (ne peut plus manger) : E10
 criait ou pleurait au cours de la crise : E11
 urinait-il pendant la crise / se mordait-il la langue : E12
 hypersalivation (bavait beaucoup) : E13
 (enfants de moins de 2 ans)
 fontanelle gonflée : E14

S'AGISSAIT-IL D'EPILEPSIE

OUI NON

depuis combien de temps faisait-il des crises : F1
 était-il soigné (préciser où) :

VOMISSEMENTS

OUI NON

durée : D1
 quand au cours de la maladie : D2
 couleur des vomissements : D3
 vomissements en jet : D4

CRISES, CONVULSIONS, RAIDEUR DU CORPS

OUI NON

RAIDEUR DU COU, COU TORDU EN ARRIERE

OUI NON

nombre de crises : E1
 durée de chaque crise : E2
 quand au cours de la maladie : E3
 spasme (mouvement brusque et incontrôlé) : E4
 cou tordu en arrière ; E5
 corps raidi en arrière : E6
 jambes tendues / pliées : E7
 bras tendus / pliés : E8
 poings fermés : E9
 bouche fermée ou crispée (ne peut plus manger) : E10
 criait ou pleurait au cours de la crise : E11
 urinait-il pendant la crise / se mordait-il la langue : E12
 hypersalivation (bavait beaucoup) : E13
 (enfants de moins de 2 ans)
 fontanelle gonflée : E14

S'AGISSAIT-IL D'EPILEPSIE

OUI NON

depuis combien de temps faisait-il des crises : F1
 était-il soigné (préciser où) :

LES A RESPIRER

OUI NON

cela a-t-il commencé :

G1

cela s'est-il terminé :

G2

est-ce rapide :

G3

est-ce difficile (s'étouffait) :

G4

est-ce bruyante / sifflante :

G5

est-ce nez palpitantes :

G6

est-ce un trait entre les côtes :

G7

OUI NON

cela a-t-il commencé :

H1

cela s'est-il terminé :

H2

est-ce la nuit :

H3

est-ce après la toux :

H4

est-ce des crachats purulents / nauséabonds :

H5

est-ce du sang :

H6

est-ce après la toux :

H7

est-ce sa respiration en toussant :

H8

ESSAIT-IL DE LA COQUELUCHE

OUI NON

Quand de temps après le début de la toux est-il décédé :

I1

Est-ce que l'enfant de la concession avait-il

la coqueluche à la même période :

I2

Si non, préciser où il a été contaminé :

OUI NON

Durée : J1

quand cela a-t-il commencé : J2

quand cela s'est-il terminé : J3

où sur le corps : J4

où ont-ils commencé : J5

ont-ils apparus ensemble / les uns après les autres : J6

boutons plats / saillants : J7

boutons grands / petits : J8

contenaient-ils de l'eau : J9

ont-ils cicatrisé avant le décès : J10

la peau a-t-elle desquamée : J10

S'AGISSAIT-IL DE LA ROUGEOLE
(si oui remplir une fiche rougeole)

OUI NON

Combien de temps après l'éruption des boutons est-il décédé : K1

S'il n'a pas eu de boutons, préciser les symptômes

 qui ont permis de reconnaître la rougeole : K2

un autre enfant de la concession avait-il la rougeole à la même période : K3

+ si non, préciser où il a été contaminé :

PLAIES, LESIONS, BRULURES

OUI NON

localisation : L1

plaie infectée : L2

SAIGNEMENTS

OUI NON

localisation : M1

combien de fois : M2

quand au cours de la maladie : M3

MES, CORPS ENFLE, VENTRE GONFLE

OUI NON

de cela a-t-il commencé :
de cela s'est-il terminé :
des parties du corps :

N1
 N2
 N3

DIFFICULTÉS A URINER, PROBLEME URINAIRE

OUI NON

de :
de cela a-t-il commencé :
de cela s'est-il terminé :
deur en urinant :

O1
 O2
 O3

COULEUR ANORMALE DES URINÉS

OUI NON

de la couleur :
de au cours de la maladie :

P1

COULEUR ANORMALE DES SELLES

OUI NON

de la couleur :
de au cours de la maladie :

Q1

PROBLEME AUX YEUX, COULEUR ANORMALE DES YEUX

OUI NON

de la couleur :
de au cours de la maladie :
de yeux rouges et larmoyants :

R1
 R2

OUI NON

S'AGIT-IL D'UN DECES PENDANT LA GROSSESSE

OUI NON

S'AGIT-IL D'UN DECES APRES ACCOUCHEMENT

OUI NON

+ si oui, préciser le nombre de jours après accouchement (< 42):
(Sinon, aller page 10).

S1

LA GROSSESSE

durée de la grossesse :

S2

la mère a-t-elle été malade durant la grossesse :

+ si oui, préciser :

S3

mains enflées :

S4

jambes enflées :

S5

visage enflé :

S6

difficulté à marcher :

S7

saignements pendant la grossesse :

S8

a-t-elle été soignée au cours de la grossesse :

+ si oui, préciser :

S9

a-t-elle eu un régime particulier :

+ si oui, lequel :

S10

a-t-elle été à la visite prénatale :

+ si oui, où :

S11

a-t-elle reçu une injection :

+ si oui, où :

S12

la femme a-t-elle été malade au cours des précédentes grossesses :

S13

+ si oui, préciser :

COUCHEMENT

Le couchement a-t-il présenté des difficultés ou des complications :

- si oui, préciser lesquelles : T1
- naissance multiple (jumeaux / triplets) : T2
- difficulté du travail : T3
- le placenta est-il venu normalement et en entier : T4
- le placenta est-il venu normalement et en entier : T5
- le cordon s'est-il infecté ou sentait-il mauvais : T6
- la femme a-t-elle saigné longtemps : T7
- si oui, combien de temps : T8
- couleur du sang : T9
- la femme a-t-elle eu des sueurs ou les mains froides : T10

ETAT DE L'ENFANT

- l'enfant est-il : né-vivant / mort-né / non-né / avorté U1
- l'enfant présentait-il une malformation : U2
- si oui, préciser laquelle : U2
- l'enfant était-il trop gros / trop maigre : U3
- l'enfant était-il trop grand / trop petit : U4
- l'enfant avait-il une tête trop grosse : U5
- l'enfant a-t-il crié rapidement après la naissance : U6
- l'enfant a-t-il respiré normalement après la naissance : U7
- l'enfant allait-il normalement : U8
- l'enfant tétequait-il normalement : U9
- l'enfant a-t-il tété : U10
- l'enfant a-t-il tété jusqu'au décès : U11
- l'enfant a-t-il reçu un sérum anti-tétanique : U12
- si oui, où et quand : U13

AVAIT-IL D'UN DECES DE PLUS DE 2 ANS

OUI NON

MAUX DE POITRINE, MAUX DE COTES

OUI NON

durée :

V1

quand cela a-t-il commencé :

quand cela s'est-il terminé :

V2

MAUX DE TETE

OUI NON

durée :

W1

quand cela a-t-il commencé :

quand cela s'est-il terminé :

W2

bourdonnements d'oreille :

W3

troubles visuels :

W4

MAUX DE VENTRE

OUI NON

durée :

X1

quand cela a-t-il commencé :

quand cela s'est-il terminé :

X2

AUTRES SYMPTOMES

OUI NON

préciser lesquels :

Y1

durée :

Y2

quand cela a-t-il commencé :

quand cela s'est-il terminé :

Y3

SIGNES GÉNÉRAUX

- MAIGRI AU COURS DE LA MALADIE : Z1
- DEJA-MAIGRE AU DEBUT DE LA MALADIE : Z2
- ARRETE DE MANGER AU COURS DE LA MALADIE : Z3
- AVAIT TRES SOIF DURANT LA MALADIE : Z4
- PARALYSIE DU CORPS OU D'UN MEMBRE : Z5
- + si oui, préciser quelles parties :
- PERTE DE CONNAISSANCE, COMA : Z6
- + si oui, quand au cours de la maladie :
- LES MAINS ONT-ELLES CHANGE DE COULEUR : Z7
- LE CORPS A-T-IL CHANGE DE COULEUR : Z8
- MANGEAIT DE LA TERRE : Z9
- CONSTIPATION : Z10
- D'AUTRES PERSONNES OU D'AUTRES ENFANTS ONT ILS EU
LES MEMES SYMPTOMES A LA MEME PERIODE :
- + si oui, préciser dans quel village : Z11

MALADIE CHRONIQUE

(si oui, préciser la maladie et les traitements)

OUI NON

TRAITEMENTS REÇUS

(si oui, préciser lesquels)

OUI NON

REMARQUES :

Enfants de moins de 5 ans :
sevrage :

Enfants de moins de 15 ans :
vaccinations :

rougeole :

coqueluche :

Adultes
Situation matrimoniale :

Femmes
Grossesse :

Accouchement :

(à vérifier au bureau)

(partie à ne pas remplir par l'enquêteur)

OBSERVATIONS

MEDECIN 1 :

DIAGNOSTIC :

MEDECIN 2 :

DIAGNOSTIC :

Protective efficacy of high-titre measles vaccines administered from the age of 5 months: a community study in rural Senegal

Dadara Samb¹, Peter Aaby^{1,2}, Hilton Whittle³, Awa Marie Coll Seck⁴ and François Simondon¹
¹ORSTOM, Dakar, Senegal; ²Epidemiological Research Unit, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark; ³MRC Laboratories, Banjul, The Gambia; ⁴University of Cheikh Anta Diop, Dakar, Senegal

Abstract

Using data on incidence and secondary attack rates, we examined the protective efficacy of high-titre Edmonston-Zagreb (EZ) and Schwarz (SW-HT) measles vaccines administered at 5 months. Control children were assigned to placebo at age 5 months and standard Schwarz (SW-std) measles vaccine at 9-10 months of age. A large proportion of measles cases was verified serologically. Although high-titre vaccines seemed to be protective before 10 months of age, a significant reduction in disease could not be demonstrated due to low incidence of measles. After 10 months of age, SW-std given at 10 months gave a vaccine efficacy of 100% and induced better protection than SW-HT ($P = 0.030$) and EZ-HT ($P = 0.128$) administered at 5 months. In studies of secondary attack rates in the compound, vaccine efficacy was 91% (75%-97%) for EZ-HT, 85% (40%-96%) for SW-HT, and 100% for SW-std. Attack rates were correlated with intensity of exposure ($P = 0.0006$), being much higher for children exposed in the same hut than for those living in the same compound but in a different household (relative risk = 3.36 [1.32-8.57]). The attack rate was significantly lower among vaccinated than unvaccinated children with no detectable measles antibodies (relative risk = 0.41 [0.18-0.93]). In rural areas with a high coverage in the surrounding community, a single dose at 9-10 months may provide sufficient protection. Since high-titre vaccines have been associated with higher mortality than SW-std, further improvements in measles control before 9 months may require two-dose strategies with standard vaccines.

Introduction

There has been increasing concern about measles infection before the normal age of vaccination (AABY & CLEGG, 1989; AABY *et al.*, 1990; DADIS *et al.*, 1988; LORENZ & COOVADIA, 1983; TAYLOR *et al.*, 1988). Measles before 9 months of age is connected with a high case fatality ratio (CFR) and it seems also to be connected with a significant delayed mortality (AABY *et al.*, 1986; AABY *et al.*, 1990; GARENNE & AABY, 1990). Several studies have shown that high-titre Edmonston-Zagreb measles vaccine (EZ) is capable of inducing measles antibodies even in the presence of maternal antibodies (MARKOVITZ *et al.*, 1990; TIJANI *et al.*, 1989; WHITTLE *et al.*, 1988a, 1990). Since seroconversion is usually considered to be equivalent to protection, the World Health Organization (WHO) has recommended the use of EZ from the age of 6 months in areas with a high incidence before 9 months of age (WHO, 1990). However, there have been few studies of the protective efficacy of early measles vaccination with high-titre vaccines (AABY *et al.*, 1988).

The present study in rural Senegal compared high-titre EZ and high-titre Schwarz vaccine (SW-HT) given at 5 months of age with standard Schwarz measles vaccine (SW-std) administered at the age of 10 months (WHO, 1990). EZ was initially recommended for use in urban areas with a high incidence before 9 months of age. However, a uniform vaccination policy would clearly be an advantage from an administrative point of view. We therefore wanted to examine whether these high-titre vaccines could contribute to improved control of measles also in rural areas which have a lower incidence before 9 months of age than urban areas.

After completion of the study, long-term follow-up of study children demonstrated increased mortality for recipients of high-titre vaccines. It has therefore been recommended that high-titre measles vaccines should no longer be used (EPI [Expanded Programme on Immunization], 1992). However, we thought it worthwhile to document the vaccine efficacy (VE) of high-titre measles vaccines and SW-std.

The area is inhabited by Sereer who live in large compounds. The population, the demographic surveillance system (GARENNE *et al.*, 1987), and the epidemiology of measles there (GARENNE & AABY, 1990) has been described in detail elsewhere. The surveillance system was based on a weekly visit by field assistants to all compounds in the study area to get information on births, migrations, deaths, and infections (measles and whooping cough).

Study of high-titre measles vaccines

All children born of mothers resident in the study area between 1 February 1987 and 31 January 1989, were included in the study. Children were allocated at random to receive either EZ, SW-HT or placebo at 5 months of age. Parents were advised to bring their children for one of the monthly vaccination sessions at the nearest of the 3 health centres in the study area in the 3rd, 5th and 10th months after birth. At 3 months of age, children received bacillus Calmette-Guérin (BCG) and diphtheria, tetanus, pertussis and polio (DTP-IPV), at 5 months the second dose of DTP-IPV, and at 10 months the third dose of DTP-IPV and yellow fever vaccine. At the 5 months vaccination (mean age 5.1 months) children received EZ, SW-HT or placebo. The study was 'blind' between 5 and 10 months of age. Children in the placebo group as well as children who had not previously attended for vaccination were offered vaccination with SW-std when they were 10 months old (mean age 10.1 months). Children belonging to the study cohort, who did not attend for vaccination at 5 months also remained under surveillance although they had not entered the study. Children who remained vaccinated were called for vaccination at a health centre during 2 campaigns, and at the end of the study period (September-December 1990) all children were visited at home by a physician. Measles vaccination was offered to those who had still not received measles vaccine; 55% (138/248) accepted.

Blood samples were collected at 5 and 10 months of age from children included in the study. Recipients of high-titre vaccine found to be serologically negative at 10 months of age were offered revaccination against measles; 5 children (1%) in the EZ and 31 (10%) in the SW-HT thus received a second vaccination with either EZ or SW-std. Revaccinated children were excluded from the analysis of VE from the time of revaccination. Blood samples were not collected from the children who had received SW-std.

Subjects and Methods

The study was carried out in Niakhar, Senegal, in a rural area with a population of about 25 000 which had been under demographic surveillance since 1983 (CAN-

Address for correspondence: Dr Dadara Samb and Peter Aaby, ORSTOM, B.P. 1386, Dakar, Senegal.

When blood samples from the first vaccinated children were analysed, it became clear that SW-HT gave lower conversion rates than EZ (unpublished observation). Children in the last 8 month cohorts (born between 1 June 1988 and 31 January 1989), were therefore allocated to receive only EZ or placebo at 5 months of age. Thus there were 3 groups during the first 16 month cohorts and only 2 during the last 8 month cohorts. As a consequence, there were fewer children in the SW-HT group than in the other 2 groups.

Vaccines
EZ-HT and SW, kindly provided by the Institute of Immunology, Zagreb, (EZ, lots 81 and 137) and the Institut Mérieux, Lyon (SW-HT), were given in a minimum dose of 100 000 plaque-forming units (pfu). SW-std had a titre of 6000 50% tissue culture infective doses (TCID₅₀). All measles vaccines were administered subcutaneously. Samples of the vaccines used in the field were routinely controlled at the Medical Research Council (MRC) Laboratories in Fajara, The Gambia.

Measles surveillance and clinical examination

As soon as a field assistant was informed of a case of suspected measles in the weekly visit to all compounds, the project physician was called to examine the children. At the first visit, a census was made of all children under 15 years of age in the compound. Children lived in the same hut as the index case, in the same household but not the same hut, or in the same compound but not in the same household, was recorded (GARENNE & AABY, 1990). If the parents consented, a blood sample was taken from all cases and from exposed children without a parental history of measles infection. Convalescence samples were collected about 4-5 weeks after the beginning of symptoms from children who developed measles.

All 55 cases with a clinical diagnosis were seen by a project physician and had a typical rash and/or typical desquamation. Eleven further cases were reported by parents, usually the mother. Previous studies in this area have shown maternal diagnoses of measles to be very reliable (AABY, 1992). Most of these cases had occurred outside the study area.

Serology

Blood samples were analysed for measles haemagglutination inhibition (HAI) antibodies at the MRC Laboratories, The Gambia (WHITTLE *et al.*, 1988b). The sensitivity of this test is 62.5 million-international units (MIU). Since the test starts with a 1:2 dilution, the minimum detectable level is 125 miu. A four-fold increase in paired samples was considered proof of acute measles infection. Protection in relation to antibody level was analysed for children who had a blood sample collected within 10 d of the onset of symptoms in the index case in the compound.

Vaccine efficacy

The protective efficacy against measles infection was examined by comparing incidence of measles in the different groups and by determining protection against infection after known exposure at home to an index case of measles. Children were considered to be vaccinated from 14 d after administration of vaccine at 5 or 10 months of age. Vaccine efficacy (VE) was defined as $(1 - \text{relative risk of incidence} / [\text{vaccinated} / \text{unvaccinated}]) \times 100$.

In the study of incidence, comparison was made for 2 periods, between 5 and 9 months of age and from 10 months of age, when most of the children had received a high-titre or SW-std vaccine. Incidence was calculated as number of cases in relation to the number of person-years-at risk (PYR). PYR was calculated from 14 d after vaccination to the special survey in the autumn of 1990, the day of death, the day of migration, the day of measles infection, or the date of receiving a second dose of measles vaccine, whichever came first. Since study de-

sign was different from the first 16 and the last 8 monthly cohorts, the analysis of incidence has been standardized for these 2 periods.

The secondary attack rate (SAR) following exposure was assessed for different study groups taking intensity of exposure into consideration (GARENNE & AABY, 1990). All exposed children who developed measles experienced the onset of symptoms within an interval of 8-19 d if they belonged to the first generation of cases infected in the compound. Cases occurring in later generations within the compound were also counted as secondary cases. Cases were classified according to the closest exposure. Two children exposed twice with an interval of 6-12 months were counted only the first time they were exposed.

In the analysis of incidence, we used only the unvaccinated children in the placebo group as controls, since there could be an association between not attending for vaccination and being exposed outside the study area. In the study of secondary attack rates, however, we also used the unvaccinated children in the group which had not entered the study. There is no reason to believe that susceptibility to measles is either higher or lower when exposed at home for children who did not receive the first vaccination than for other children in the community.

Statistics

Relative risk (RR) and Greenland-Robins approximate 95% confidence interval (CI) were calculated using the EpiInfo program (Version 5.01a).

Results

Study children and vaccine coverage

During the study period 2467 children were born in the area. At the 5 months vaccination, 2177 children were eligible for inclusion in the study. Of these children, 72.9% received a vaccine at 5 months: 624 received EZ, 321 SW-HT and 634 the placebo. Nine received the wrong vaccine and were excluded from the study. Of the control children still in the study at the 10 months vacci-

Table 1. Incidence of measles per 1000 person-years-at-risk according to age and vaccine group; children with a clinical diagnosis of measles only. Niakhar, Senegal, 1987-1990*

| Vaccine group ^a | No. of cases per 1000 PYR ^b by time of exposure | |
|----------------------------------|--|-----------------|
| | 5-9 months | ≥10 months |
| EZ | 4.0 (1/251.4) | 4.3 (4/929.7) |
| SW-HT | 0.0 (0/127.6) | 8.8 (5/568.5) |
| Placebo ^d | 11.7 (3/255.5) | 19.1 (3/156.8) |
| Placebo/SW-std ^e | - | 0.0 (0/826.5) |
| Not in study ^d | 16.4 (4/244.6) | 57.1 (28/490.3) |
| Not in study/SW-STD ^e | - | 0.0 (0/397.6) |

*As only the first 16 of the 24 monthly birth cohorts in the study received SW-HT (see note c), the analyses of vaccine efficacy have been adjusted according to whether the child belonged to cohorts 1-16 or 17-24. Hence, some vaccine efficacies cited in the text are not directly deducible from the Table. The calculation of vaccine efficacy has been standardized for the 2 age intervals in the table. Four measles cases occurred before the children received measles vaccination; 2 cases occurred among 12 children excluded because they received the wrong vaccine or were vaccinated at an incorrect age, and one case was excluded because it had received 2 measles vaccines.

^bPYR = person-years-at-risk.

^cEZ = Edmonston-Zagreb vaccine; SW-HT = Schwaz high-titre vaccine; SW = std = standard Schwarz vaccine.

^dChildren not immunized against measles.

^eChildren immunized with the SW-std measles vaccine.

nation, 78.7% (480/610) received SW-std. At 2 and 3 years of age, coverage in the control group had increased to 86.8 and 90.4%, respectively.

Measles cases

Fifty-five of the study children were diagnosed with clinical measles between the beginning of the study in July 1987 and the autumn of 1990, most of them during an epidemic between September 1989 and May 1990. Four cases were infected before they had received their 5 months vaccination. After 5 months of age, 5 children in the EZ group (2, 1, 1, 1 and 0.6 years old) and 5 in the SW-HT group (2, 1, 1, 1, 1 years old) caught measles, whereas none of the recipients of SW-std were diagnosed with measles. None of these children died acutely of measles. One vaccinated case was excluded from the analysis because the child apparently had received 2 measles vaccines. The remaining 40 cases occurred among unvaccinated children. Of the 55 cases, 28 had 2 blood samples collected in the acute and convalescence phase of the disease, the rest had only one blood sample (20) or refused to give a blood sample (7). Of the 28 children with 2 blood samples, 24 (86%) had a four-fold increase in the HAI titre; these included 2 of the 3 children in the EZ group and all 3 children in the SW-HT groups with 2 samples. Three cases had the same log₂ titre in both samples (3-3, 3-3, 5-5) and one had no antibody in either sample. With 3 of the 4 cases without an increase in titre, there were other verified cases in the compound. The case who had no antibody has been maintained in the analysis since not all cases were examined by haemagglutination assay and the condition for inclusion was a clinical diagnosis.

Vaccine efficacy based on incidence of measles

The incidence in the different age and vaccine groups is shown in Table 1. The unvaccinated children who did not enter the study had a higher risk of contracting infection than children in the placebo group who never received measles vaccine (RR=2.4, CI=1.0-6.1). If children with a parental diagnosis of measles were included, the difference in incidence was even greater (RR=2.7, CI=1.2-5.9).

Comparison of recipients of high-titre vaccines and unvaccinated children. There were too few cases between 5 and 10 months of age to determine VE confidently. Considering both high-titre groups together compared with the placebo group, VE was 71% (-114% to 96%) ($P < 0.43$). Compared with recipients of placebo who had not been vaccinated against measles, EZ had a protective efficacy of 75% (10%-93%) ($P = 0.055$) and SW-HT one of 11% (-86% to +92%) ($P = 0.720$), if the periods both before and after 10 months of age were considered.

Comparison of recipients of high-titre vaccines and SW-std had a VE of 100% ($P = 0.003$, Fisher's exact test) compared with the unvaccinated children. SW-std given at

10 months of age also provided significantly better protection than SW-HT administered at 5 months of age ($P = 0.030$, Fisher's exact test) and tended to be better than EZ administered at 5 months of age ($P = 0.128$). The protective efficacy remained essentially unchanged when cases with a parental diagnosis only were included (data not shown).

Vaccine efficacy based on the secondary attack rate

There was a highly significant tendency towards increasing SAR with intensity of exposure in the unvaccinated group ($P = 0.0006$; χ^2 for linear trend $(-4.4) = 11.9$) (Table 2). Children exposed in the same hut had a 3.36 times higher risk (1.32-8.57) ($P = 0.002$) of developing measles than did children living in the same compound but in a different household. The VE standardized for age and intensity of exposure was 91% (75%-97%) ($P < 0.0001$) for recipients of EZ administered at 5 months of age, 85% (40%-96%) ($P = 0.0002$) for SW-HT administered at 5 months of age, and 100% ($P < 0.0001$) for SW-std given at 10 months of age (Table 2). In compounds with at least one case confirmed serologically, the attack rate among unvaccinated children in the same household was 95% (19/20). The only child who did not develop measles had a titre of 4000 miu 3 d after exposure, even though the child had no history of measles infection or vaccination against measles.

After 10 months of age, when the different measles vaccines could be compared, recipients of SW-std tended to have better protection than those who had received SW-HT (1/0-104, Fisher's exact test) or EZ vaccine ($P = 0.109$, Fisher exact test).

Antibody levels and protective efficacy

Of the 169 study children exposed after the age of 5 months, 111 (66%) had provided a blood sample within 10 d of exposure (date of first symptom in the index case in the compound). All except one of the children who developed measles were negative in the initial HAI test. One child in the EZ group, who was a secondary case in the household, had a titre of 500 miu 9 d after exposure and 10 d before the child developed the first symptoms of clinical measles. In the convalescence phase, the child had a titre > 256 000 miu.

The attack rate was significantly lower among vaccinated children who no detectable antibody (4/12) than among unvaccinated children with < 125 miu antibodies (18/22) (RR=0.41, CI=0.18-0.93, $P = 0.008$, Fisher's exact test).

Discussion

One of the major objectives of this study was to assess the protective efficacy of high-titre measles vaccine between 5 months and the normal age of vaccination. The observed measles incidence of 0.5% between 5 and 10 months of age was clearly lower than the incidence of 2-15% expected from previous data (GARENNE & LABY, 1990), probably due to the effect of vaccination campaigns launched by the Ministry of Health and UNICEF in 1987 and the herd immunity provided by the higher vaccination coverage (LABY *et al.*, 1990a) resulting from the project. The reduced rate of measles at 5-10 months of age among recipients of high-titre measles vaccine (2.6/1000 PYR), as compared with those immunized only after 10 months of age (11.7/1000 PYR) also contributed to this effect, though statistically significant protection could not be shown. Thus the study had no power (15%) to demonstrate the expected VE (85%) of high-titre vaccines between 5 and 10 months of age. However, both high-titre measles vaccines provided a reasonable VE in the secondary attack rate studies. Thus there is reason to think that these vaccines provide clinical protection before the normal age of vaccination, as was found in Guinea-Bissau (LABY *et al.*, 1988).

The evaluation of high-titre vaccines, in particular of SW-HT, may well have been too favourable because sev-

Table 2. Secondary attack rates after exposure in the compound according to age, intensity of exposure and vaccine group; only children with a clinical diagnosis. Niakhar, Senegal, 1987-1990

| Age and place of exposure (months) | Attack rate (%) (no. of cases/no. exposed)* | | | |
|------------------------------------|---|------------|------------|--------------------------|
| | EZ | SW-HT | SW-std | Placebo and unvaccinated |
| 5-9 months | | | | |
| Compound | - | 0.0 (0/1) | - | 0.0 (0/4) |
| Household | - | - | - | 60.0 (3/5) |
| House | 0.0 (0/1) | - | - | 100.0 (3/3) |
| 10 months | | | | |
| Compound | 0.0 (0/9) | 0.0 (0/6) | 0.0 (0/10) | 33.3 (3/9) |
| Household | 18.2 (2/11) | 16.7 (1/6) | 0.0 (0/12) | 80.0 (4/5) |
| House | 6.7 (2/30) | 14.3 (1/7) | 0.0 (0/32) | 83.3 (15/18) |

*EZ=Edmonston-Zagreb vaccine; SW-HT=Schwarz high-titre vaccine; SW-std=standard Schwarz vaccine.

enclosed page 11

of the children with unmeasurable antibodies were vaccinated and in the exposure study children without antibodies were clearly more likely to contract measles. Furthermore, in the incidence calculation after 10 months of age the recipients of high-titre vaccines were compared with children who had not been vaccinated with SW-std and these children may have had a higher risk of contracting measles. Since EZ provided a better antibody response than SW-HT (our unpublished observations), the EZ is more likely to improve control of measles infection than high-titre Schwarz vaccine.

No other community study from Africa has provided serological confirmation of a large number of cases, presumably due to the difficulties in timing when the first sample is taken late in the acute phase. In the present study, in which most of the exposed children provided a blood sample before exposure, significant increases in titre could be demonstrated in most paired samples. The one child vaccinated with EZ whose clinical diagnosis was not confirmed serologically was an index case who infected no one and the exclusion of this case would not affect the results obtained for protection after exposure at home.

The recipients of SW-std tended to be better protected after 10 months of age than the recipients of high-titre vaccines, though the difference was not statistically significant in the comparison between EZ and SW-std. This result is contrary to other studies, which have indicated better protection after early EZ vaccination than after SW-std vaccination (AABY *et al.*, 1988) and better seroconversion after early EZ vaccination than after SW-std vaccination at 9 months (TIDJANI *et al.*, 1989). The fact that children in the control group received SW-std at 10-1 instead of 9 months may have improved the performance of the standard vaccine in the present study.

The potential benefits of early measles vaccine with high-titre vaccines are related both to protection before the normal age of vaccination and to the possibility of better protection than with SW-std after 9 months of age (AABY *et al.*, 1990a). The consequence of the low incidence before 10 months of age and of the better protection in the SW-STD group was that high-titre vaccines prevented few cases compared with the placebo/SW-std group in spite of the lower measles immunization coverage in this group. In the present study, the interval between giving the high-titre vaccine and the standard vaccine was 5 months, whereas it would be only 3 months in the normal situation when a change is made from vaccination at 9 months to 6 months of age (WHO, 1990). In such situations, the benefits of high-titre vaccine may be less. In areas with a low incidence of measles, and as long as a single dose strategy is maintained, good coverage with the standard vaccine at 10 months may be as effective for measles control as the introduction of early vaccination with high-titre measles vaccine if SW-std has a better VE after 9 months of age. Thus the crucial issue for measles vaccine strategy is the relative VE after 9 months of age for SW-std and high-titre vaccines.

Since high-titre vaccines have been protective before 9 months of age (AABY *et al.*, 1990a) and SW-std was better than high-titre vaccines after 10 months of age in the present study, 2 dose strategies need to be considered. However, such strategies presuppose that the second dose can stimulate protective immunity equivalent to that obtained by vaccinating for the first time with SW-std at 9 months.

In this rural area the incidence before 10 months of age was low. Hence, the major arguments for introduction of high-titre measles vaccines in rural areas also may be the simplification of vaccine policy and the possibility of obtaining better coverage at 6 months of age than at 9 months. However, since high-titre vaccines have been found to be associated with higher mortality than SW-std vaccine in Guinea-Bissau (AABY *et al.*, 1993; EPI, 1991) and Senegal (AABY *et al.*, 1991; GARENNE *et al.*, 1991) it has been recommended that high-titre measles vaccines no longer be used (EPI, 1992). It may require two-dose

strategies with standard vaccines to improve the control of measles before 9 months of age.

Acknowledgements

Financial support was provided by the Task Force for Child Survival, Atlanta, Georgia, USA; The Expanded Programme on Immunization, WHO, Geneva; and the Unité de Recherche Population et Santé, ORSTOM, Dakar, Senegal. We are grateful to Dr Michel Garenne, who initiated the project, Dr Odile Leroy, who worked in the first part of the project, Dr John Bennett (Task Force for Child Survival), and Dr Lauri Markowitz (Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA), for their support and comments.

References

Aaby, P., Bukh, J., Hoff, G., Leerhoy, J., Lisse, I. M., Mordhorst, C. H. & Pedersen, I. R. (1986). High measles mortality in infancy related to intensity of exposure. *Journal of Pediatrics*, 109, 40-44.

Aaby, P. (1992). Influence of cross-sex transmission on measles mortality in rural Senegal. *Lancet*, 340, 388-391.

Aaby, P., Jensen, T. G., Hansen, H. L., Kristiansen, H., Thaarup, J., Poulsen, A., Sodemann, M., Jakobsen, M., Knudsen, K., da Silva, M. C. & Whittle, H. (1985). Trial of high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in Guinea-Bissau: protective efficacy. *Lancet*, *i*, 809-811.

Aaby, P., Knudsen, K., Jensen, T. G., Thaarup, J., Poulsen, A., Sodemann, M., da Silva, M. C. & Whittle, H. (1990a). Measles incidence, vaccine efficacy and mortality in two urban African areas with high vaccination coverage. *Journal of Infectious Diseases*, 162, 1043-1048.

Aaby, P., Bukh, J., Kronborg, D., Lisse, I. M. & da Silva, M. C. (1990b). Delayed excess mortality after exposure to measles during the first six months of life. *American Journal of Epidemiology*, 132, 211-219.

Aaby, P., Samb, B., Simondon, F., Whittle, H., Coll Seck, A. M., Knudsen, K., Bennett, J., Markowitz, L. & Rhodes, P. (1991). Child mortality after high-titre measles vaccines in Senegal: the complete data set. *Lancet*, 338, 1518.

Aaby, P., Knudsen, K., Whittle, H., Thaarup, J., Poulsen, A., Sodemann, M., Jakobsen, M., Brink, L., Gansted, U., Permin, A., Jensen, T. G., Lisse, I. M., Andersen, H. & da Silva, M. C. (1993). Long-term survival after Edmonston-Zagreb measles vaccination: increased female mortality. *Journal of Pediatrics*, in press.

Cantréle, P. (1969). *Etude démographique dans la région du Sine-Saloum (Sénégal): état civil et observation démographique. Traavaux et document 1*. Paris: ORSTOM.

Dabis, F., Sow, A., Waldman, R. J., Bikakouri, P., Senga, J., Madzou, G. & Jones, T. S. (1988). The epidemiology of measles in a partially vaccinated population in an African city: implication for immunization programmes. *American Journal of Epidemiology*, 127, 171-178.

EPI (1991). Safety and efficacy of high titre measles vaccine at 6 months of age. *Weekly Epidemiological Record*, 66, 249-251.

EPI (1992). Consultation on studies involving high titre measles vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, *in press*.

Garenne, M. & Aaby, P. (1990). Pattern of exposure and measles mortality in Senegal. *Journal of Infectious Diseases*, 161, 1088-1094.

Garenne, M., Maite, B., Fomaine, O., Dieng, K. & Briand, A. (1987). *Risques de décès associés à différents états nutritionnels chez l'enfant d'âge préscolaire*. Dakar: ORSTOM.

Garfune, M., Leroy, O., Beau, J. P. & Sene, I. (1991). Child mortality after high-titre measles vaccines: prospective study in Senegal. *Lancet*, 338, 903-907.

Loening, W. E. K. & Coovadia, H. M. (1987). Age-specific occurrence rates of measles in urban, peri-urban, and rural environments: implications for time of vaccination. *Lancet*, *ii*, 324-326.

Markowitz, I. E., Sepulveda, J., Diaz-Ortega, J. L., Valdepino, J. L., Albrecht, P., Zell, E. R., Stewart, J., Zarate, M. L. & Bernier, R. H. (1990). Immunization of six months old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines. *New England Journal of Medicine*, 322, 560-567.

Taylor, W. R., Mambu, R. K., ma-Disu, M. & Weinman, J. M. (1988). Measles control efforts in urban Africa complicated by high incidence of measles in the first year of life. *American Journal of Epidemiology*, 127, 788-794.

Tidjani, O., Grunitsky, B., Guerin, N., Levy-Brahl, D., Lecam, N., Xuerell, C. & Tadjan, K. (1989). Serological effects of Edmonston-Zagreb, Schwarz, and AIK-C measles vaccine strains given at ages 4-5 or 8-10 months. *Lancet*, *ii*, 1357-1360.

L2
67, 357-361

Le

- Whittle, H., Hanlon, P., O'Neill, K., Hanlon, L., Marsh, V., Jupp, E. & Aaby, P. (1988a). Trial of high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in The Gambia: antibody response and side-effects. *Lancet*, *ii*, 811-814.
- Whittle, H. C., Mann, G., Eccles, M., O'Neill, K., Jupp, E., Hanlon, P., Hanlon, L. & Marsh, V. (1988b). Effects of dose and strain of vaccine on success of measles vaccination of infants aged 4-5 months. *Lancet*, *i*, 963-966.
- Whittle, H. C., Campbell, H., Rahman, S. & Armstrong, J. R.

M. (1990). Antibody persistence in Gambia children after high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine. *Lancet*, *336*, 1046-1048.

WHO (1990). Global advisory group. *Weekly Epidemiological Record*, *65*, 6-11.

Received 28 May 1992; revised 5 January 1993; accepted for publication 6 January 1993

For Only

6/5-93



Divergent Mortality for Male and Female Recipients of Low-Titer and High-Titer Measles Vaccines in Rural Senegal

Peter Aaby,^{1,2} Badara Samb,¹ Francois Simondon,¹
 Kim Knudsen,^{2,3} Awa Marie Coll Seck,⁴ John Bennett,⁵ and Hilton Whittle⁶

The female/male mortality ratio among unimmunized children and children vaccinated with standard or high-titer measles vaccines was examined for all children born in the period 1985–1991 in a rural area of Senegal. The female/male mortality ratio from 9 months to 5 years of age for unvaccinated children was 0.94 (95% confidence interval (CI) 0.75–1.19), significantly different from the ratio of 0.64 (95% CI 0.48–0.85) for recipients of the Schwarz standard measles vaccine ($p = 0.040$). In the 4-year period, where high-titer measles vaccines were used in the study area, the female/male mortality ratio was 1.33 (95% CI 1.00–1.78) for recipients of high-titer Edmonston-Zagreb or Schwarz vaccines compared with 0.67 (95% CI 0.42–1.07) for recipients of the Schwarz standard vaccine ($p = 0.013$). Hence, the Schwarz standard and high-titer measles vaccines have divergent sex-specific effects on mortality throughout childhood. Further studies of the underlying mechanisms are needed. *Am J Epidemiol* 1993;138:1–0.

measles; measles vaccine; mortality; sex

Studies from Guinea-Bissau and Senegal have found significantly higher mortality among girls who received a high-titer measles vaccine than among female controls who received the Schwarz standard measles vaccine at 9–10 months of age (1–3). In these studies, high-titer vaccines were given from the age of 4–5 months, whereas controls received placebo or inactivated polio vaccine (IPV) at a similar age. The observation of higher female mortality among recipients of high-titer vaccines has raised

problems for immunization strategies in developing countries. The recommendation for use of high-titer measles vaccines at 6 months of age in areas with a high incidence of measles (4) has been rescinded (5). To investigate the reasons for these findings, we examined the sex differences in mortality among measles vaccinees and unvaccinated children during a 6-year period from 1985 to 1991 in a rural area of Senegal, Niakhar. Most children born in this area from February 1987 to January 1989 were recruited for a study of high-titer Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines. In addition, we included all children born during the 2 years before and the 2 years after the high-titer vaccine study.

Received for publication December 28, 1992, and in final form July 12, 1993.

Abbreviations: CI, confidence interval; DPT, diphtheria-pertussis-tetanus vaccine; IPV, inactivated polio vaccine.

¹ ORSTOM, Dakar, Senegal.

² Epidemiology Research Unit, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark.

³ Statistical Research Unit, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

⁴ Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Senegal.

⁵ Task Force for Child Survival, Atlanta, GA.

⁶ MRC Laboratories, Banjul, The Gambia.

Reprint requests to Dr. Peter Aaby, Artillerivej 5, 2300 Copenhagen S, Denmark.

MATERIALS AND METHODS

The Screer population of Niakhar, the demographic surveillance system (6), and the epidemiology of measles (7, 8) have been described in detail elsewhere. From 1983 to 1987, the demographic monitoring system

| | | | | |
|-------------|---------|-------------------|---------------------|---|
| SESSION: 3 | PAGE: 1 | OPERATOR: georgis | TIME: 10:32 | DATE: September 29, 1993 |
| PROOF EDIT: | PE s: | AA's: | COMMENTS: hw 93-801 | JOB: @shark/disk3/CLS_epl/GRP_epl/JOB_nov193/DIV_162tx00473 |

48 HOURS BY OVERNIGHT MAIL

was based on annual censuses during which information was collected on migration, marriages, births, mortality, vaccinations, breast feeding, and infections. Since 1987, these annual censuses have been supplemented with weekly surveillance visits to all compounds in the study area.

Study cohorts

The present study includes all children born to a resident mother. Mortality has been examined from 9 months of age (>272 days), the recommended age for immunization with the Schwarz standard measles vaccine. Children were followed to death, migration, 5 years of age, or the annual census in February 1992. There were no children for whom information could not be obtained. Children who moved back to Niakhar reentered the study, but only from the date on which they were registered again.

Pretrial period. Of 2,417 children born between February 1, 1985, and January 31, 1987, 2,093 were still under surveillance from 9 months of age. In this period, there was little routine measles vaccination in the study area until late 1986 when the national Accelerated Immunization Program was initiated. Because vaccines were provided in a campaign rather than being part of a routine program, the mean age at immunization was higher (table 1), and more children were vaccinated after 12 months of age (60 percent, 599 of 992) than in later cohorts. There were similar numbers of male and female

measles cases among unvaccinated (58 boys, 54 girls) and the Schwarz standard-vaccinated children (eight boys, 14 girls).

Trial period. The study cohort included children born between February 1, 1987, and January 31, 1989. At 5 months of age, children were randomized to receive a placebo or a high-titer dose of Edmonston-Zagreb or Schwarz standard measles vaccine (>10⁵ plaque-forming units). Children in the placebo group as well as children who did not appear at the 5-month vaccination were offered a Schwarz standard vaccination when they were 10 months old (mean age, 10.1 months). In the present analysis, we have included all 2,467 children born in the period irrespective of whether they entered the trial. Of these children, 2,118 lived in the study area after the age of 9 months. Of the Schwarz standard-vaccinated children, 11 percent received their vaccination after 12 months of age (92 of 810). After 9 months of age, there were 29 boys and 26 girls who had measles among unvaccinated (22 boys, 21 girls), Schwarz standard-vaccinated (one boy, two girls), and high-titer-vaccinated (six boys, three girls) children.

Posttrial period. After completion of the high-titer vaccine study, we used the Edmonston-Zagreb high-titer vaccine routinely for the children in the area who took part in a subsequent pertussis vaccine study and received a vaccine at 6 or 7 months of age. Children who had not been vaccinated

TABLE 1. Vaccine coverage by sex, vaccine type, and period: Niakhar, Senegal, 1985-1991*

| | Females | | | Males | | |
|---------------------------------|--------------|-----------------|------------------|--------------|-----------------|-----------------|
| | Coverage (%) | Vaccinated/ all | Mean age (days)† | Coverage (%) | Vaccinated/ all | Mean age (days) |
| Schwarz standard vaccine | | | | | | |
| 1985-1986 | 19 | 186/992 | 489 | 20 | 207/1,038 | 472 |
| 1987-1988 | 60 | 353/585 | 348 | 61 | 352/574 | 356 |
| 1989-1990 | 65 | 341/530 | 315 | 63 | 359/565 | 310 |
| High-titer vaccines | | | | | | |
| 1987-1988 | 73 | 500/689 | 157 | 70 | 450/641 | 157 |
| 1989-1990 | 70 | 489/694 | 196 | 71 | 502/710 | 196 |

* Vaccination coverage is measured at 12 months of age in the Schwarz standard group and at the time of convening the children for vaccination in the high-titer group. Hence, numbers do not correspond exactly with the number of children under observation at 9 months of age.

† Age (days) at time of immunization.

with the Edmonston-Zagreb high-titer vaccine were subsequently offered the Schwarz standard vaccine at 9–10 months of age. We have included the 2,404 children born between February 1, 1989, and January 31, 1991, of whom 2,104 lived in the area after the age of 9 months. The Edmonston-Zagreb high-titer vaccine had been offered to the children born until April 1990 and was suspended in November 1990. Of the Schwarz standard-vaccinated children, 6 percent received their vaccination after 12 months of age (46 of 759). After 9 months of age, there were only four unvaccinated children (one boy, three girls) who had measles in this cohort.

Measles immunizations, surveillance, and vaccine efficacy

Since 1987, when the high-titer vaccine study started, most measles vaccinations were provided directly by the project. Prior to 1987, information on vaccinations was collected from vaccination cards during home visits in connection with the annual census. It is likely that some children may have been immunized in campaigns or outside the study area without this being registered by the field assistants.

Measles surveillance in the study area has been described elsewhere (7, 8). Prior to 1987, the study was based on parental diagnoses of measles that have been found to be very reliable (7). After the beginning of the vaccine trial, we conducted weekly surveillance and active follow-up of all identified cases: most cases with a typical rash or typical desquamation were seen by a physician (8).

Vaccine efficacy was calculated as $1 - \text{relative risk}$ (incidence of vaccinated children/incidence of unvaccinated children). The analysis of vaccine efficacy was adjusted for the same age groups and study periods as the analysis of mortality.

Cause of death

Information on the cause of death was obtained through parental postmortem inter-

views (9) reviewed by two physicians who were blind to the vaccine group of the dead children. Though the specificity of such diagnoses is debatable (10), postmortem interviews should be able to detect major differences in causes of death between different groups.

Statistics

Children were randomized to different groups only during the trial, and even then no children were assigned to receive placebo only. Differences in mortality between the vaccinated and unvaccinated children are therefore likely to be affected by selection bias. However, it seems unlikely that any selection bias for vaccination operates differently for the sexes in different groups.

Since 9 months of age has been the official age for receiving the Schwarz standard vaccine, we compared mortality from 9 months to 5 years of age. Only Schwarz standard vaccinations given from 6 months of age were considered valid, since seroconversion before 6 months of age was assumed to be too low. However, including the 30 children (14 boys, 16 girls) vaccinated with standard vaccine before 6 months of age (of whom two died, one boy and one girl) would not change the mortality ratios. Children changed from "unvaccinated" to "vaccinated" on the day of immunization. Children vaccinated after having had measles infection were considered unvaccinated; however, the risk ratios would be the same if censoring was done at the time of measles vaccination. A few children who received high-titer vaccines after a Schwarz standard vaccination were censored at the day of re-vaccination.

Crude death rates based on person-years at risk were used for comparing the sex ratios. Pooled estimates have been calculated using the method of maximum likelihood (11). The variation in sex mortality ratios has been tested by a likelihood ratio test. The comparison of unvaccinated and Schwarz standard-vaccinated children covers the

whole cohort of children born between February 1985 and January 1991. In the comparisons involving high-titer vaccines, analyses have been limited to the children born from February 1987 to April 1990, the cohort which was offered high-titer vaccines.

In the comparisons between the sexes in the different vaccine groups, a Cox regression model (12) was used to adjust for background factors such as age, season (rainy, July to October, vs. dry, November to June), year of birth, and measles infection. Migration patterns before 5 years of age were different for boys and girls. Because this could be associated with different patterns of separation when the mother died, the death of the mother was included as a time-dependent background factor.

RESULTS

Vaccine coverage, vaccine efficacy, and patterns of migration by sex

Though vaccine coverage and the ages at vaccination differed in the study cohorts,

they were similar for male and female recipients of standard and high-titer vaccines within all periods (table 1). A similar number of boys and girls had measles among unvaccinated (81 boys, 78 girls) and vaccinated (15 boys, 19 girls) children. Hence, the vaccine efficacy for Schwarz-standard vaccine was similar for male (0.85, 95 percent confidence interval (CI) 0.72-0.92) and female (0.75, 95 percent CI 0.60-0.85) children. Because of the small number of cases, we have not computed the sex-specific vaccine efficacy for recipients of high-titer vaccines.

Between 9 months and 5 years of age, girls tended to migrate more than boys (relative risk = 1.15, 95 percent CI 0.98-1.34).

Female/male mortality ratios for Schwarz standard-vaccinated and unvaccinated children

The overall female/male mortality ratios after 9 months of age for the three time periods combined (table 2) were 0.94 (95 percent CI 0.75-1.19) for unvaccinated children and 0.64 (95 percent CI 0.48-0.85) for

TABLE 2. Deaths, person-years at risk, and mortality ratio by sex, vaccine type, and period: Niakhar, Senegal, 1985-1991

| Age (months) by period | Unvaccinated | | | | Schwarz standard vaccinated | | | |
|-----------------------------|-------------------|----------------------|--------------|----------------------|-----------------------------|----------------------|--------------|----------------------|
| | Females | | Males | | Females | | Males | |
| | Deaths (no.) | Person-years at risk | Deaths (no.) | Person-years at risk | Deaths (no.) | Person-years at risk | Deaths (no.) | Person-years at risk |
| 1985-1986 | | | | | | | | |
| 9-23 | 62 | 847.5 | 62 | 866.3 | 18 | 355.2 | 35 | 381.9 |
| 24-60 | 37 | 1,211.3 | 38 | 1,274.1 | 24 | 1,204.2 | 35 | 1,226.0 |
| Female/male mortality ratio | 1.02 (0.77-1.35)* | | | | 0.63 (0.43-0.92) | | | |
| 1987-1988 | | | | | | | | |
| 9-23 | 18 | 309.6 | 16 | 296.4 | 12 | 406.2 | 19 | 409.4 |
| 24-60 | 7 | 245.8 | 5 | 241.6 | 12 | 698.6 | 19 | 695.9 |
| Female/male mortality ratio | 1.15 (0.64-2.05) | | | | 0.63 (0.38-1.05) | | | |
| 1989-1990 | | | | | | | | |
| 9-23 | 10 | 209.6 | 25 | 213.0 | 7 | 238.7 | 13 | 255.7 |
| 24-60 | 3 | 50.3 | 2 | 44.5 | 4 | 48.1 | 4 | 60.4 |
| Female/male mortality ratio | 0.48 (0.25-0.93) | | | | 0.73 (0.34-1.54) | | | |
| Total ratio | 0.94 (0.75-1.19) | | | | 0.64 (0.48-0.85) | | | |

* Numbers in parentheses, 95% confidence interval.

recipients of the Schwarz standard vaccine, a significant difference ($p = 0.040$). When survival was compared (figure 1), there was no difference for the Schwarz standard-vaccinated and unimmunized boys (mortality ratio = 0.96, 95 percent CI 0.75–1.23; $p = 0.351$), whereas the difference was marked for girls (mortality ratio = 0.65, 95 percent CI 0.49–0.87; $p = 0.0005$).

Essentially similar results were obtained in a multivariate analysis where a Cox model was used to adjust for the effects of age, year of birth, season, death of mother, and measles infection, all significant background factors. Mortality was at least two times higher in the rainy than in the dry season in the different groups. In the Cox model, unvaccinated children had a female/male mortality ratio of 0.93 (95 percent CI 0.74–1.18) over the 6-year period versus 0.64 (95 percent CI 0.48–0.84) for Schwarz standard-vaccinated children.

Though there were fewer female deaths among the Schwarz standard-vaccinated children, there was no difference in the dis-

tribution of causes between vaccinated and unvaccinated children nor between boys and girls. The main causes of death according to the parental postmortem interview were diarrhea (28 percent, 137 of 487), malaria (16 percent, 80 of 487), malnutrition (16 percent, 77 of 487), and undefined (21 percent, 103 of 487) (data available on request). None of the vaccinated children died of measles, whereas seven unvaccinated children (four boys, three girls) died in the acute phase of infection, giving a case fatality ratio of 4.3 percent. Only 2.5 percent (seven of 284) of all deaths among unvaccinated children occurred in the acute phase of measles.

Female/male mortality ratios for recipients of high-titer and Schwarz standard measles vaccines

In the cohort born between February 1987 and April 1990 (table 3), the female/male mortality ratios were 0.66 (95 percent CI 0.41–1.05) for recipients of the Schwarz standard vaccine and 1.33 (95 percent CI

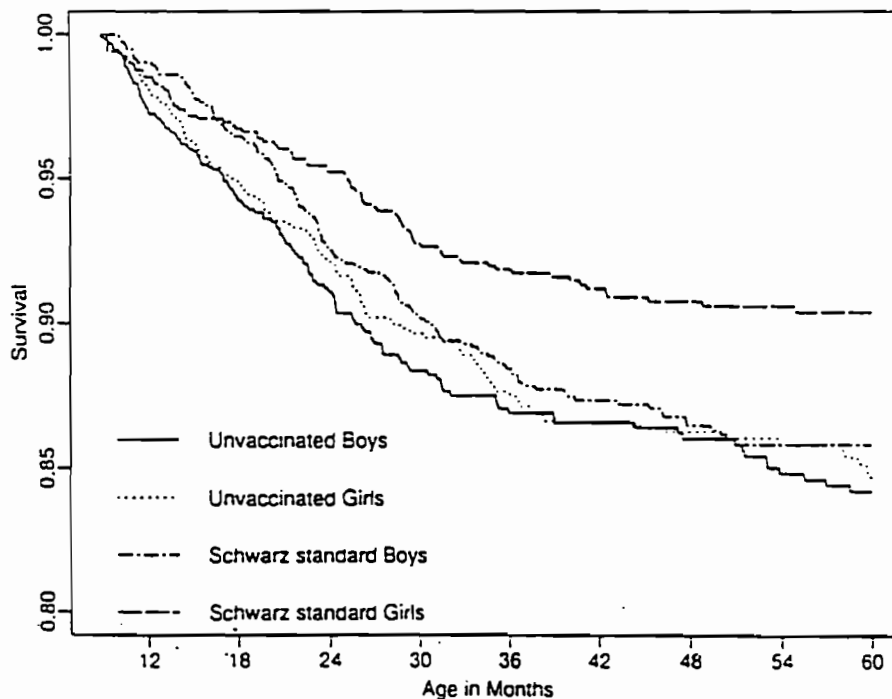


FIGURE 1. Survival curves from 9 months of age by sex for unvaccinated and Schwarz standard measles-vaccinated children born between February 1985 and January 1991 in Niakhar, Senegal.

1.00–1.78) for recipients of the high-titer vaccine, a significant difference ($p = 0.013$) (figure 2). Ratios were similar for the Schwarz high-titer vaccine (1.38, 95 percent CI 0.72–2.66) and Edmonston-Zagreb high-titer vaccine (1.50, 95 percent CI 0.84–2.66) during the part of the trial when both vaccines were used. When the mortality rates of high-titer-vaccinated and unvaccinated children were compared (table 3), there were no significant differences (boys: mortality ratio (high titer/unvaccinated) = 0.78, 95 percent CI 0.52–1.16; $p = 0.260$; girls: mortality ratio = 1.15, 95 percent CI 0.78–1.67; $p = 0.544$). There was no difference in the distribution of causes of deaths for unvaccinated children and children vaccinated with standard vaccine and high-titer measles vaccine (authors' unpublished observations).

Estimates of the female/male mortality ratios remained unchanged when controlling for background factors in a Cox model (Schwarz standard vaccine: 0.65, 95 percent CI 0.41–1.04; high-titer vaccine: 1.32, 95 percent CI 0.99–1.77).

Female/male mortality ratio after the administration of other vaccines

Measles vaccine is usually administered at 9–10 months of age together with other vaccines (diphtheria-pertussis-tetanus (DPT)-inactivated polio vaccine (IPV) and yellow fever). Because other vaccines could have had an effect on the sex ratio, we examined whether the administration of DPT-IPV and yellow fever had an effect on the female/male mortality ratio during the high-titer vaccine trial. The female/male mortality ratio was 1.56 (95 percent CI 0.98–2.48) among children who received DPT-IPV and yellow fever at 10 months after high-titer vaccine at 5 months, whereas it was only 0.55 (95 percent CI 0.29–1.04) among children who received DPT-IPV and yellow fever at 10 months together with the Schwarz standard vaccine ($p = 0.008$). The impact of DPT-IPV alone without simultaneous administration of yellow fever could be examined only between 5 and 10 months of age. In the placebo group, the female/male

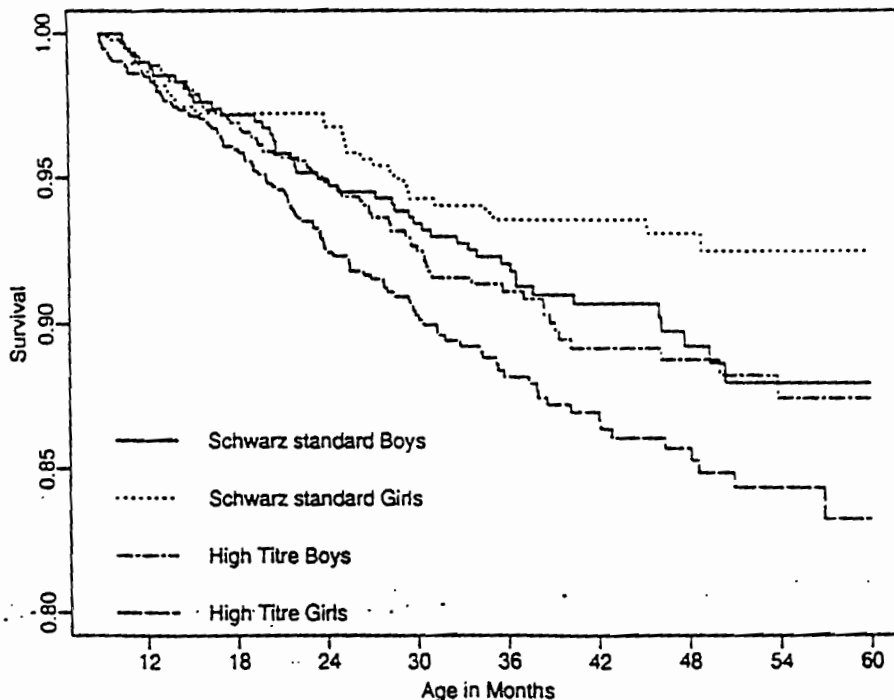


FIGURE 2. Survival curves from 9 months of age by sex for recipients of the Schwarz standard and high-titer measles vaccines. Children were born between February 1987 and April 1990 in Niakhar, Senegal.

mortality ratio was 1.39 (95 percent CI 0.53–3.64), whereas it was 1.27 (95 percent CI 0.56–2.85) among recipients of high-titer vaccines.

DISCUSSION

Prior to the general introduction of measles vaccination, the mortality between 9 months and 5 years of age was the same for females and males, the mortality ratio being 1.01 (95 percent CI:0.82–1.26) for the cohort born during 1983–1985 (unpublished observations). This tendency continued for the unvaccinated children in the following two periods. However, in the posttrial period, the mortality increased, particularly for boys, and the female/male mortality ratio was low among the unvaccinated children. For recipients of the Schwarz standard vaccine, the female/male mortality ratio was consistently low and, for recipients of high-titer vaccine, it was high, the difference being significant. Apparently, other vaccines (DPT-IPV and yellow fever) were associated with neither low nor high female/male mortality ratios. Adjustment for age, season, migration, measles infection, and the death of a mother did not alter the female/male mortality ratios.

Since the study was not planned, behavioral factors of importance for immunization and mortality may not have been controlled. However, as the two measles vaccines were associated with markedly divergent female/male mortality ratios, a simple cultural preference for one sex, if it exists, is unlikely to explain the observed pattern of childhood mortality. There is no obvious indication of sex differences in the care or access to health services in the study area. The duration of breast feeding is the same for boys and girls. The vaccine coverage for boys and girls was exactly the same (table 1). In records from health centers from 1987, 481 boys and 470 girls under 5 years of age had the same number of consultations.

Because the children were not randomized to the different groups, it is not possible

to determine definitely the relative impact of these vaccines on mortality. Because the measles incidence and case mortality ratio were low in the study cohorts, only a limited impact should be expected from vaccination. However, we found that girls receiving the Schwarz standard vaccine benefited from measles vaccination compared with vaccinated boys and unvaccinated boys and girls (figure 1). The mortality of female recipients of high-titer vaccines was not significantly different from the mortality of unvaccinated girls (table 3).

An impact of the Schwarz standard measles vaccine on survival beyond the expected benefits from control of measles infection has been noted before (13, 14), but sex-specific effects have not been emphasized. However, one study from Bangladesh of a large number of Schwarz standard-vaccinated children reported that the reduction in mortality for girls (37 of 1,000) was larger than that for boys (17 of 1,000) (15). Sex-specific effects of the vaccine could be due to protection conferred against measles if there were different case mortality ratios for girls and boys, as found in some areas of West Africa (16–18). Though previous studies from Niakhar have found higher female case mortality (16, 17), there was little measles in the present study cohorts, and there was no difference in vaccine efficacy or the case mortality ratio. Hence, as suggested by the regression analysis controlling for measles infection, the low mortality among female recipients of the Schwarz standard vaccine cannot be explained by control of measles infection. Since the pattern observed in Niakhar could be a chance observation, further studies are needed to verify the finding of a lower female/male mortality ratio for recipients of the Schwarz standard vaccine in West Africa and elsewhere.

Differences in female mortality between recipients of high-titer vaccines and standard titer vaccines have been found in several studies in Guinea-Bissau (1, 2), Senegal (3), and Haiti (5). An increased female/male

mortality ratio was also observed in the post-trial period (table 3), when the Edmonston-Zagreb high-titer vaccine was given routinely.

Given the consistency of findings on increased mortality among female recipients of high-titer vaccine, an international expert panel has recommended that routine use of high-titer measles vaccination be discontinued (5), although it has not been documented that high-titer vaccines are harmful compared with unvaccinated controls. The present study suggests that a large part of the observed differences in mortality is due to the improved survival of girls after the Schwarz standard vaccine compared with that of all other groups.

There is no known biologic explanation for these findings, because the possibility that vaccines have effects beyond the protection against specific diseases has rarely been studied. The dose of vaccine virus may be important in producing divergent sex ratios, since differences in female mortality were not found in the previous trials in Guinea-Bissau and The Gambia using medium-titer Edmonston-Zagreb vaccine (<50,000 plaque-forming units) (19, 20). It is possible that the interaction between dose and maternal antibody levels at the time of vaccination is important for the unexpected ratios, because girls were found to have lower antibody levels at 10 months of age than boys (authors' unpublished observations). During the trial period during which systematic anthropometric data were collected, height, weight, and arm-circumference measurements indicated that girls were generally better nourished when vaccinated at 10 months of age than were boys, and this may have conferred a survival advantage for them. In addition, it is also possible that the Schwarz standard vaccine had a selectively beneficial impact on girls.

Further studies are needed to define the biologic basis of these observations. Sex differences will have to be taken into consideration in future studies of measles vaccination (5).

ACKNOWLEDGMENTS

Financial support was from the Task Force for Child Survival and Development, Atlanta, Georgia; Expanded Programme on Immunization, World Health Organization, Geneva; Science and Technology for Development Programme of the European Community; and UR Population et Santé, ORSTOM, Dakar, Senegal.

The authors are grateful to Dr. Michel Garenne and Dr. Odile Leroy who initiated the study, to Dr. Anouch Chahnazarian and Dr. Valérie Delaunay who were responsible for the demographic registration system during the last part of the present study, and to Dr. Brian Greenwood, Professor Peter Smith, and Dr. Lauri Markowitz for valuable comments on a previous version of this paper.

REFERENCES

1. Expanded Programme on Immunization. Safety and efficacy of high titre measles vaccine at 6 months of age. *Wkly Epidemiol Rec* 1991; 66:249-51.
2. Aaby P, Knudsen K, Whittle H, et al. Long-term survival after Edmonston-Zagreb measles vaccination in Guinea-Bissau: increased female mortality rate. *J Pediatr* 1993;122:904-8.
3. Aaby P, Samb B, Simondon F, et al. Child mortality after high-titre measles vaccines in Senegal: the complete data set. (Letter). *Lancet* 1991;338:1518.
4. Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group. Part I. (In French). *Wkly Epidemiol Rec* 1990;65:5-11.
5. Expanded Programme on Immunization. Safety of high titre measles vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1992;67:357-61.
6. Garenne M, Maire B, Fontaine O, et al. Risques de décès associés à différents états nutritionnels chez l'enfant d'âge préscolaire. (In French). Dakar: ORSTOM, 1987.
7. Garenne M, Aaby P. Pattern of exposure and measles mortality in Senegal. *J Infect Dis* 1990;161:1088-94.
8. Samb B, Aaby P, Whittle H, et al. Protective efficacy of high-titre measles vaccines administered from the age of five months in rural Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* (in press).
9. Garenne M, Fontaine O. Assessing probable causes of deaths using a standardized questionnaire. A study in rural Senegal. In: *Proceedings of the IUSSP-seminar on morbidity and mortality*, Sienna, 7-10 July, 1986.
10. Snow RW, Armstrong JRM, Forster D, et al. Childhood deaths in Africa: uses and limitations of verbal autopsies. *Lancet* 1992;340:351-5.
11. Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Boston: Little, Brown and Company, 1986.

12. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc (B)* 1972;34:187-220.
13. Aaby P. Determinants of measles mortality: host or transmission factors? In: de la Maza LM, Peterson EM, eds. *Medical virology*. Vol 10. New York: Plenum Press, 1991:83-116.
14. Clemens JD, Stanton BF, Chakraborty J, et al. Measles vaccination and childhood mortality in rural Bangladesh. *Am J Epidemiol* 1988;128:1330-9.
15. Koenig MA. Mortality reductions from measles and tetanus immunization: a review of the evidence. In: Hill K, ed. *Child health priorities for the 1990s*. Baltimore: Johns Hopkins Institute for International Programs, 1992.
16. Garenne M. Variations in the age pattern of infant and child mortality with special reference to a case study in Ngayokheme (rural Senegal). (PhD dissertation). Philadelphia: University of Pennsylvania, 1982.
17. Aaby P. The impact of cross-sex transmission on measles mortality in rural Senegal. *Lancet* 1992;340:388-91.
18. Fargues P, Nassour O. Douze ans de mortalité urbaine au Sahel. (In French). Paris: Presses Universitaires de France, 1988.
19. Aaby P, Jensen TG, Hansen HL, et al. Trial of high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in Guinea-Bissau: protective efficacy. *Lancet* 1988;2:809-11.
20. Whittle HC, Campbell H, Rahman S, et al. Antibody persistence in Gambian children after high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine. *Lancet* 1990;336:1046-8.

Appendix

APPENDIX TABLE 1. Causes of death between 9 months and 5 years of age among unvaccinated and Schwarz standard-vaccinated children (Schwarz) according to sex, for children born between 1985 and 1991: Niakhar, Senegal, February 1992 follow-up

| Cause of death | Females | | | | Males | | | |
|---------------------------|--------------|----|---------|----|--------------|----|---------|----|
| | Unvaccinated | | Schwarz | | Unvaccinated | | Schwarz | |
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| Diarrhea | 34 | 25 | 21 | 27 | 41 | 28 | 41 | 33 |
| Whooping cough | 4 | 3 | 1 | 1 | | | | |
| Meningitis, serotyped | 2 | 1 | 3 | 4 | 3 | 2 | 6 | 5 |
| Measles | 3 | 2 | | | 4 | 3 | | |
| Malaria | 24 | 18 | 13 | 17 | 22 | 15 | 21 | 17 |
| Malnutrition | 19 | 14 | 18 | 23 | 22 | 15 | 18 | 14 |
| Pneumonia | 17 | 12 | 4 | 5 | 15 | 10 | 9 | 7 |
| Congenital | | | | | 3 | 2 | 1 | 1 |
| Other specific | 3 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 4 | 3 |
| Accidents | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Undefined, no information | 30 | 22 | 14 | 18 | 34 | 23 | 25 | 20 |
| Total | 137 | | 77 | | 147 | | 126 | |



Annexe 34 :

Lankinen KS, Bergström S, Mäkelä PII and Pellomaa M. eds.
Health and disease in developing countries. London: The Macmillan Press Limited, 1994:xxx-xyy.

9 MEASLES AND ITS CONTROL - dogmas and new perspectives

ter Aaby, M.Sc. (Anthropology)
sters SerumInstitut, Epidemiology
search Unit
tillerivej 5, DK-2300 Copenhagen S,
enmark

Badara Samb, M.D.
ORSTOM
BP 1386, Dakar,
Senegal

INTRODUCTION

WHO estimated in 1987 that measles kills 2 million children annually, making it the major killer among vaccine preventable diseases. The estimate has declined in recent years to 0.9 million (1991) due to the improved immunization coverage in developing countries (DCs). Though the accuracy of these estimates can be discussed (see below), it is clear that measles poses a major public health problem in DCs. Since the long-term effects of measles have not been included in the above estimates, measles is likely to present a larger problem than usually understood. Measles has often been considered 'the simplest of all infectious diseases' (Maxcy). It is probably the most 'visible' infection due to a consistent clinical picture and the fact that virtually everyone contracted it before vaccination was introduced in the early 1960s. However, 'simple' does not imply that measles is well-understood. Several recent studies have succeeded in disproving common beliefs about measles. Measles in DCs had hardly been studied before the 1960s.¹ There are few community studies of this important infection. This chapter presents some divergent interpretations of existing data on measles. In order to improve control of measles, much further research is needed.

SEVERE MEASLES

Clinical and immunological features

The following account focuses on measles mortality, which in epidemiological studies means any death occurring within one month of the rash. The common complication leading to death is pneumonia. In one South African study of 21 children who died of pneumonia, one quarter had active measles virus pneumonia, half had adenovirus or herpes simplex pneumonia and one quarter had bacterial bronchopneumonia due to *Klebsiella*, *Staphylococcus*, or *Pseudomonas*.² In some areas, diarrhoea has been found to be a major complication of measles. *Salmonella* has been associated with particularly severe diarrhoea following measles.

Giant cell pneumonia without a rash has been reported in children with kwashiorkor dying of measles, similar to what happens in leukaemic children. Malnourished children with severe measles excrete giant cells for up to four weeks. This would suggest that they excrete more virus and are infectious for a longer period than children with measles in industrialised countries.¹

Immunological studies indicate that severe measles measured in terms of death or pneumonia is associated with a low lymphocyte count ($\leq 2,000$ cells/ml), raised complement





2 HEALTH AND DISEASE IN DEVELOPING COUNTRIES

Table 49.1. Measles case fatality ratios (CFR) in prospective community studies.⁹

| Country | Immunization* | CFR (number of measles cases) | |
|----------------------------|---------------|-------------------------------|------------|
| | | 0-4 years | All ages |
| Africa - Rural | | | |
| Guinea-Bissau | NI | 34 % (101) | 24 % (162) |
| Gambia | NI | 22 % (259) | |
| Senegal | NI | 20 % (44) | 13 % (68) |
| Senegal | NI | 18 % (537) | |
| Kenya | I (20%) | 8 % (331) | 6 % (424) |
| Nigeria | NI | 7 % (222) | |
| Africa - Urban | | | |
| Guinea-Bissau | NI | 21 % (356) | 17 % (459) |
| Guinea-Bissau | I | 15 % (124) | 14 % (161) |
| Zaire | I | 6 % (1069) | |
| Other areas - Rural | | | |
| Guatemala | NI | 5 % (292) | 4 % (449) |
| Guatemala | NI | 4 % (231) | 3 % (276) |
| India | NI | 3 % (72) | 1 % (181) |
| Bangladesh | NI | 4 % (510) | 4 % (896) |
| Bangladesh | NI | 2 % (3458) | |
| Other areas - Urban | | | |
| India | NI | 0 % (318) | |

* NI=no immunization; I=immunization programme (% coverage)

component C3, low antibody response and depletion of T helper and T suppressor cells.³

Though emphasis is on mortality as the expression of severe measles, measles virus may have many other severe consequences. In one study from Nigeria, 25 per cent of the children lost ten per cent or more of their weight during measles.¹ Measles often precipitates kwashiorkor. It may lead to cancrum oris (Chapter *) and is one of the major causes of deafness (Chapter *). Most important is the fact that measles often precipitates blindness (Chapter *).⁴ Several studies from Africa have shown that more than 50 per cent of childhood blindness is related to measles infection. The mechanisms are still under discussion, but one study from Tanzania found that measles-precipitated blindness was associated with vitamin A deficiency (50 per cent), herpes simplex infection (21 per cent) or use of traditional eye medicine (17 per cent).⁴ It is not clear whether vitamin A deficiency was a pre-existing condition or a result of the acute infection.

Popular beliefs

In most cultures measles has a specific name and is often a feared disease. In studies from West Africa, a good correspondence has been found between parental diagnosis and clinical or immunological findings. There may be some underdiagnosis of measles cases. However, a positive parental diagnosis is nearly always correct.

The popular understanding of measles is usually centred around the rash. In some societies, the rash is believed to be the menstrual blood retained during pregnancy which comes out.¹ It is a common belief in all continents that if the rash stays inside the body and does not come out the disease will be more severe. In a sense this is a correct observation since the prodromal period is prolonged in severe cases and in very severe epidemics, a large proportion of the deaths have occurred before the appearance of the rash.^{5,6} Given this emphasis on the rash, therapeutic practices are often geared to get the rash out, e.g. by rub-





bing the skin with palm oil or kerosene. In West Africa, attempts are made to maintain the temperature since it is believed that cooling will keep the rash inside the body. Thus, the child may be bedded in hot sand, covered with blankets and not washed or given cold water to drink since this could cool the body, all practices that are likely to aggravate dehydration.

Though some believe that measles can be caught several times, there is often a close correspondence with Western medical understanding; everybody has to get measles but only once in a lifetime and it is more severe if caught as an adult. However, in contrast to the scientific understanding that measles infection in vaccinated children is due to vaccine failure, African mothers often believe that vaccinated children get milder measles infection.⁷

ESTIMATING MEASLES MORTALITY

The WHO estimate (1987) of two million measles deaths annually was based on the assumption that of the 83.3 million children in DCs surviving annually to the age of one year, only 24 per cent were protected by vaccina-

tion. The remaining children all get measles and the case fatality rate (CFR) of these children is 3.2 per cent on the average. The CFR has been assessed to be three to four per cent throughout Africa and Asia, and two per cent in the major countries of South America.⁸ It is very difficult to assess the CFR in many of these areas due to lack of reliable registration. The available data of CFRs in longitudinal community studies are summarized in Table 1.⁹ With few exceptions, the CFRs in these studies exceed the WHO estimate. For West and Central Africa, mortality in the community may well be two to three times higher than the estimated three per cent. During recent years, immunization coverage has increased, and by 1991 the estimated number of deaths from measles had decreased to 0.9 million children.

INTERPRETATIONS OF SEVERE MEASLES

An adequate understanding of the epidemiology of measles should be able to account for the major variations in measles mortality as outlined in Table 2. Measles virus is consid-

Table 49.2. Contrasts in measles case fatality rates.

| Relative contrasts in measles case fatality rates (CFR) | |
|--|-----------------------------|
| High CFR | Low CFR |
| Africa | Asia, Latin America |
| West Africa | East Africa |
| Rural areas | Urban areas |
| Virgin soil epidemics | Endemic situation |
| Europe 1900 | Europe 1940 |
| Extended/polygynous families | Monogamous families |
| High birth rate/many siblings | Low birth rate/few siblings |
| Short spacing | Long spacing |
| Twins | Singletons |
| Multi-family dwellings | Single family housing |
| Small apartments(few rooms) | Many rooms |
| Institutions (refugee camps, military camps, orphanages) | |
| Genetic (HLA-Aw32) | |
| Chronic conditions: TB, Leukaemia, kwashiorkor | |
| Infants, adults | Children |
| Males | Females |
| Female closed societies: | |
| Females | Males |
| Unimmunized | Immunized |
| | Immunoglobulin prophylaxis |
| | Treated with Vitamin A |





4 HEALTH AND DISEASE IN DEVELOPING COUNTRIES

Table 3. State of nutrition and severity of measles in community studies (w/h = weight-for-height; w/a = weight-for-age; muac = mid upper arm circumference).

| Country | Age | Index | Nutritional status(% standard) | | Type of control |
|---------------|-------|--------|--|-------------|-----------------|
| | | | Fatal cases(N) | Controls(N) | |
| Bangladesh | 0-9 y | w/h | 86 % (33) | 88 % (33) | No M |
| | 0-2 y | w/h | 93 % (4) | 86 % (148) | M Sur |
| | 3-9 y | w/h | 85 % (5) | 88 % (170) | M Sur |
| Guinea-Bissau | 0-4 y | w/a | 87 % (17) | 90 % (27) | M Sur |
| | 0-5 y | w/a | 92 % (60) | 92 % (1188) | All Ch |
| | | h/a | 97 % (60) | 97 % (1172) | All Ch |
| | | w/h | 97 % (60) | 98 % (1167) | All Ch |
| | 0-1 y | w/a | 88 % (10) | 89 % (36) | M Sur |
| Kenya | | muac | 84 % (31) | 86 % (36) | M Sur |
| Zaire | 0-4 y | w/a | 12 % (6/51) | <3rd; 53% | <50th centile |
| | | w/h | 6 % (3/50) | <3rd; 56% | <50th centile |
| | | muac/a | 12 % (6/51) | <3rd; 55% | <50th centile |
| Gambia | | w/a | 29 % (2/7) of fatal cases were malnourished. More than 29% malnourished among controls | | |
| Gambia | 0-2 y | w/a | State of nutrition did not affect severity | | |
| Nigeria | | w/a | No relation between malnutrition and severe measles | | |
| India | 0-2 y | w/a | Among malnourished children, 29 % had severe measles and 29 % lost weight; among children of normal nutrition 33 % had severe disease and 56 % lost weight | | |
| India | 0-4 y | w/a | Severely malnourished children (<60% of w/a) had the same rate of complications and the same immunological responses | | |
| Philippines | | | Well-nourished and undernourished had similar course and outcome of their illness | | |

ered to be stable, and differences in its virulence are therefore unlikely to play a major role in the pathogenesis of severe measles.¹ Instead, most explanations have emphasized host and care factors, particularly malnutrition, age at infection, type of complications and availability of medical care.^{1,17}

Host and care factors

Malnutrition. Only one community study, from Bangladesh, has documented higher mortality among malnourished children. In this study, 2019 children aged 12-23 months were followed for two years. During this pe-

riod, children with a weight-for-age (w/a) of less than 65 per cent of standard had a mortality risk of 1.5 per cent compared with 0.6 per cent for the children with a w/a of more than 65 per cent.¹⁸ However, this comparison may be partly confounded because it is based on deaths in relation to the total population rather than in relation to the number of children catching infection. Since children from large families have lower w/a and a higher risk of contracting measles, part of the reason for the higher risk of dying of measles among children under the w/a percentage of 65 may be a higher incidence of measles. Furthermore, in this community, females had lower w/a



Table 49.4. Case fatality ration (CFR) in measles infection according to age and type of exposure. Bandim, Guinea-Bissau, 1979.

| Age (months) | Case fatality ratio (%) (deaths/no. ill) | | |
|--------------|--|----------------------------|-----------------|
| | Isolated cases | Houses with multiple cases | |
| | | Index cases | Secondary cases |
| 0-5 | 0 % (0/1) | | 24 % (4/17) |
| 6-11 | 14 % (1/7) | 0 % (0/15) | 42 % (11/26) |
| 12-23 | 11 % (2/19) | 21 % (3/14) | 33 % (14/43) |
| 24-35 | 0 % (0/10) | 14 % (2/14) | 38 % (14/37) |
| 36-59 | 0 % (0/10) | 5 % (2/38) | 13 % (5/39) |
| 60+ | 33 % (1/3) | 6 % (2/36) | 0 % (0/50) |
| Total | 8 % (4/50) | 8 % (9/117) | 23 % (48/212) |

and a higher CFR in measles. Overrepresentation of females in the < 65 per cent group could also partly explain the higher mortality.

Hence, there seems to be no evidence (Table 3) that malnutrition is a major determinant of measles mortality. Even though future studies may find some association between nutritional state and measles mortality, it could explain only a small part of the variation in mortality. For example, children in West Africa have a better nutritional status than children in Bangladesh or India but the mortality is much higher in West Africa (Table 1). In Guinea-Bissau, weight-for-height (w/h) of children under three years of age was 99 per cent of standard and the CFR was 25 per cent. In Bangladesh, w/h was only 87 per cent, but the CFR was no more than three per cent.⁹

Vitamin A deficiency has been suggested as a major determinant, but no community study has examined whether the pre-morbid vitamin A status had an effect on the outcome. This is possible, but West Africa, where CFR is highest, is not known to be the most deficient area in vitamin A. The observation that survival was increased among patients who received vitamin A treatment may reflect the fact that severe measles had depleted vitamin A stores rather than indicating that vitamin A deficiency was the cause of the severe disease.¹⁶

Age at infection. Since the CFR is usually highest among the youngest children, it has been suggested that measles mortality should be particularly high where many children contract measles at an early age.^{10,17} From this perspective, it has been predicted that measles mortality would be lower in rural areas, where age at infection is higher, than in ur-

ban areas. However, there is good evidence that the CFR is higher in rural than in urban areas.⁹

It has also been suggested that the decline in measles mortality in the industrialised world at the beginning of this century is related to an increase in the age at infection. There is, however, no data to show that the age at infection did in fact go up when fertility rates decreased, although children in small families supposedly get infected at a later age.¹⁰ In contrary, it is known that the age at infection fell from 5.5 to 4.4 years between 1944 and 1968.

In Guinea-Bissau, CFR fell as the nutritional state deteriorated and the mean age at infection decreased.¹⁹ Differences in age of infection explain only a small part of the variation in mortality across different societies. The major differences are due to different age-specific CFRs.¹

Type and severity of complications. Differences in the incidence of potential complicating infections and pre-existing diseases (tuberculosis, kwashiorkor etc.) may account for some of the variation in severity of measles. For example, intercurrent malaria has been suggested to be the major cause of the high mortality in Africa. Furthermore, also the severity of the underlying measles infection could influence the risk of complications. For example, in Guinea-Bissau, secondary cases had more pneumonia and diarrhoea.

Availability of medical care. It is usually assumed that mortality is lower where medical assistance is available.¹⁷ Convalescence serum and later immunoglobulin (IG) undoubtedly helped reduce measles mortality in the industrialised countries, because it provided protection for the most important risk group:



6 HEALTH AND DISEASE IN DEVELOPING COUNTRIES

Table 49.5. Case fatality ratio (CFR) in houses with two cases of measles. According to sex constellation.

| Age group | CFR in houses with two cases(deaths/cases) | |
|---------------|--|----------------|
| | MF pairs | MM or FF pairs |
| Guinea-Bissau | | |
| 6-35 mos | 13 % (5/39) | 38 % (14/37) |
| 36-59 mos | 6 % (1/17) | 8 % (2/24) |
| Total | 11 % (6/56) | 26 % (16/61) |
| Senegal | | |
| 4-41 | 8 % (7/84) | 12 % (17/137) |
| 42-65 | 0 % (0/54) | 4 % (2/45) |
| Total | 5 % (7/138) | 10 % (19/182) |

young children exposed at home to a sibling with measles. In virgin-soil outbreaks, mortality has also been lower among individuals who received IG. However, IG has only rarely, if ever, been used in measles control in DCs. - For the usual symptomatic treatment there are no good community studies which have analyzed whether the type of medical care available has an impact on mortality or not.

Transmission factors

In contrast to the emphasis on host factors in the pathogenesis of severe measles, recent studies from Africa have emphasized that variation in transmission may influence the severity of infection.⁹ Children contracting infection from someone outside the home, the so-called index cases, have a much lower CFR, comparable to the mortality of children in houses with only a single case (Table 4). These tendencies have been found in several studies from Senegal, The Gambia, Guinea-Bissau, Kenya, Bangladesh, England, Germany and Denmark.⁹

Intensive exposure and dose of infection. Confounding factors cannot explain why secondary cases have higher mortality than index cases.⁹ Since secondary cases are more intensively exposed within the house than index cases, it may be the intensity of exposure which determines severity of infection. Secondary cases presumably absorb a higher dose of measles virus and may also be more likely to contract complicating infection than the index case. The possibility that dose of measles virus is important for outcome of infection has rarely been considered, although, in experimental animal studies, it is well known that a high dose leads to a short peri-

od of incubation and a high CFR. Human studies seem to indicate an association between short period of incubation, long prodromes and more severe course of infection.^{5,6} **Cross-sex transmission.** Surprisingly, studies from Guinea-Bissau and Senegal have found that secondary cases have a higher mortality when infected by someone of the opposite sex instead of their own sex.²⁰ As a consequence, mortality was higher in houses where a boy and a girl had measles together compared with houses with two boys or two girls (Table 5). There is no apparent sociological reason why cross-sex transmission should lead to more severe infection.

Variation in exposure and mortality

If exposure is a major determinant of mortality, it is expected that the proportion of secondary cases is high where CFR is high. That is indeed what has been found so far (Table 6). For example, there is an enormous difference in the risk of intensive exposure between the two countries which we compared before; in Guinea-Bissau 61 per cent of the children under three years of age were secondary cases and the CFR was 25 per cent, in Bangladesh 14 per cent of the children of the same age group were secondary cases and the CFR was only three per cent.

The emphasis on exposure as a risk factor in severe measles suggests that socio-economic and cultural conditions leading to the concentration of many susceptible children are major determinants of the risk of high mortality. Hence, institutions like polygyny, extended families, high birth rate and multi-family dwellings would increase the risk of intensive exposure and mortality.⁹





Table 49.6. Frequency of secondary cases and case fatality ratio (CFR) in measles community studies.

| Country | Age years | Rate of secondary cases (N) | CFR (N) |
|----------------|-----------|-----------------------------|------------|
| Guinea-Bissau | 0-2 | 61 % (203) | 25 % (203) |
| Senegal | 0-2 | 56 % (171) | 20 % (171) |
| England (1885) | 0-2 | 46 % (90) | 14 % (100) |
| Guinea-Bissau | 0-2 | 45 % (77) | 14 % (77) |
| Guatemala | 0-4 | 38 % (260) | 5 % (292) |
| Kenya | 0-2 | 22 % (999) | 6 % (592) |
| Bangladesh | 0-4 | 20 % (3181) | 2 % (3458) |
| USA | 0-4 | 14 % (71) | 10 % (30) |
| Bangladesh | 0-2 | 14 % (156) | 3 % (156) |
| Gambia | 0-2 | 8 % (13) | 0 % (13) |

Geographical variation. There is no doubt that West Africa has the world's highest CFR in measles. This is related to the fact that West Africa has the highest proportion of polygynous families and the largest compounds and households.⁹

The rural-urban difference in mortality is also influenced by the pattern of measles transmission. In urban areas, where measles is endemic, siblings in a household will tend to be infected at a young age and not in the same year. Therefore, the risk of becoming a secondary case is relatively small. Conversely, in rural areas, where there is a long interval between epidemics, siblings are likely to become infected at the same time. The mean age at infection will be higher than in urban areas. Thus, children in rural areas have a higher risk of becoming exposed at home as a secondary case. This should increase the mortality of rural children relative to urban ones. This pattern has been documented in Guinea-Bissau,

where the same ethnic group has been studied both in an urban and a rural environment.¹⁹ Age. Other aspects of the epidemiology of severe measles may also be related to the risk of intensive exposure. Virtually all studies have shown that measles is most severe for the youngest children under one year of age. Usually, severity increases again for teenagers and young adults, supporting the popular belief that childhood infections are more severe for adults. This U-shaped curve (Table 7) corresponds not to a biological model but to a social reality. Infections are transmitted between families in the age group with a high concentration of susceptible individuals. This age may vary according to social patterns of contact, e.g. age at schooling or the frequency of kindergartens. Most children infected at the age of inter-family transmission will be index cases infected outside the house. Children infected before or after that age have a much higher risk of being infected by a sibling who

Table 49.7. Case fatality ratio (CFR) by age group.

| England(1963)* | | Guinea-Bissau(1979-83)** | |
|----------------|------------------|--------------------------|-------------|
| Age (years) | CFR (N) | Age (years) | CFR (N) |
| 0 | 1.11 % (21 570) | 0 | 46.7 % (15) |
| 1 | 0.54 % (62 942) | 1 | 52.4 % (21) |
| 2-4 | 0.13 % (266 984) | 2 | 26.9 % (26) |
| | | 3 | 40.0 % (20) |
| | | 4 | 5.3 % (19) |
| 5-9 | 0.07 % (294 555) | 5-9 | 4.5 % (44) |
| 10-14 | 0.44 % (18 059) | 10- | 11.8 % (17) |
| 15- | 1.75 % (6 272) | | |

* Notifications

** Community study in rural area.





9 HEALTH AND DISEASE IN DEVELOPING COUNTRIES

Table 49.8. Mortality during nine months of follow-up for measles patients and community controls in the Gambia.²¹

| Age at infection | Mortality of measles cases | | Mortality of controls |
|------------------|----------------------------|------------------|-----------------------|
| | Acute | 1-9 months later | 0-9 months later |
| 3-11 mos | 18 % (2/11) | 56 % (5/9) | 3 % (3/94) |
| 1-2 yrs | 9 % (3/35) | 13 % (4/32) | 2 % (3/190) |
| 3-4 yrs | 6 % (2/31) | 7 % (2/29) | 1 % (1/182) |
| 5-6 yrs | 0 % (0/36) | 6 % (2/36) | 1 % (2/188) |

has brought the disease home. Since the secondary cases are more severe, part of the explanation for the higher CFR among the youngest children and young adults lies in their higher risk of having been intensively exposed.

Sex. Sex-related difference in severity could likewise be the result of variation in the risk of intensive exposure. Several studies from developed countries have indicated that girls contract infection at a younger age than boys. Apparently, they contract infection more easily outside the home. Therefore, boys should have a greater risk of being exposed at home, and this may explain some of their excess mortality in industrialised countries. However, in cultures where girls are more confined to the home and boys attend school more frequently, girls may have a higher risk of being infected as a secondary case at home. In the one study from Senegal where this hypothesis has been examined, excess mortality among girls could indeed be explained on this basis.²⁰

Decline in mortality. At the turn of the century, when measles mortality was high, the proportion of secondary cases in industrialised countries was very high (Table 6). The risk of intensive exposure within the family has been greatly reduced due to diminished family size, urbanization and public child care. In Guinea-Bissau, measles mortality fell simultaneously with a fall in the frequency of secondary cases.¹⁹ However, this cannot explain the whole change in mortality, because there are still secondary cases in the industrialised world and there is virtually no mortality any longer. Though *improved medical treatment* may have played some role, it is likely that positive feedback in disease transmission has been important. Studies from Denmark and Kenya have

shown that the severity of secondary cases depends on the severity of the index case. When the proportion of secondary cases is reduced in a community, more and more of the index cases will be mild due to infection from mild index cases rather than severe secondary cases. The implication is that secondary cases also become milder and that the general severity of measles in the community is gradually reduced.

Delayed impact of measles

Acute measles mortality is counted as death within one month of a measles rash. Though it is well recognized that measles may give rise to prolonged complications, such as diarrhoea and respiratory problems, until recently there have been no studies of the long-term impact of measles infection. Within the last years, however, it has become clear that measles may have a profound effect on morbidity and mortality, also after the acute infection.^{8,21}

Delayed mortality after measles infection. The five studies available from West Africa all suggest that delayed mortality is at least two to three times higher among previous measles cases than among controls.⁸ One of these studies from Gambia is summarized in Table 8.²¹ After acute infection and during the nine months of follow-up, mortality among the previous measles cases was nine times higher than among community controls. These results could be confounded by background factors distinguishing cases from controls. However, the difference in mortality seems so large that confounding is unlikely to be the whole explanation.





Studies to date suggest that the risk is particularly high for children who have had measles prior to one year of age. Most studies have emphasized the period of one to six months after infection as the critical one. Intensity of exposure has also been found to be important for the long-term consequences. Hence, index cases have lower post-measles mortality than do secondary cases.

There is some indication in studies from Guinea-Bissau and Senegal that excess mortality may not be very high if comparison is made with non-immunized controls rather than immunized controls. Hence, part of the excess mortality after measles infection may in fact be due to a non-specific beneficial effect of measles immunization among the controls selected for comparison.

Early exposure to measles. Several studies from Guinea-Bissau have shown that children who live in houses where measles occurred during the first six months of their life had a mortality three to four times higher than community controls between three months and five years of age.²² The difference in mortality could not be explained as a result of confounding factors. Diarrhoea deaths were particularly common among the exposed children. Excess mortality was found among both the 20 per cent who had a history of measles and among those who did not. It is, however, possible that some of the children without a history of measles had, in fact, subclinical measles and that this infection could explain some excess mortality.

The delayed, fatal form of measles known as subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) occurs mostly among children who have had measles early in life.

Exposure during pregnancy. Measles during pregnancy has been a rare event in the industrialised countries in the last decades. However, at the turn of the century it was a

dreaded condition for both the mother and the fetus. Studies from virgin-soil epidemics have shown that pregnant women with measles have a higher mortality than non-pregnant women. In Greenland, mortality was 4.8 per cent (4/83) among pregnant but only 0.6 per cent (4/641) among other women aged 15–34 years.⁶ Studies from Guinea-Bissau suggest that exposure during pregnancy may be dangerous even when the mother does not develop clinical measles. Children of a mother who lived in a house with a case of measles had four times the risk of being stillborn or dying within the first week of life (Table 9).

Conclusion. So far there are very few studies of the delayed impact of measles. There may therefore be doubts about the magnitude of the problem, and there are no explanations for the mechanisms leading to delayed mortality. However, this area of study is potentially very important because it may ultimately demonstrate that measles virus has a much higher impact than commonly assumed.

Immunity

Measles immunity is usually considered an either-or phenomenon. However, observations from DCs suggest that in some situations, immunity is only relative.

Maternal immunity. Children of immune mothers are usually assumed to be protected by maternal antibodies, at least to the age of six months. However, in DCs cases of measles are seen in children down to the age of two to three months without the mother necessarily having measles concurrently. When children younger than six months have measles, it almost always follows intensive exposure at home (or at a hospital). Antibody studies also indicate that many children under six months develop subclinical infection when exposed to a sibling with measles.

Table 49.9. Perinatal mortality among children of mothers exposed to measles during pregnancy, Bandim, Guinea-Bissau, 1979. OR = Odds ratio (95 % confidence interval).

| Type of mortality | Perinatal mortality risk (deaths/at risk) | | |
|-------------------|---|----------------|----------------|
| | Exposed | Controls | OR (95% CI) |
| Stillbirths | 6.5 % (7/107) | 1.4 % (5/346) | 4.8 (1.7-13.8) |
| Died 1st week | 9.0 % (9/100) | 2.6 % (9/341) | 3.6 (2.3-5.6) |
| Perinatal | 15.0 % (16/107) | 4.0 % (14/346) | 4.2 (2.1-8.5) |





10 HEALTH AND DISEASE IN DEVELOPING COUNTRIES

Vaccine-induced immunity. It has been commonly assumed that measles vaccine would produce a protective and lifelong immunity similar to natural infection. The large number of cases of measles in vaccinated children observed in DCs have therefore been explained as vaccine failures, i.e. children who did not seroconvert due to improper storage or handling of the vaccine or because of interference from maternal antibodies. This explanation contrasts with popular perceptions in many parts of Africa that vaccinated children have a milder form of infection. Epidemiological studies have shown that mothers are correct. Vaccinated children who develop measles have lower mortality.⁷ Vaccinated children are more likely to be secondary cases, which suggests that they contracted measles only because of the intensity of exposure. This would indicate that some of the children have indeed had partial immunity from vaccination. There are also a few reports of children who seroconverted after vaccination and subsequently developed clinical measles.

The relative importance of different causes of vaccine failure are likely to vary in different regions. It is important to detect these causes in measles control programmes. In most regions, vaccine failure may be due to breakdown of the cold chain and interference from maternal antibodies. However, it is important to recognize that partial immunity exists, since this has implications for the current vaccination strategy (see below).

Immunization strategies

Measles vaccination and mortality. Since measles is believed to kill mostly malnourished children, it has sometimes been suggested that measles immunization may have a limited impact on survival. It is thought that children saved from dying of measles will die of other infections instead. By this reasoning, nutrition and nutritional education is considered more important than immunization. Since intensity of exposure is the major determinant of severe measles, it may not be the particularly weak children who die. Neither would they be more likely to die of other infections if surviving measles. Immunization against measles should therefore have strong impact on mortality.

A study from Zaire is often quoted as having shown that immunization had little impact on mortality.²³ In fact, the study found

that in the critical period for child mortality, between 7–35 months of age, vaccinated children had a mortality of 3.8 per cent, i.e. 45–60 per cent lower than the three unvaccinated control groups (7.0–9.5 per cent). In spite of large variations in social settings and organizations, other studies of the impact of measles immunization have found very similar trends. The available studies from West Africa, Zaire, Bangladesh and Haiti suggest a reduction in child mortality after the age of vaccination of at least 30 per cent, and eight of the 12 studies found a reduction of 45–50 per cent or more. The beneficial impact of measles vaccination has been found both in urban and rural areas and in countries with both high and low overall child mortality.

All studies suggest that the reduction in mortality is larger than would be expected from a reduction in the number of acute measles deaths. One possible explanation is in the delayed excess mortality of children with measles. This effect is likely to be preventable by vaccination as well. Thus, there is no support for the view that measles infection functions as a mechanism of natural selection, merely taking the weakest children likely to die anyway. However, the impact of measles immunization on mortality seems larger than what can be explained by the prevention of the acute and long-term consequences of measles.⁸

Herd immunity effect of vaccination. Apart from the direct effect of vaccination in protecting some children from catching measles, vaccination also has an indirect effect. When some individuals are vaccinated in a community, there are fewer families where several children get measles simultaneously. As a consequence, the risk of intensive exposure is reduced. The implication is that vaccination also reduces mortality among unvaccinated children who catch measles.¹⁹

Measles immunization policy in developing countries

The EPI (Expanded Programme on Immunization) of WHO recommends immunization with a *single dose of Schwarz attenuated live measles vaccine at the age of nine months in DCs*. Due to maternal antibodies, not more than 80–90 per cent may seroconvert at this age. In the industrialised countries, measles vaccination is delayed to the age of 15 months or later in order to prevent interference from maternal antibodies. However, if immunization was





delayed that long in DCs, an unacceptably large proportion of the children would already have contracted measles before the age of vaccination. The nine month age limit is a compromise between the need to protect children early and the lower seroconversion rate at lower ages.

Studies from Kenya of measles incidence and seroconversion rate in different age groups predicted that vaccination at eight or nine months would yield the same number of prevented cases, whereas postponement of vaccination to ten months would imply that too many children had already had measles. Nine months was then selected because vaccination at eight months would mean more vaccine failures, presumably leading to popular lack of confidence in the vaccine. However, this line of reasoning is debatable. Very often mothers view mild measles as an advantage of the vaccine and not as a reason to lack confidence. If vaccinated children indeed have milder measles and early cases have strong delayed mortality, it might save more lives to vaccinate at seven or eight months instead of waiting to nine months of age.⁷

Alternative immunization strategies. With vaccination at nine months, as many as 10–20 per cent may not seroconvert, and as many as five to ten per cent of the children may get measles before this age. To find a strategy which could overcome these problems, experiments have been made with high-dose measles vaccine. The Edmonston-Zagreb (EZ) high-titre vaccine induces a good serological response and provides clinical protection even when given as early as four to five months. In 1989, WHO therefore recommended the use of EZ high-titre vaccine from the age of six months in areas with a high incidence before nine months. However, subsequent follow-up to the age of three years in studies in Guinea-Bissau, Senegal and Haiti has documented that girls who have received high-titre vaccines had significantly higher mortality than girls who had received the standard low dose Schwarz measles vaccine. There was no difference for the boys.²⁴ Hence, WHO has been obliged to change the recommendation back to one dose at nine months of age.²⁵

It is worth emphasizing that there is no simple explanation of the higher mortality among female recipients of high-titre vaccines. The difference in mortality had nothing to do with differences in protection against measles.²⁴ Since the high-titre vaccine was not associat-

ed with higher mortality in areas with low mortality or compared with control children who had not received the standard measles vaccine, it seems unlikely that the vaccine is dangerous in itself. Hence, the main problem may be that it does not entail the non-specific beneficial effect associated with standard Schwarz measles vaccine.

Given the failure of high-titre vaccination, researchers are looking for a new vaccine. At the present time (1993), it seems likely that this may be a genetically engineered vaccine based on the canarypox virus as carrier. However, if the failure of the high-titre strategy is really due to the standard vaccine having non-specific beneficial effect, a new vaccine may also end up showing increased mortality compared to the standard vaccine. It may therefore be advisable to consider the benefit of a *two-dose schedule* with Schwarz measles vaccine; the first probably at six months and the second at nine or 12 months of age. Non-randomized studies from both Guinea-Bissau and Senegal have shown much better survival for children who received standard Schwarz measles vaccine at four to eight months of age than for children immunized at nine to 11 months. *Without a vaccine which can be used at five to six months of age, it will be impossible to stop the transmission of measles.*

Transmission patterns and control of measles

Measles transmission depends on contact between infectious cases and susceptible individuals. *There are no infectious carriers or non-human reservoirs.* Measles is extremely infectious; when susceptible individuals are exposed at home, they nearly all catch the infection. In studies in DCs, the secondary attack rate, i.e. the proportion who develop infection after exposure at home, has been very high.

Endemic-epidemic tendencies. Theoretical studies have suggested that a population of 300 000 is needed for continuous transmission of measles. Hence, the infection is endemic only in larger cities. However, even in cities there are seasonal fluctuations and cycles in the incidence pattern, with more cases every second or third year. One important consequence of the endemic pattern is that children in urban areas are much more likely to contract infection early in life. However, since their older siblings have usually already had measles there is less risk that measles cases will occur in groups of two or more.





12 HEALTH AND DISEASE IN DEVELOPING COUNTRIES

In smaller towns and rural areas, the pattern will be epidemic with introductions from the outside. Most of the susceptibles will be infected at the same time, after which the disease disappears again. The interval between epidemics depends on both the size of the community and its degree of isolation. In small isolated communities there may be long intervals, up to 10–15 years. Housing traditions may also be important for the way epidemics proceed in rural areas. Where compounds are close together, the epidemic will sweep through the village, attacking most susceptibles. In dispersed villages, an introduction of measles may attack only a few compounds. Age and institutions of transmission. Inter-family transmission of measles occurs mainly in the age group where there is a high concentration of susceptible children. Individuals outside this age range will have a higher risk of being secondary cases infected at home.

The role of health care institutions needs to be particularly emphasized. Several community studies have shown that health centres and hospitals without isolation wards play a major role in the transmission of measles. In one urban community in Guinea-Bissau having a high vaccination coverage (> 80 per cent), half of the new introductions from outside the district were due to transmission at the hospital. It is also worth noting that children who catch measles at the hospital have much higher mortality compared with those hospitalised with measles.

Control measures

Improved vaccination coverage. Improving participation in vaccination programmes must have priority in measles control programmes. Lowering the age at vaccination is likely to increase the coverage. Most studies have shown that coverage for vaccines received before four to five months of age (DTP and polio) is much higher than for those given at nine months. Acceptance of the rule to vaccinate all children attending health centres, even when sick would help improve coverage significantly. **Prevention of intensive exposure.** Since secondary cases are a particular high risk group, intensive exposure at home should be prevented. Control of intensive exposure has not been attempted in DCs and the cost of immunoglobulin will be prohibitive in most places. However, if the index case is detected in the early phase of the rash, the effect of vaccinat-

ing susceptible contacts should be studied. Since the vaccine has a shorter period of incubation than the natural infection, it might be possible to prevent or attenuate some of the secondary cases.

Priorities in measles control. It seems likely that the source of outbreaks in rural areas is often introduced from the cities. Transmission in the rural areas would not be continued unless constant reintroduction from the cities took place. It may therefore be indicated to give priority to a high coverage in urban areas. There also seem to be good reasons to attempt containment of outbreaks in rural areas. In outbreak campaigns, the age limit for vaccination has often been set at two or five years of age. However, experience from many rural areas suggests that a large proportion of the cases occur among children who are more than five years old.

Countrywide control or eradication of measles. Measles is reported to have been absent from The Gambia in a two year period in the 1960s, shortly after major campaigns were carried out simultaneously with the smallpox eradication programme. No other DC has attempted worldwide eradication of measles. A high degree of control requires at least the following:

- 1) A new vaccination strategy which provides effective immunization at the age of five to six months. A two-dose schedule is probably necessary to prevent accumulation of susceptible non-seroconverters.
- 2) Systematic vaccination at all health institutions, including paediatric departments.
- 3) Some initiating vaccination campaigns to prevent outbreaks among susceptible older children who have accumulated due to isolation or previous vaccination activities.
- 4) Annual campaigns just prior to the local measles season.
- 5) Improved surveillance and containment vaccination when measles is introduced in a community.

CONCLUSION

Severe measles has usually been understood as a mechanism of natural selection which takes the weakest children. However, available data now suggest a quite different interpretation. Not only does measles kill many normal children in the acute phase of the infection, it may also weaken many children so that they become susceptible to delayed morbidity.





It seems likely that future studies of the effects of measles will show that it kills considerably more than two million children annually.

The importance of transmission factors suggests that disease specific interventions may be very important, in addition to improvements in nutrition and hygiene.²³ It is likely that measles control is one of the most important public health interventions in terms of reducing child mortality.^{1,8}

Future research

Much more research is needed to improve understanding and control of measles. Some of the major research questions include:

- 1) What are the pathogenic mechanisms of severe measles?
- 2) Why is measles infection connected with delayed morbidity and mortality?
- 3) How can intensive exposure be prevented?
- 4) Why does standard measles vaccine have non-specific beneficial effects?
- 5) Why was high-titre vaccine associated with higher mortality?
- 6) What is the basis of the sex specific effects of the disease and of the vaccines?
- 7) What is the best vaccine and vaccination strategy?
- 8) What happens to immunity when there is little reexposure to measles? Will immunity wane and make revaccination necessary?

References

1. Morley D. Paediatric priorities in the developing world. London: Butterworth, 1973.
2. Kaschula ROC, Druker J, Kipps A. Late morphologic consequences of measles: A lethal and debilitating lung disease among the poor. *Rev Infect Dis* 1983;5:395-404.
3. Kiepiela P, Coovadia HM, Coward P. T Helper cell defect related to severity in measles. *Scand J Dis* 1987;19:185-92.
4. Foster A, Sommer A. Corneal ulceration, measles, and childhood blindness in Tanzania. *Br J Ophthal* 1987;71:331-43.
5. Aaby P, Bukh J, Lisse IM, Smits AJ. Severe measles in Sunderland, 1885: A European-African comparison of causes of severe infection. *Int J Epidemiol* 1986;15:101-7.
6. Christensen PE, Schmidt H, Bang HO, Andersen V, Jordal B, Jensen O. An epidemic of measles in Southern Greenland, 1951. *Acta Med Scand* 1953;144:313-22,430-54.
7. Aaby P, Bukh J, Leerhøy J, Lisse IM, Mordhorst CH, Pedersen IR. Vaccinated children get milder measles infection: a community study from Guinea-Bissau. *J Infect Dis* 1986;154:858-63.
8. Aaby P, Clements J, Cohen N. Key issues in measles immunization research: A review of the literature. Geneva: WHO, 1987. (EPI/GAG/1987).
9. Aaby P. Malnutrition and overcrowding-exposure in severe measles infection. A review of community studies. *Rev Infect Dis* 1988;10:478-491.
10. Reves R. Declining fertility in England and Wales as a major cause of the twentieth century decline in mortality. The role of changing family size and age structure in infectious disease mortality in infancy. *Am J Epidemiol* 1985;122:112-26.
11. Picken RMF. The epidemiology of measles in rural and residential area. *Lancet* 1921;1:1349-53.
12. Babbott FL, Gordon JE. Modern measles. *Am J Med Sci* 1954;228:334-61.
13. Bhuiya A, Wojtyniak B, D'Souza S, Nahar L, Shaikh K. Measles case fatality among under-fives: a multivariate analysis of risk factors in a rural area of Bangladesh. *Soc Sci Med* 1987;24:439-43.
14. Koster FT, Curlin GC, Aziz KMA, Haque A. Synergistic impact of measles and diarrhoea on nutrition and mortality in Bangladesh. *Bull WHO* 1981;59:901-08.
15. Bhaskaram P, Madhusudhan J, Radhakrishna RV, Reddy V. Immune responses in malnourished children with measles. *J Trop Pediatr* 1986;32:123-6.
16. Barclay AJG, Foster A, Sommer A. Vitamin A supplements and mortality related to measles: a randomised clinical trial. *Br Med J* 1987;294:294-6.
17. Foster SO. Immunizable and respiratory diseases and child mortality. *Pop Dev Rev* 1984;10(suppl):119-40.
18. Chen LC, Chowdhury AKMA, Huffman SL. Anthropometric assessment of energy-protein malnutrition and subsequent risk of mortality among pre-school aged children. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:1836-45.
19. Aaby P, Bukh J, Lisse IM, da Silva CM. Measles mortality decline: Nutrition, age at infection or exposure? *Br Med J* 1988;296:1225-1228.
20. Aaby P. Influence of cross-sex transmission on measles mortality in rural Senegal. *Lancet* 1992;340:388-391.
21. Hull HF, Williams PJ, Oldfield F. Measles mortality and vaccine efficacy in rural West Africa. *Lancet* 1983;1:972-975.





14 HEALTH AND DISEASE IN DEVELOPING COUNTRIES

22. Aaby P, Bukh J, Kronborg D, Lisse IM, da Silva MC. Delayed excess mortality after exposure to measles during the first six months of life. *Am J Epidemiol* 1990;132:211-19.
23. The Kasongo Project Team. Influence of measles vaccination on survival pattern of 7-35-month-old children in Kasongo, Zaire. *Lancet* 1981;1:764-767.
24. Aaby P, Knudsen K, Whittle H, Thårup J, Poulsen A, Sodemann M, Jakobsen M, Brink L, Gansted U, Permin A, Jensen TG, Lisse IM, Andersen H, da Silva MC. Long-term survival after Edmonston-Zagreb measles vaccination: Increased female mortality. *J Pediatr* 1993;(in press).
25. EPI. Safety of high titre measles vaccines. *Weekly Epidemiological Record* 1992;67:357-361.

About the authors

Peter Aaby is a social anthropologist by training and currently the research coordinator of a long-term community study of the impact of infectious diseases in Guinea-Bissau. He has studied measles mortality and measles control for 15 years. His other research interests include the epidemiology of diarrhoea and HIV-2, and - medical thinking.

Badara Samb has worked as a physician for five years on the impact of measles and high-titre measles vaccination in a rural community in Niakhar, Senegal. He is currently writing a thesis on the short- and long-term consequences of measles infection and measles immunizations.



LISTES DES TABLEAUX, ANNEXES, CARTES ET ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Létalité de la rougeole en fonction de la période et du lieu d'infection.

Niakhar, 1983-1990.

Tableau 2 : Taux de létalité de la rougeole (et nombre de cas) en fonction de la période épidémique.

Niakhar, 1983-1990.

Tableau 3 : Taux de létalité par rougeole (nombre de décès / nombre de cas) en fonction du type d'exposition.

Niakhar, 1987-1990.

Tableau 4 : Pourcentage de cas secondaires présentant des complications respiratoires au cours de la deuxième semaine de rougeole selon qu'ils soient infectés ou pas par un cas présentant une complication respiratoire.

Niakhar 1987-1990.

Tableau 5 : Titres moyens (log₂) d'anticorps contre la rougeole (inhibition d'hémagglutination) en fonction de l'âge chez les enfants vaccinés avec le Schwarz standard et exposés à la rougeole dans les concessions.

Niakhar, 1987-1990.

Tableau 6 : Taux d'attaque secondaire en fonction de l'état vaccinal, du statut immunitaire (inhibition de l'hémagglutination) et de l'intensité de l'exposition à la rougeole.

Niakhar, 1987-1990.

Tableau 7 : Titres moyens (log₂) d'anticorps contre la rougeole (inhibition de l'hémagglutination) parmi les enfants vaccinés et exposés à la rougeole dans les concessions en fonction du délai entre l'exposition et le prélèvement.

Niakhar, 1987-1990.

Tableau 8 : Taux d'attaque secondaire en fonction de l'état vaccinal, du statut immunitaire (séroneutralisation sur plaque) et de l'intensité de l'exposition à la rougeole.

Niakhar, 1987-1990.

Tableau 9 : Taux d'attaque secondaire parmi les enfants exposés à la rougeole dans les concessions en fonction du titre d'anticorps antimorbilleux (en mUI/ μ l) et du test (enfants prélevés dans les 10 jours après exposition).

Niakhar, 1987-1990.

Tableau 10 : Nombre de décès à long terme/personnes-années-vécues-au-risque (PAVR) parmi les cas de rougeole et les contrôles en fonction de l'intensité de l'exposition et du groupe d'âge.

Niakhar, 1983-1986.

Tableau 11 : Analyses multivariées (modèle de Cox) du ratio de mortalité à long terme (intervalle de confiance à 95%) comparé aux témoins en fonction des facteurs de confusion.
Niakhar, 1983-1986.

Tableau 12 : Nombre de décès post morbilleux / nombre de personnes-années-vécues-au-risque parmi les cas de rougeole (cas index et secondaires) et les exposés non infectés en fonction de l'âge au risque et du statut vaccinal.
Niakhar 1987-1992.

Tableau 13 : Nombre de décès aigus et post morbilleux / nombre de personnes-années-vécues-au-risque parmi les cas de rougeole en fonction de l'intensité de l'exposition, de l'âge au risque et du statut vaccinal.
Niakhar 1987-1992.

Tableau 14 : Nombre de décès post morbilleux / nombre de personnes-années-vécues-au-risque parmi les cas secondaires de rougeole en fonction du sexe et de l'âge au risque.
Niakhar 1987-1992.

Tableau 15 : Prévalence (%) de la diarrhée, de la fièvre et de l'éruption morbilliforme dans les 14 jours suivant la vaccination en fonction du groupe vaccinal et du sexe parmi les enfants vus 5 fois au cours du suivi médical des réactions post vaccinales.
Niakhar, 1988-1989.

Tableau 16 : Prévalence de la diarrhée en fonction du groupe vaccinal, du sexe et du délai entre le jour de la vaccination et le jour de l'examen. Niakhar, cohortes 10-24, 1988-1989.

Tableau 17 : Nombre de cas de diarrhée / nombre d'enfants examinés en fonction du groupe vaccinal, du sexe et du délai entre le jour de la vaccination et le jour de l'examen.
Niakhar, cohortes 10-16, 1988-1989.

Tableau 18 : Prévalence de la fièvre (température > 37.6°C) en fonction du groupe vaccinal, du sexe et du délai entre le jour de la vaccination et le jour de l'examen.
Niakhar, cohortes 10-24, 1988-1989.

Tableau 19 : Nombre de cas de fièvre (température > 37.6°C / nombre d'enfants examinés en fonction du groupe vaccinal, du sexe et du délai entre le jour de la vaccination et le jour de l'examen.
Niakhar, cohortes 10-16, 1988-1989.

Tableau 20 : Pourcentage de séropositifs et titres moyens d'anticorps contre la rougeole en fonction de la présence ou non d'éruption morbilliforme après la vaccination contre la rougeole à 5 mois.
Niakhar, 1988-1989.

Tableau 21 : Nombre de décès / personnes-années-vécues-au-risque (PAVR) en fonction du sexe, de l'âge et de la présence à la séance de vaccination de 10 mois.

Vaccinés du groupe Schwarz à haut titre (SW-HT) et témoins.
16 premières cohortes.

Enquête de février 1992. Niakhar, 1987-1992.

Tableau 22 : Nombre de décès / personnes-années-vécues-au-risque (PAVR) en fonction du sexe, de l'âge et de la présence à la séance de vaccination de 10 mois.

Vaccinés du groupe Edmonston-Zagreb à haut titre (EZ-HT) et témoins. Toutes les 24 cohortes.

Enquête de février 1992. Niakhar, 1987-1992.

Tableau 23 : Causes de décès en fonction du sexe et du groupe vaccinal.

Niakhar, 1987-1992.

Tableau 24 : Indices anthropométriques (z-score) des vaccinés du groupe EZ-HT et des témoins.

Niakhar, novembre-décembre 1990 et janvier 1992.

Tableau 25 : Nombre d'enfants qui ont consulté au moins une fois au dispensaire ou à l'hôpital après l'âge de 10 mois / nombre total d'enfants dans le groupe vaccinal en fonction du sexe.

Niakhar, novembre 1991.

Tableau 26 : Titres moyens (\log_{10}) d'anticorps neutralisants contre la rage (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.

Niakhar, novembre 1991.

Tableau 27 : Titres moyens (\log_2) d'anticorps antimorbilleux (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.

Niakhar, Novembre 1991.

Tableau 28 : Titres moyens (\log_2) d'anticorps contre la rougeole (\pm erreur type) en fonction de la séropositivité après vaccination contre la fièvre jaune et du type de vaccin antimorbilleux.

Niakhar, Novembre 1991.

Tableau 29 : Moyenne de différents paramètres biologiques (\pm erreurs-types) en fonction de la charge parasitaire.

Niakhar, novembre 1991.

Tableau 30 : Nombre de décès par rougeole/nombre de personnes-années-vécues-au-risque en fonction de la présence à la première convocation pour la vaccination et du type de vaccin reçu.

Niakhar, février 1989 - janvier 1991.

Tableau 31 : Nombre de décès par rougeole/nombre de personnes-années-vécues-au-risque en fonction du sexe, de l'âge et du type de vaccin.

Niakhar, février 1989 - janvier 1991.

Tableau 32 : Nombre de décès / nombre de personnes années vécues au risque (PAVR) entre 1 et 5 ans en fonction de l'âge à la vaccination, de la saison de naissance et du sexe.
Niakhar 1986-1993.

Tableau 33 : Couverture vaccinale(%) et âge moyen au moment de la vaccination (en jours) en fonction du sexe, du type de vaccin et de la période.
Niakhar, 1983-1991.

Tableau 34 : Nombre de décès, personnes-années-vécues-au risque (PAVR) et ratio de mortalité en fonction du sexe, du type de vaccin reçu et de la période.
Niakhar, 1985-1991.

Tableau 35 : Causes de décès entre 9 mois et 5 ans chez les enfants non vaccinés et ceux vaccinés avec le vaccin SW-std en fonction du sexe. Enfants nés entre 1985 et 1991.
Niakhar, février 1992.

Tableau 36 : Nombre de décès, personnes-années-vécues-au risque (PAVR) et ratio de mortalité en fonction du sexe, du type de vaccin reçu et de la période.
Niakhar, 1987-1990.

Tableau 37 : Titre moyen d'anticorps morbilleux et pourcentage de séronégatifs en fonction du sexe et de la technique d'analyse.
Niakhar, 1987-1989.

Tableau 38 : Pourcentage de séronégatifs (nombre de séronégatifs / nombre d'individus prélevés) au test de séroneutralisation sur plaques en fonction de la survie au 10 février 1992, du sexe et du groupe vaccinal.
Niakhar, 1987-1990.

Tableau 39 : Pourcentage de séronégatifs (nombre de séronégatifs / nombre d'individus prélevés) au test d'inhibition de l'hémagglutination en fonction de la survie au 10 février 1992, du sexe et du groupe vaccinal.
Niakhar, 1987-1990.

Tableau 40 : Valeurs moyennes des indices anthropométriques à 3, 5 et 10 mois en fonction de la survie au 1er février 1993 et du sexe.
Niakhar, 1987-1993.

Tableau 41 : Valeurs moyennes des indices anthropométriques à 5 mois en fonction de la survie au 1er février 1993, du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, 1987-1993.

Tableau 42 : Valeurs moyennes des indices anthropométriques à 10 mois en fonction de la survie au 1er février 1993, du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, 1987-1993.

Tableau 43 : Valeurs moyennes des indices anthropométriques à 3 mois en fonction de la survie au 1er février 1993, du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, 1987-1993.

Tableau 44 : Valeurs moyennes des indices anthropométriques en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Enquête nutritionnelle de novembre 1990.
Niakhar, cohortes 01-24.

Tableau 45 : Valeurs moyennes des indices anthropométriques en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Enquête nutritionnelle de novembre 1990.
Niakhar, cohortes 01-16.

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Origine des différentes souches des vaccins contre la rougeole.

Annexe 2 : Titres d'anticorps antimorbilleux parmi les enfants séropositifs au moment de l'exposition et qui ont développé secondairement la rougeole.
Niakhar, 1987-1990.

Annexe 3 : Distribution des titres d'anticorps (\log_2) en fonction de la présence ou non d'éruption morbilliforme après la vaccination contre la rougeole à 5 mois.
Niakhar, 1988-1989.

Annexe 4 : Distribution des facteurs de confusion parmi les enfants enrôlés dans l'étude des vaccins à haut titre.
Niakhar, 1987-1992.

Annexe 5 : Titres moyens d'anticorps (Elisa) contre la rage (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, novembre 1991.

Annexe 6 : Titres moyens (\log_2) d'anticorps anti-amariles (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, novembre 1991.

Annexe 7 : Titres moyens (\log_2) d'anticorps contre la rougeole (\pm erreur type) en fonction du titre d'anticorps contre la fièvre jaune et du type de vaccin antimorbilleux.
Niakhar, novembre 1991.

Annexe 8 : Titres moyens (\log_{10}) d'anticorps contre la fièvre jaune (\pm erreur type) en fonction de la séropositivité après vaccination contre la rougeole et du type de vaccin antimorbilleux.
Niakhar, novembre 1991.

Annexe 9 : Leucocytose et sous-populations lymphocytaires CD3, CD4 et CD8 (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, novembre 1991.

Annexe 10 : Charge parasitaire palustre ($\log_{10}/\mu\text{l}$) moyenne (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, novembre 1991.

Annexe 11 : Pourcentage d'enfants présentant une goutte épaisse positive en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, novembre 1991.

Annexe 12 : Valeurs moyennes (\pm écarts type) des indices anthropométriques en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, Novembre 1991.

Annexe 13 : Nombre d'enfants inclus et pourcentages d'enfants ayant reçu les différents antigènes administrés lors du PEV en fonction de l'âge à la vaccination contre la rougeole.
Niakhar 1986-1987.

Annexe 14 : Nombre de décès / nombre de personnes années vécues au risque (PAVR) entre 1 et 5 ans en fonction de l'âge à la vaccination, de la saison de naissance et du sexe.
Troncature au moment de la revaccination contre la rougeole.
Niakhar 1986-1993.

Annexe 15 : Nombre de décès / nombre de personnes années vécues au risque (PAVR) entre 1 et 5 ans en fonction de l'âge à la vaccination, de la saison de naissance et du sexe.
Troncature au moment de la rougeole et au moment de la revaccination contre la rougeole.
Niakhar 1986-1993.

Annexe 16 : Nombre de décès / nombre de personnes années vécues au risque (PAVR) entre 1 et 5 ans en fonction de l'âge à la vaccination, de la saison de naissance et du sexe.
Troncature au moment de la rougeole.
Niakhar 1986-1993.

Annexe 17 : Titres moyens (\log_{10}) de néoptérine sérique (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, novembre 1991.

Annexe 18 : Titres moyens (grammes par litre) de sérum albumine (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, novembre 1991.

Annexe 19 : Titres moyens de rétinol plasmatique (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, novembre 1991.

Annexe 20 : Titres moyens de protéine C-réactive plasmatique (\pm erreur type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, novembre 1991.

Annexe 21 : Valeurs moyennes des tours de bras (écarts-type) en fonction du groupe vaccinal et du sexe.
Niakhar, cohorte 01-16, 1992.

Annexe 22 : Valeurs moyennes des indices anthropométriques à 3, 5 et 10 mois en fonction de la survie au 1er février 1993 et du sexe (inclusion des perdus de vue au 1er février 1993 comme survivants).
Niakhar, 1987-1993.

Annexe 23 : Titre moyen d'anticorps morbilleux (écarts-type) au test de séroneutralisation sur plaques en fonction de la survie au 10 février 1992, du sexe et du groupe vaccinal.
Niakhar, 1987-1990.

Annexe 24 : Titre moyen d'anticorps morbilleux (écarts-type) au test d'inhibition de l'hémagglutination en fonction de la survie au 10 février 1992, du sexe et du groupe vaccinal. Niakhar, 1987-1990.

Annexe 25 : Fiche de surveillance de la rougeole par les enquêteurs.

Annexe 26 : Fiche récapitulative des cas de rougeole.

Annexe 27 : Fiche de surveillance de la rougeole par les enquêteurs.

Annexe 28 : Carte de vaccination.

Annexe 29 : Fiche de suivi des effets secondaires des vaccins par les enquêteurs.

Annexe 30 : Fiche de suivi des effets secondaires des vaccins par le médecin.

Annexe 31 : Questionnaire d'autopsie verbale.

Annexe 32 : article : Protective efficacy of high-titre measles vaccine administered from the age of five months : a community study in rural Senegal.

Annexe 33 : article : Divergent mortality for male and female recipients of low titer and high titer measles vaccines in rural Senegal.

Annexe 34 : article : Measles and its control. Dogmas and new perspectives.

LISTE DES CARTES :

Carte 1 : carte administrative du Sénégal

Carte 2 : communautés rurale de Ngayokhème

LISTE DES ABREVIATIONS :

- BCG** : vaccin de Calmette et Guerin
- CDC** : Centers for Disease Control
- DDL** : Degré De Liberté
- DTCP** : vaccin quadruple Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Poliomyélite.
- EV** : Efficacité Vaccinale
- EZ-HT** : vaccin Edmonston Zagreb à Haut Titre
- FJ** : vaccin contre la Fièvre Jaune
- HAZ** : indice taille / âge z-score
- IC** : Intervalle de Confiance
- IDR** : Intra Dermo Réaction
- IPD** : Institut Pasteur de Dakar
- MRC** : Medical Research Council
- mUI** : milli Unité Internationale
- μl** : micro litre
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- ORSTOM** : Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération
- PAVR** : Personnes-Années-Vécues-au-Risque
- PCR** : Polymérisation des chaînes ribonucléiques
- PEV** : Programme Elargi de Vaccination
- RM** : Ratio de Mortalité
- RR** : Risque Relatif
- SW-HT** : vaccin Schwarz à Haut Titre
- SW-std** : vaccin Schwarz standard
- TAS** : Taux d'Attaque Secondaire
- VIH** : Virus de l'Immunodéficience acquise Humaine
- WAZ** : indice poids / âge z-score
- WHZ** : indice poids / taille z-score

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION : | 5 |
| CHAPITRE I : BASES METHODOLOGIQUES | 11 |
| 1. Cadre de l'étude | 11 |
| 1.1. Caractéristiques géo-climatiques et socio-économiques | 11 |
| 1.2. Modalités de la surveillance démographique | 11 |
| 1.3. L'infrastructure sanitaire | 12 |
| 1.4. Les différentes étapes de la lutte contre la rougeole | 13 |
| 2. La surveillance épidémiologique de la rougeole | 13 |
| 3. Les décès attribuables à la rougeole | 17 |
| 4. Les vaccinations contre la rougeole et le suivi des effets secondaires | 17 |
| 5. Etude de la survie des vaccinés et justificatif des études à long terme | 18 |
| 6. Modalités et déroulement de l'étude | 19 |
| CHAPITRE II : IMPACT DE LA ROUGEOLE | 20 |
| A. IMPACT A COURT TERME | 20 |
| 1. Létalité et aspects épidémiologiques de la rougeole avant et après installation d'un programme de lutte | 20 |
| 1.1. Méthode | 21 |
| 1.1.1. Surveillance épidémiologique de la rougeole et périodes étudiées | 21 |
| 1.1.2. Les complications respiratoires | 22 |
| 1.1.3. Le traitement des cas de rougeole | 22 |
| 1.1.4. La couverture vaccinale antimorbilleuse pendant la période étudiée | 23 |
| 1.1.5. Comparaisons et statistiques | 23 |
| 1.2. Résultats | 24 |
| 1.2.1. Taux de létalité, lieux d'infection et épidémies | 24 |
| 1.2.2. Mortalité à moyen terme après la rougeole | 29 |
| 1.2.3. Les facteurs de risque de létalité de la rougeole | 29 |
| 1.2.4. Impact du traitement de routine | 31 |
| 1.2.5. Les changements épidémiologiques | 32 |
| 1.2.6. Analyse du déclin de la létalité | 32 |
| 1.2.7. Les autres changements survenus entre les deux périodes étudiées | 33 |
| 1.3. Discussion | 33 |

| | |
|---|---------------|
| 2. Etat immunitaire et protection clinique contre la rougeole | 37 |
| 2.1.1. Les prélèvements sanguins et les techniques de laboratoire | 38 |
| 2.1.2. Définitions de la rougeole et de la séroconversion | 40 |
| 2.1.3. Documentation du statut vaccinal contre la rougeole | 40 |
| 2.1.4. Les statistiques | 41 |
| 2.2. Résultats | 42 |
| 2.2.1. Nombre d'enfants exposés et nombre de cas de rougeole | 42 |
| 2.2.2. Séropositivité parmi les vaccinés et les non vaccinés | 42 |
| 2.2.3. Taux d'attaque secondaire en fonction du statut immunitaire | 43 |
| 2.2.4. Titre d'anticorps contre la rougeole en fonction du délai entre l'exposition et le prélèvement | 45 |
| 2.2.5. Titres protecteurs d'anticorps contre la rougeole | 45 |
| 2.3. Discussion | 47 |
| B. IMPACT A LONG TERME DE LA ROUGEOLE | 50 |
| 1. Impact a long terme de la maladie morbilleuse sur la mortalité (avant l'instauration d'un programme de lutte contre la maladie) | 50 |
| 1.1.1. Population étudiée et choix des témoins | 50 |
| 1.1.2. Rappel des principaux résultats de l'investigation des épidémies de rougeole survenues dans la zone pendant la période 1983-1986 | 51 |
| 1.1.3. Les méthodes statistiques | 52 |
| 1.2. Résultats | 53 |
| 1.2.1. Taux bruts de mortalité | 53 |
| 1.2.2. Chronologie de la différence de mortalité | 54 |
| 1.2.3. Analyses multivariées | 54 |
| 2. Mortalité spécifique à long terme de la rougeole après l'instauration d'un programme de lutte | 59 |
| 2.1. Méthode | 59 |
| 2.1.1. Population étudiée et choix des témoins | 59 |
| 2.1.2. Rappel des principaux résultats de l'investigation des épidémies de rougeole survenues dans la zone pendant la période 1987-1990 | 60 |
| 2.1.3. Les méthodes statistiques | 61 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2. Résultats | 62 |
| 2.2.1. Les taux bruts de mortalité | 62 |
| 2.2.2. Facteurs de risque de la mortalité à long terme pour les cas secondaires | 63 |
| 2.3. Discussion | 64 |
| | |
| CHAPITRE III :IMPACT DE LA VACCINATION CONTRE LA ROUGEOLE66 | |
| 1. Effets secondaires précoces des vaccins à haut titre | 66 |
| 1.1. Méthode | 66 |
| 1.1.1. Le suivi des effets secondaires par les enquêteurs | 66 |
| 1.1.2. Le suivi des effets secondaires par le médecin | 67 |
| 1.1.3. Le traitement des données et les principaux paramètres étudiés | 68 |
| 1.2. Résultats | 69 |
| 1.2.1. La diarrhée chez les vaccinés | 69 |
| 1.2.2. La fièvre chez les vaccinés | 69 |
| 1.2.3. L'éruption morbilliforme | 72 |
| 1.3. Discussion | 73 |
| 2. Impact à long terme des vaccins à haut titre contre la rougeole sur la mortalité des enfants | 76 |
| 2.1. Méthode | 77 |
| 2.1.1. L'étude menée dans la zone sur les vaccins à haut titre : les détails du protocole | 77 |
| 2.1.2. Les sources de biais potentiels | 78 |
| 2.1.3. Les vaccins | 79 |
| 2.1.4. La surveillance de la rougeole | 79 |
| 2.1.5. Le suivi des décès | 80 |
| 2.1.6. Le statut nutritionnel des enfants | 80 |
| 2.1.7. Les facteurs de confusion possibles | 80 |
| 2.1.8. Les statistiques | 81 |
| 2.1.9. Aspects éthiques | 82 |
| 2.3. Résultats | 82 |
| 2.3.1. Population étudiée, couverture vaccinale et infection morbilleuse | 82 |
| 2.3.2. Mortalité totale et mortalité par âge et sexe : SW-HT | 83 |
| 2.3.3. Mortalité totale et mortalité par âge et sexe : EZ-HT | 84 |
| 2.3.4. Les causes de décès | 88 |
| 2.3.5. Le statut nutritionnel | 89 |
| 2.4. Discussion | 90 |

| | |
|--|------------|
| 3. Impact à long terme des vaccins à haut titre contre la rougeole sur le système immunitaire et sur l'état nutritionnel | 93 |
| 3.1. Le protocole de l'étude | 94 |
| 3.1.1. Les cohortes étudiées | 94 |
| 3.1.2. La randomisation | 94 |
| 3.1.3. Les examens prévus par le protocole | 95 |
| 3.1.4. Le travail de laboratoire | 97 |
| 3.2. Résultats | 98 |
| 3.2.1. Les épisodes morbides | 98 |
| 3.2.2. Les titres des anticorps antirabiques après vaccination contre la rage | 99 |
| 3.2.3. Les anticorps neutralisants contre la rougeole | 100 |
| 3.2.4. Les anticorps contre la fièvre jaune | 100 |
| 3.2.5. Les sous populations lymphocytaires | 101 |
| 3.2.6. La parasitémie palustre | 101 |
| 3.2.7. Les résultats de la PCR | 102 |
| 3.2.8. Titres d'albumine et de néoptérine sériques | 103 |
| 3.2.9. La protéine C-réactive et le rétinol sériques | 103 |
| 3.2.10. Les données anthropométriques | 103 |
| 3.2.11. Les intra-dermo réactions | 103 |
| 3.3. Discussion | 103 |
| | |
| 4. Conséquences de l'utilisation en routine du vaccin Edmonston-Zagreb à haut titre | 106 |
| 4.1. Méthode | 106 |
| 4.1.1. La période étudiée | 106 |
| 4.1.2. Comparaisons et statistiques | 107 |
| 4.2. Résultats | 108 |
| 4.2.1. Effectifs inclus, couverture vaccinale et infection morbilleuse | 108 |
| 4.2.2. Mortalité des enfants qui sont venus dès la première convocation pour la vaccination contre la rougeole par rapport à celle des enfants qui ne sont pas venus se faire vacciner | 108 |
| 4.2.3. Mortalité des enfants qui ont reçu le vaccin EZ-HT par rapport à ceux qui ont reçu le SW-std | 109 |
| 4.3. Discussion | 110 |

| | |
|--|------------|
| 5. Impact sur la mortalité à long terme du vaccin Schwarz-standard administré avant l'âge de 9 mois | 113 |
| 5.1. Méthode | 114 |
| 5.1.1. Population étudiée | 114 |
| 5.1.2. Les méthodes statistiques | 114 |
| 5.2. Résultats | 115 |
| 5.2.1. Nombre d'enfants inclus et répartition des antigènes autres que celui de la rougeole administrés pendant la campagne de masse | 115 |
| 5.2.2. Différences de mortalité en fonction du sexe | 115 |
| 5.2.3. Différences de mortalité entre les enfants vaccinés entre 6 et 8 mois et ceux vaccinés entre 9 et 11 mois | 116 |
| 5.3. Discussion | 117 |
| | |
| 6. Divergence d'impacts de la vaccination "précoce" et de la vaccination "tardive" sur la mortalité infantile | 119 |
| 6.1. Méthode | 119 |
| 6.1.1. Les périodes étudiées | 119 |
| 6.1.2. Les vaccinations contre la rougeole et la surveillance épidémiologique de la maladie | 121 |
| 6.1.3. Les statistiques | 121 |
| 6.2. Résultats | 123 |
| 6.2.1. Couverture vaccinale, efficacité vaccinale et tendances migratoires en fonction du sexe | 123 |
| 6.2.2. Sex-ratio (filles/garçons) de mortalité des enfants non vaccinés et des enfants vaccinés avec le vaccin SW-std (période du 1er février 1985 au 31 janvier 1991) | 124 |
| 6.2.3. Sex-ratio (filles/garçons) de mortalité des enfants vaccinés avec les vaccins à haut titre et des enfants vaccinés avec le vaccin SW-std (période du 1er février 1987 au 30 avril 1990) | 128 |
| 6.2.4. Sex-ratio (filles/garçons) de mortalité après administration de vaccins autres qu'antirougeoleux | 129 |
| 6.3. Discussion | 130 |

| | |
|---|------------|
| CHAPITRE IV : DETERMINANTS DES CONSEQUENCES A LONG TERME DE LA VACCINATION PAR LES VACCINS A HAUT TITRE CONTRE LA ROUGEOLE | 132 |
| 1. Relation entre vaccins contre la rougeole, anticorps maternels et survie des vaccins | 132 |
| 1.1. Méthode | 132 |
| 1.1.1. La population étudiée et le choix des témoins | 132 |
| 1.1.2. Les examens de laboratoire pratiqués | 133 |
| 1.1.3. Analyse de la survie des enfants inclus dans l'étude et méthodes statistiques | 133 |
| 1.2. Résultats | 134 |
| 1.2.1. Nombre d'enfants inclus et titres d'anticorps en fonction du sexe | 134 |
| 1.2.2. Etat immunitaire à 5 mois en fonction de la survie au 10 février 1992 | 135 |
| 1.3. Discussion | 136 |
| 2. Relation entre vaccins contre la rougeole, état nutritionnel et survie des vaccinés | 138 |
| 2.1. Méthode | 138 |
| 2.1.1. Les données nutritionnelles disponibles | 138 |
| 2.1.2. Le traitement des données | 140 |
| 2.1.3. L'analyse de l'état nutritionnel en fonction de la survie des enfants | 140 |
| 2.2. Résultats | 141 |
| 2.2.1. Etat nutritionnel en fonction de la survie au 1er février 1993 | 141 |
| 2.2.2. Etat nutritionnel à long terme après vaccination contre la rougeole | 144 |
| 2.3. Discussion | 145 |
| CONCLUSION | 148 |
| Bibliographie | 151 |
| Annexes | 158 |
| Liste des tableaux | 225 |
| Liste des annexes | 230 |
| Liste des cartes | 233 |
| Liste des abréviations | 234 |

Le but de cette thèse est l'étude des conséquences à court et long termes de la rougeole et de la vaccination contre la rougeole dans les conditions d'une zone rurale du Sénégal. Après un premier chapitre consacré aux bases méthodologiques de l'étude, la thèse décrit les facteurs de risque de la létalité de la rougeole. Elle analyse aussi la survie à long terme après la rougeole et discute les divergences des résultats rapportés sur la mortalité à long terme après la maladie morbilleuse. Dans un troisième chapitre, les effets secondaires précoces et la mortalité à long terme après la vaccination antimorbilleuse sont étudiés. Cette analyse met un accent particulier sur les vaccins à haut titre contre la rougeole administrés avant l'âge de 9 mois. Les déterminants possibles des résultats inattendus observés sont aussi étudiés dans un dernier chapitre.

The purpose of the thesis is to study prospectively the short and long term consequences of measles and measles vaccination in Rural Senegal (Niakhar). In the first chapter, the general methodology of the study is described. Through the second one, the risk factors of measles lethality under field conditions are analysed. The reported divergent results on mortality after measles infection are also discussed. In the third chapter of the thesis, side-effects and long term mortality after measles vaccination have been analysed. Emphasis within the analysis is put on the high titer measles vaccines administered from the age of 5 months. In a final chapter, a tentative analysis of the possible determinants of the unplanned results observed during this prospective study is presented.