

Letizia Toscani<sup>1</sup>, Michèle Batou<sup>3</sup>, Paul Bouvier<sup>2,3</sup>, André Schlaepfer<sup>3</sup>,

<sup>1</sup> Service du médecin cantonal, Genève

<sup>2</sup> Institut de médecine sociale et préventive, Genève

<sup>3</sup> Service de santé de la jeunesse, Genève

## Comparaison de l'efficacité de différentes souches de vaccin ourlien: Une enquête en milieu scolaire

### Résumé

*Contexte: Depuis le début du programme de vaccination des enfants contre rougeole, oreillons, rubéole (ROR) en 1987, plusieurs épidémies d'oreillons se sont déclarées en Suisse, touchant une proportion relativement importante d'enfants vaccinés. Des études précédentes ont mis en cause l'efficacité de la souche vaccinale Rubini. Méthode: Etude d'incidence des cas secondaires d'oreillons en milieu scolaire à Genève, réalisée entre le 18 mars et le 30 juin 1994. Population: Pendant la période considérée, 10 classes, regroupant 205 enfants, ont été touchées par des épidémies d'oreillons. Après exclusion des cas primaires, l'étude a concerné 195 enfants de 4 à 12 ans. Résultats: L'estimation brute de l'efficacité de la vaccination ourlienne était de 72.5%. Alors que les souches Urabe et Jeryl-Lynn présentaient une efficacité satisfaisante, la souche vaccinale Rubini ne montrait aucune efficacité statistiquement significative. Après ajustement par régressions poissonniennes pour l'âge des enfants, les taux d'efficacité (et limites à 95% de confiance) étaient les suivants: Urabe 75.8% (35.6%, 90.9%); Jeryl-Lynn 64.7% (10.6%, 86.0%); Rubini 12.4% (-102%, 62.1%). Conclusion: Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence un effet protecteur de la souche vaccinale Rubini. De plus, elle démontre un effet protecteur statistiquement significatif des souches vaccinales urabe et Jeryl-Lynn par rapport à la souche Rubini. Tant que l'efficacité préventive de la souche Rubini n'aura pas été formellement démontrée, son utilisation devrait être restreinte aux enfants présentant des contre-indications confirmées aux autres souches vaccinale.*

L'élimination des oreillons constitue un but du programme élargi de vaccinations pour l'Europe de l'OMS. En Suisse, un programme de vaccination des enfants en bas âge contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (vaccin ROR) a été

lancé en 1987. Depuis lors, l'incidence des cas de rougeole et de rubéole a diminué progressivement dans ce pays<sup>1</sup>, bien que la couverture vaccinale des enfants reste aux environs de 80%, soit un taux insuffisant pour interrompre

la transmission de ces maladies<sup>2,3</sup>. Après une légère diminution initiale, l'incidence des cas d'oreillons estimée par un système de surveillance de médecins sentinelles semble en augmentation depuis 1991; elle était estimée à 200 cas pour 100 000 habitants en 1993, alors que l'incidence de la rougeole était de l'ordre de 30–40/100 000 la même année<sup>1</sup>. Cet échec relatif du programme de vaccination anti-ourlienne semble être dû à une relative inefficacité de la souche vaccinale ourlienne Rubini<sup>4</sup>.

Depuis le début du programme ROR, trois souches vaccinales ont été utilisées en Suisse: Urabe Am 9 (Pluserix<sup>®</sup>, SmithKline Beecham ou Trimovax<sup>®</sup>, Mérieux); Jeryl Lynn B (MMR-II<sup>®</sup>, Merck Sharp & Dohme) et Rubini (Triviraten<sup>®</sup>, Berna). Ces différentes souches étaient connues pour différer quant à leur immunogénicité et leur effets secondaires. Une étude comparative de 1991 concluait que la souche Urabe était le vaccin de choix car, bien qu'associée à un risque un peu plus élevé de complications, elle avait une efficacité (immunogénicité) supérieure à la souche Jeryl-Lynn<sup>5</sup>. Peu après cependant, des publications de Grande-Bretagne montraient que le risque de méningite aseptique après vaccination par la souche Urabe avait été sous-

estimé dans les études précédentes<sup>6,7</sup>. Bien qu'il s'agissait d'effets secondaires bénins et que ce risque restait très faible en regard des avantages de la vaccination anti-ourlienne<sup>8</sup>, les firmes concernées décidaient en 1992 de retirer du marché la souche Urabe<sup>7</sup>.

Depuis 1988 des cas d'oreillons survenus chez des enfants vaccinés étaient signalés en Suisse, notamment dans le canton du Valais<sup>9</sup>. Bien qu'une augmentation de la proportion des cas d'oreillons survenant chez des enfants vaccinés était attendue en conséquence de l'augmentation de l'utilisation de la vaccination dans la population<sup>10</sup>, l'importance de cette proportion et la fréquence des épidémies d'oreillons mettaient en doute l'efficacité globale de la vaccination anti-ourlienne. Les premiers indices indiquaient un probable défaut d'efficacité de la souche Rubini<sup>11</sup>. Une étude de séroconversion réalisée en Valais montrait que la proportion d'enfants ayant un taux d'anticorps considéré suffisant n'était que de 28% chez ceux ayant reçu la souche Rubini, alors qu'elle était de 89% chez ceux ayant reçu l'une des deux autres souches<sup>9</sup>.

Sur la base de ces éléments, l'Office Fédéral de la Santé Publique recommandait en octobre 1994 de vacciner les enfants avec la souche Jeryl-Lynn seule<sup>1</sup>, en gardant la souche Rubini pour les cas d'allergies aux oeufs ou aux antibiotiques<sup>12</sup>. La question de l'inefficacité de la souche Rubini reste cependant sujet de controverses<sup>13</sup>. La présente étude, réalisée dans des classes primaires du canton de Genève, avait pour but de comparer l'efficacité des différentes souches de vaccin oreillons.

## Méthodes

Le Service de Santé de la Jeunesse est l'organisme chargé de la pro-

motion et de la protection de la santé dans les écoles dans le canton de Genève. À partir de mars 1994, les enseignants des écoles primaires du canton de Genève ont été invités à signaler à l'infirmière scolaire de leur établissement tout cas d'oreillons survenant chez un élève. Les classes dans lesquelles un cas primaire d'oreillons avait été suivi par au moins un cas secondaire dans la période du 18 mars 1994 au 30 juin 1994 ont été incluses dans l'étude. Afin que le risque d'exposition soit comparable entre les sujets participant, les cas primaires d'oreillons ont été exclus de l'étude<sup>14</sup>.

Tous les élèves des classes concernées et leurs parents ont été interrogés par l'infirmière scolaire, 2 mois après la survenue du cas primaire. Les données recueillies comprenaient le contrôle du statut vaccinal, ainsi qu'un interrogatoire sur la survenue de symptômes compatibles avec les oreillons. Le statut vaccinal pour les oreillons était contrôlé à partir du carnet de vaccinations de l'enfant. Pour les enfants ayant reçu un vaccin ROR, le type de vaccin était relevé. Dans les cas où ces informations ne figuraient pas sur le carnet, elles étaient recueillies auprès du médecin ayant administré le vaccin à l'enfant. Trois types de souches vaccinales ourliennes ont été distinguées: Urabe, Jeryl-Lynn, ou Rubini.

La définition d'un cas d'oreillon était basée sur la définition opérationnelle des CDC, soit comme «une maladie avec l'installation aiguë d'une enflure unilatérale ou bilatérale, douloureuse, limitée, de la parotide ou d'une autre glande salivaire, durant au moins 2 jours, et sans autre cause apparente»<sup>15</sup>.

Les degrés des classes primaires dans les écoles genevoises et les âges correspondants sont les suivants: 1e et 2<sup>e</sup> classes enfantines (4 et 5 ans), 1e à 6<sup>e</sup> primaire (6 à 11 ans).

## Analyses statistiques

Les données ont été analysées selon une approche de cohorte, en comparant les risques de développer les oreillons dans les deux mois après l'exposition à un cas, chez les enfants vaccinés par différentes souches et les non vaccinés. L'analyse de l'efficacité vaccinale (EV) a été faite à partir des risques relatifs (RR), selon la formule:  $EV (\%) = (1 - RR) * 100$ <sup>16,17</sup>.

Les risques relatifs et leurs intervalles de confiance ont été estimés par la méthode de Mantel-Haenszel<sup>18</sup>. Des analyses de régression de Poisson (modèles log-linéaires) ont permis d'estimer des risques relatifs ajustés pour le facteur de confusion potentiel représenté par l'âge<sup>19</sup>. Les analyses ont été réalisées avec les logiciels SAS/STAT 6.10<sup>20</sup> et EGRET<sup>21</sup>.

## Résultats

10 classes, réparties dans 5 écoles primaires, ont été incluses dans l'étude. Après exclusion des 10 cas primaires d'oreillons, le nombre total d'enfants était de 195. Le Tableau 1 présente la répartition des enfants selon le degré scolaire et leur statut vaccinal. Dans 3 cas, le type de vaccin ROR utilisé ne pouvait pas être précisé, et dans 23 cas le statut vaccinal n'était pas déterminé (6.2%). La couverture vaccinale pour les oreillons, toutes souches confondues, était plus élevée dans les classes d'âge les plus jeunes: les taux passaient de 47.8% en 6P, à 82.7% en 1–2E (tendance:  $p > 0.0004$ ). D'autre part, la couverture pour le vaccin Jeryl-Lynn diminuait chez les classes plus jeunes (tendance:  $p < 0.0003$ ). En revanche, la tendance inverse s'observait pour les souches Rubini (tendance:  $p < 0.001$ ) et Urabe (tendance:  $p < 0.001$ ).

Le Tableau 2 présente les nombres de cas et de non-cas d'oreillons. Les estimations des risques relatifs

| Degré:                | 1–2 E | 1 P  | 3 P  | 4 P  | 5 P  | 6 P  | Tous |
|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Statuta vaccinal (%): |       |      |      |      |      |      |      |
| Non-vaccinés          | 17.3  | 9.5  | 11.1 | 20.0 | 32.5 | 52.2 | 22.6 |
| Urabe                 | 44.2  | 38.1 | 44.4 | 35.0 | 17.5 | 8.7  | 32.3 |
| Jeryl-Lynn            | 9.6   | 9.5  | 27.8 | 35.0 | 30.0 | 34.8 | 21.0 |
| Rubini                | 25.0  | 35.7 | 16.7 | 0.0  | 2.5  | 0.0  | 16.4 |
| ROR X                 | 0.0   | 2.4  | 0.0  | 0.0  | 2.5  | 4.3  | 1.5  |
| Non réponses          | 3.8   | 4.8  | 0.0  | 10.0 | 15.0 | 0.0  | 6.2  |
| Observations (N):     | 52    | 42   | 18   | 20   | 40   | 23   | 100  |

Notes: 1–2 E: 1e et 2e degrés enfantins, 1P–6P: 1e à 6e degré primaire, ROR X: vaccin ROR non précisé.

**Tableau 1.** Statut vaccinal des élèves, selon le degré scolaire.

| Type de vaccin | Cas | Non-cas | Total |
|----------------|-----|---------|-------|
| Non-vaccinés   | 19  | 25      | 44    |
| Urabe          | 6   | 57      | 63    |
| Jeryl-Lynn     | 6   | 35      | 41    |
| Rubini         | 12  | 20      | 32    |
| ROR X          | 0   | 3       | 3     |
| Non réponses   | 0   | 12      | 12    |
| Tous           | 43  | 152     | 195   |

Notes: ROR X: vaccin ROR non précisé.

**Tableau 2.** Répartition des cas et des non-cas, selon le type de vaccin.

| Type de vaccin | Risque relatif | p     | Efficacité vaccinale (%) |         |         |
|----------------|----------------|-------|--------------------------|---------|---------|
|                |                |       | Estimation               | L. inf. | L. sup. |
| Non-vaccinés   | 1.00           |       |                          |         |         |
| Urabe          | 0.22           | 0.001 | 77.9                     | 54.0    | 89.4    |
| Jeryl-Lynn     | 0.34           | 0.004 | 66.1                     | 29.0    | 83.8    |
| Rubini ou X    | 0.79           | 0.424 | 20.6                     | –40.4   | 55.1    |
| Tous vaccins   | 0.37           | 0.001 | 63.2                     | 38.6    | 77.9    |

**Tableau 3.** Risques relatifs de maladie ourlienne et efficacité vaccinale pour chaque souche de vaccin (estimations ponctuelles et limites de confiance à 95%).

de maladie ourlienne et de l'efficacité vaccinale pour chaque souche sont donnés au Tableau 3. L'efficacité vaccinale globale était de 72.5%. Les types Jeryl-Lynn et

Urabe montraient tous deux une efficacité vaccinale satisfaisante. En revanche, aucune efficacité ne pouvait être démontrée pour le vaccin Rubini.

Les estimations des risques relatifs et des efficacités vaccinales par les modèles de régression de Poisson étaient comparables aux estimations directes. L'ajustement dans le modèle pour le degré scolaire n'améliorait pas l'ajustement du modèle (statistique du rapport de vraisemblance:  $p = 0.529$ ), et ne modifiait pas substantiellement les estimations des risques relatifs et de l'efficacité des différents types de vaccins.

L'analyse de l'efficacité relative des souches ne montrait aucune différence entre le vaccin Rubini et l'absence de vaccination ( $p = 0.424$ ); par contre, en comparaison avec cette souche, les deux autres vaccins montraient un effet protecteur important et statistiquement significatif (efficacité vaccinale relative au vaccin Rubini: pour la souche Urabe 72.2%;  $p < 0.003$ ; pour la souche Jeryl-Lynn: 57.3%,  $p = 0.046$ ).

Finalement, l'hypothèse d'une inhomogénéité de l'efficacité vaccinale selon le degré scolaire a été examinée<sup>14</sup>. Les degrés scolaires ont été regroupés en 3 niveaux, de façon à obtenir des groupes de taille comparable (niveau 1: 1E, 2E et 1P; niveau 2: 3P et 4P; niveau 3: 5P et 6P). L'estimation de l'effet de chaque type de vaccin a été faite séparément, par la différence de déviance entre les modèles incluant le niveau scolaire, et les modèles avec les interactions entre les vaccins et les niveaux. Les résultats (Tableau 4) montrent que l'efficacité vaccinale mesurée variait de façon importante en fonction du niveau scolaire. Les vaccins Urabe et Jeryl-Lynn montraient une efficacité maximale pour les classes enfantines, intermédiaire pour les primaires inférieures, et faible pour les classes primaires supérieures (Urabe:  $p = 0.005$ ; Jeryl-Lynn:  $p = 0.100$ ). Le vaccin Rubini ne montrait aucune efficacité significative, dans aucun des groupes scolaires ( $p = 0.650$ ).

| Degrés:                   | 1–2 E, 1 P | 3–4 P | 5–6 P |
|---------------------------|------------|-------|-------|
| Observations (N):         |            |       |       |
| Cas                       | 19         | 6     | 18    |
| Non-cas                   | 75         | 32    | 45    |
| Efficacité vaccinale (%): |            |       |       |
| Urabe                     | 90.5       | 80.0  | 16.7  |
| Jeryl                     | 79.4       | 75.0  | 50.0  |
| Rubini                    | 42.4       | 0.0   | 16.7  |

**Tableau 4.** Répartition des cas et non-cas et efficacité vaccinale des types vaccinaux, selon le niveau scolaire.

## Discussion

L'estimation de l'efficacité vaccinale dans le contexte d'épidémies se base sur le taux d'attaque secondaire chez les personnes exposées, comparé à celui des personnes non vaccinées<sup>14, 17, 22–25</sup>. Les cas secondaires et les sujets exposés non malades (non-cas) sont considérés comme comparables sur le plan de leur exposition avant et pendant l'épidémie. Dans les études épidémiologiques de ce type, plusieurs facteurs peuvent contribuer à sous-estimer l'efficacité vaccinale<sup>10, 26</sup>: a) l'échantillonnage de classes dans lesquelles sont apparus deux ou plusieurs cas tend à sélectionner préférentiellement les échecs vaccinaux; b) les enfants dans les classes où plusieurs cas se sont produits sont vraisemblablement soumis à une exposition virale plus intense, donnant éventuellement lieu à un risque accru de développer la maladie; c) la probabilité d'exposition préalable au virus des oreillons des enfants n'est pas connue, mais varie en fonction de l'âge. Ainsi, l'âge de l'enfant peut être associé aussi bien à l'exposition à l'agent infectieux naturel qu'au statut vaccinal.

Dans la présente étude, les taux de couverture vaccinale d'une part, et les types de vaccins administrés d'autre part variaient de façon importante selon le degré scolaire de l'enfant. L'effet de confusion lié

à l'âge a pu être contrôlé par l'ajustement pour le degré scolaire dans des modèles de régression multiple.

Les analyses mettaient également en évidence de fortes interactions entre l'efficacité vaccinale et le degré, l'effet des vaccins étant très inférieur dans les degrés scolaires supérieurs. Ce phénomène classique est dû au fait que les enfants les plus âgés ont eu, avant l'étude, une plus longue durée d'exposition au virus naturel, et que donc chez eux la part de l'immunité attribuable à la vaccination est plus faible que dans les groupes d'âge plus jeunes<sup>14</sup>. Son effet net contribue à une importante sous-estimation de l'efficacité vaccinale basée sur l'ensemble de l'échantillon.

Cette étude, bien que la méthodologie utilisée ne permettait pas d'estimer avec précision l'efficacité vaccinale, mettait clairement en évidence un défaut d'efficacité de la souche Rubini. Elle démontre que l'efficacité du vaccin Rubini est significativement inférieure à celle des autres souches.

Alors que le vaccin Urabe, le plus efficace, a été retiré du commerce en raison de ses effets secondaires (et malgré le caractère relativement bénin de ceux-ci), il serait difficile de justifier la poursuite de l'utilisation d'un vaccin dont l'efficacité préventive n'est pas démontrée. Les raisons de l'inefficacité relative de Rubini ne semblent pas

avoir été entièrement élucidées. Il pourrait s'agir d'un défaut d'immunogénicité de la souche virale, ou de facteurs liés à la conservation du vaccin<sup>13</sup>. Dans ces conditions, des modifications de la composition de ce vaccin pourraient éventuellement améliorer son efficacité; toutefois, la démonstration formelle d'une efficacité vaccinale au moins équivalente à celle des autres vaccins devrait être apportée avant que son utilisation puisse être recommandée. Dans la situation actuelle, les recommandations de l'Office fédéral de la santé publique, réservant l'usage de cette souche aux enfants présentant une contre-indication aux autres vaccins nous paraissent devoir être maintenues.

Le défaut d'efficacité du vaccin Rubini, très utilisé dans ce pays, peut avoir de sérieuses répercussions défavorables pour la santé publique en Suisse. D'une part, il contribue certainement de façon significative à la survenue de nombreux cas et d'épidémies d'oreillons dans ce pays. De plus, il est fort à craindre que cet épisode ne contribue de façon importante à augmenter les doutes et le scepticisme face au programme de vaccination ROR en Suisse, déjà présents semble-t-il dans une part importante de la population des parents d'enfants en bas âge<sup>3</sup>. Les problèmes rencontrés avec le vaccin ROR montrent l'importance d'intensifier en Suisse la surveillance de la couverture vaccinale et des échecs de la vaccination.

## **Zusammenfassung**

### **Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Mumpsimpfstoffe: Eine Erhebung in Schulen**

*Ausgangspunkt: Seit 1987 läuft in der Schweiz das Impfprogramm gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR). Dennoch sind seither mehrere Mumpsepidemien aufgetreten, wobei eine verhältnismässig grosse Zahl geimpfter Kinder betroffen war. Zudem haben neuere Studien die Wirksamkeit des Rubini-Impfstammes in Frage gestellt. Vorgehen: In den Schulen des Kantons Genf wurde zwischen dem 18. März und dem 30. Juni 1994 die Inzidenz sekundärer Mumpsfälle erhoben. Bevölkerung: Während der untersuchten Zeitspanne wurden in zehn Schulklassen mit insgesamt 205 Schülern Mumpsepidemien festgestellt. Unsere Studie bezieht sich auf die 195 sekundären Fälle (4- bis 12jährige Kinder). Ergebnisse: Die Schutzwirkung der Mumpsimpfung (alle Stämme) betrug 72,5%. Die Impfstämme Urabe und Jeryl-Lynn wiesen eine befriedigende Wirksamkeit auf. Der Rubini-Impfstamm hingegen zeigte keine signifikante Wirksamkeit. Die Regressionsanalyse nach Poisson ergab die folgenden alterskontrollierten Wirksamkeitsgrade: 75,8% (35,6%, 90,9%) für den Urabe, 64,7% (10,6%, 86,0%) für den Jeryl-Lynn und 12,4% (-102%, 62,1%) für den Rubini-Impfstamm. Schlussfolgerung: In der vorliegenden Studie konnte den Impfstämmen Urabe und Jeryl-Lynn im Vergleich zum Rubini-Impfstamm eine statistisch aussagekräftige Wirksamkeit nachgewiesen werden. Eine Schutzwirkung des Rubini-Impfstammes war nicht nachzuweisen. Demzufolge sollte die Verwendung des Rubini-Impfstammes zur Verhütung von Mumps auf Kinder beschränkt werden, bei denen eine Kontraindikation der anderen Stämme nachgewiesen worden ist.*

**Summary****Comparison of the protective efficacy of various strains of mumps vaccine: A study in schools**

*Background:* Since the beginning of the program of immunization of children against measles, mumps and rubella (MMR) in 1987, various outbreaks of mumps have occurred in Switzerland, with a significant proportion of cases in immunized children. Previous studies have suggested a possible lack of efficacy of the Rubini vaccine strain, which has been much used in this country. *Methods:* Incidence study of secondary cases of mumps in the schools of Geneva, between March 18th and June 30th 1994. *Study population:* During the study period, mumps outbreaks have been observed in 10 school classes. After exclusion of the 10 primary cases, the study population comprised 195 children aged 4 to 12 years. *Results:* Raw estimation of vaccine efficacy against mumps was 72.5%. Whereas both the Urabe and Jeryl-Lynn strains showed a significant efficacy, the Rubini strain didn't show any significant protective effect. After adjustment by Poisson regressions for the confounding effect of age, efficacy rates and 95% confidence limits were 75.8% (35.6%, 90.9%) for Urabe; 64.7% (10.6%, 86.0%) for Jeryl-Lynn; and 12.4% (-102%, 62.1%) für Rubini. *Conclusion:* This study didn't show any protective effect of the Rubini vaccine strain. Furthermore, it demonstrated a statistically significant protective effect of the Urabe and Jeryl-Lynn strains, compared to the Rubini strains. In this conditions the use of the Rubini strain should be restricted to situations of confirmed contra-indications to the other vaccinal strains, as long as its protective efficacy is not clearly demonstrated.

**Références**

- 1 Office Fédéral de la Santé Publique. Vaccination contre rougeole, oreillons, rubéole: Recommandations de l'Office fédéral de la santé publique. Bull Office Féd Santé Publique 1994; no 38: 650–651.
- 2 Bouvier P, Batou M, Brenner E, Loutan L, Vouilloz M, Rougemont A. Couverture vaccinale de la jeune population genevoise en 1990. Bull Office Féd Santé Publique 1994; 49:830–834.
- 3 Bouvier P, Valdez E, Toscani L, Restellini JP, Rougemont A. Couverture vaccinale des enfants de 2 ans à Genève. Soz Präventivmed 1994; 39:56–62.
- 4 Zimmermann H, Matter HC, Kiener T, et al. Mumps-Epidemiologie in der Schweiz: Ergebnisse der Sentinel-Überwachung 1986–1993. Soz Präventivmed 1995; 40:80–92.
- 5 Nokes DJ, Anderson RM. Vaccine safety versus vaccine efficacy in mass immunisation programmes. Lancet 1991; 338:1309–1312.
- 6 Colville A, Pugh S. Mumps meningitis and measles, mumps, and rubella vaccine. Landet 1992; 340:786.
- 7 Miller E, Goldacre M, Pugh S, et al. Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children. Lancet 1993; 341:979–982.
- 8 Peltola H. Mumps vaccination and meningitis. Lancet 1993; 341:994–995.
- 9 Tabin R, Berclaz JP, Dupuis G, Peter O. Réponse immune à divers vaccins anti-ourliens. Rev Méd Suisse Romande 1993; 113:981–984.
- 10 Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field; further observations. Epidemiol Rev 1988; 10:212–241.
- 11 Office Fédéral de la Santé Publique. Cas d'oreillons chez les enfants vaccinés en Suisse, information sur la situation au début 1993. Bull Office Féd Santé Publique 1993; 11:183–188.
- 12 Gugelmann R. Masern- Mumps- und Röteln-Impfung (MMRI): Probleme und Stand des Wissens. Resultate der Diskussion der Fachgruppe für Impffragen Februar 1994. Bull Office Féd Santé Publique, 1994.
- 13 Herzog C. Ist die Mumpsimpfung wirklich so schlecht? Paediatrica 1994; 4:23–27.
- 14 Haber M, Longini IM, Halloran ME. Estimation of vaccine efficacy in outbreaks of acute infectious diseases. Stat Med 1991; 10: 1573–1584.
- 15 Centers for Disease Control. Case definition for public health surveillance. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1990; 39 (N° RR13): 24–25.
- 16 Smith PG, Rodrigues LC, Fine PEM. Assessment of the protective efficacy of vaccines against common diseases using case-control and cohort-studies. Int J Epidemiol 1984; 13:87–93.
- 17 Halloran ME, Haber M, Longini IM, Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. Am J Epidemiol 1991; 133:323–331.
- 18 Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research: Principles and quantitative methods. Belmont CA: Wadsworth Inc., 1982.
- 19 Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II: the design and analysis of cohort studies. Lyon: International Agency for Research on Cancer, Scientific Publications Series N° 82, 1987 (404 p).
- 20 SAS Institute Inc., SAS/STAT User's Guide, Version 6, fourth

- Edition. Cary NC: SAS Institute Inc., 1989.
- 21 Epidemiological Graphics, Estimation, and Testing package (EGRET). Seattle (WA): Statistics and Epidemiology Research Corporation, 1990.
  - 22 Expanded programme on immunization, WHO. Field evaluation of vaccine efficacy. *Wkly Epidemiol Rec* 1985; 60:133–140.
  - 23 *Fine PEM, Zell ER*. Outbreaks in Highly Vaccinated Populations: Implications for Studies of Vaccine Performance. *Am J Epidemiol* 1994; 139, No 1:77–90.
  - 24 *Briss PA, Fehrs LJ, Parker RA, et al*. Sustained Transmission of Mumps in a Highly Vaccinated Population: Assessment of Primary Vaccine Failure and Waning Vaccine-Induced Immunity. *Am J Infect Dis* 1994; 169:77–82.
  - 25 *Fine PEM, Clarkson JA, Miller E*. The Efficacy of Pertussis Vaccines under Conditions of Household Exposure. Further Analysis of the 1978–1980 PHLS/ERL Study in 21 Area Health Authorities in England. *Int J Epidemiol* 1988; 17:634–643.
  - 26 *Greenland S, Frerichs RR*. On measures and models for the effectiveness of vaccines and vaccination programmes. *Int J Epidemiol* 1988; 17:456–463.

---

### Remerciements

Nous exprimons notre gratitude au Pr. Norman Breslow pour ses conseils statistiques. Nous remercions également Mme C. Schopfer, infirmière, et le Dr. P. Hazeghi, Directeur, du Service de Santé de la Jeunesse, Genève, sans qui cette étude n'aurait pas pu se réaliser.

---

### Adresse pour correspondance

Dr. Paul Bouvier  
 Institut de médecine sociale  
 et préventive  
 1, rue Michel-Servet  
 CH-1211 Genève 4