

Éditorial

Rougeole : vers l'élimination ?

L'Institut de veille sanitaire vient nous rappeler que la France est en situation de voir réapparaître des épidémies de rougeole. La Suisse (464 cas en 2003, 3 encéphalites) et l'Italie (40 000 cas en 2002, 12 encéphalites et 3 décès en Campania) ont déjà connu cette situation.

La France se doit en outre de répondre à l'objectif de l'Organisation Mondiale de la Santé : élimination de la rougeole en 2010. Notre pays se situe au niveau 2 ; la couverture vaccinale à 1 dose est supérieure à 90 %, la morbidité est faible et les épidémies sont périodiques. Pour parvenir à ce but la Direction générale de la santé a mis en place un groupe de travail chargé de proposer un plan national d'élimination de la rougeole. Trois grands axes de réflexion peuvent être tracés :

– **Se doter de moyens fiables de surveillance.** La rougeole est actuellement surveillée par un réseau Sentinelles dont les limites ont été soulignées : diagnostic exclusivement clinique de pertinence très faible lorsque la maladie est rare : seuls 3 % des cas suspects en Angleterre sont confirmés. Par ailleurs, aucun cas de la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur n'a été signifié par ce réseau.

La réinscription de la rougeole sur la liste des maladies à déclaration obligatoire a déjà été validée par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique, accompagnée d'une incitation forte à la documentation des cas et aidée par la mise en place des tests salivaires (IgM et PCR).

– **Mieux contrôler la transmission du virus** par la révision des procédures d'investigation et de prévention autour des cas.

– **Améliorer la couverture vaccinale.** Des réflexions sont en cours quant à la modification du calendrier vaccinal : âge minimal de la vaccination lorsque les femmes vaccinées seront en âge de procréer ? Âge optimal de la seconde dose et délai entre les deux ? Une ou 2 doses pour le rattrapage des enfants âgés de plus de 6 ans ? Limite à 13 ans du rattrapage des sujets ayant échappé à la vaccination et à la maladie ?

Une réflexion stratégique s'impose. En effet, les campagnes de rattrapage ont démontré leur efficacité au Royaume-Uni mais ont probablement aussi favorisé les campagnes de dénigrement du vaccin, accusé de provoquer l'autisme. Cette mesure est probablement inenvisageable.

La solution serait de mieux communiquer, avec les familles, le grand public et les médias, sans oublier le corps médical, dont la réticence d'une petite proportion représente un des obstacles essentiels à la réalisation de l'objectif. L'engagement des autorités de santé dans la politique vaccinale doit enfin apparaître plus clairement.

Ces mesures pourraient servir de modèle dans l'optique d'une révision de notre système réglementaire régissant les vaccinations.

Professeur Daniel FLORET
Président du Groupe de Travail Rougeole

La rougeole en France : impact épidémiologique d'une couverture vaccinale sub-optimale

Isabelle Bonmarin, Isabelle Parent du Châtelet, Daniel Lévy-Bruhl

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

INTRODUCTION

L'introduction de la vaccination a fait chuter l'incidence de la rougeole dans beaucoup de pays mais cette maladie est encore la principale cause de mortalité infantile évitable par la vaccination (777 000 décès par an) dans le monde [1].

En 1994, le continent américain s'est engagé dans une politique d'élimination de la maladie et en 2002, seuls deux pays d'Amérique Latine observaient encore une transmission autochtone du virus [2]. Les pays d'Europe, dont la France, se sont engagés à leur tour en 1998 [3] à éliminer la rougeole d'ici 2010. La Finlande n'enregistre déjà plus de cas autochtone depuis 1996 [4].

Le niveau de couverture vaccinale à atteindre pour interrompre la transmission autochtone du virus de la rougeole a été estimé à au moins 95 % avec 2 doses [5,6].

ÉVOLUTION DE LA POLITIQUE VACCINALE

Le vaccin a été mis sur le marché en France en 1966 et introduit dans le calendrier vaccinal en 1983, à l'âge de 12-15 mois en association avec la vaccination rubéole. Trois ans plus tard, la vaccination contre les oreillons y était associée (vaccin triple). En 1996, une seconde dose, justifiée par la perspective

d'élimination de la maladie, était introduite pour les enfants âgés de 11 à 13 ans et a été avancée entre 3 et 6 ans en 1997 [7]. Cette seconde dose permet de protéger les enfants qui n'ont pas répondu à la primo-vaccination (5 à 10 % d'échecs). Elle évite l'accumulation de sujets non immuns et empêche ainsi l'éclosion de foyers épidémiques.

Jusqu'à 6 ans, il est recommandé d'administrer 2 doses à chaque enfant. Passé cet âge et jusqu'à 13 ans, une seule dose est proposée à ceux qui auraient échappé complètement à la vaccination.

COUVERTURE VACCINALE

La couverture nationale des enfants à 2 ans pour la première dose est passée de 32 % en 1985 à 80 % en 1994 et stagne depuis à moins de 85 %. En 2001, elle était de 84,6 % à 2 ans, de 92 % à 4 ans et de 94 % à 6 ans [8]. Ces niveaux de couverture recouvrent cependant une grande disparité entre les départements, les départements de faible couverture étant localisés en majorité dans le sud de la France.

L'analyse des prescriptions de vaccin triple en milieu libéral [9] est en faveur d'un rattrapage important du statut vaccinal contre la rougeole depuis 1998 chez les enfants au-delà de 6 ans

et d'une couverture pour la seconde dose dépassant 50 %. Cependant, en l'absence d'information sur la part des prescriptions au delà de 2 ans correspondant à l'administration de la seconde dose ou au rattrapage de la première, il n'est pas possible de fournir une estimation plus précise de la couverture pour la seconde dose.

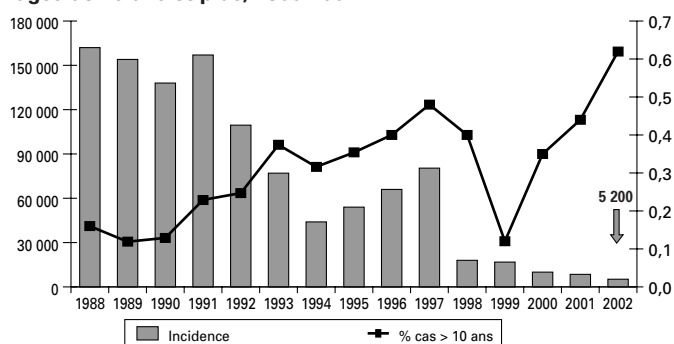
SURVEILLANCE DE LA MORBIDITÉ ET DE LA MORTALITÉ

Depuis son retrait de la liste des maladies à déclaration obligatoire en 1985, la rougeole est surveillée par un réseau de plusieurs centaines de médecins généralistes sentinelles (Inserm, Unité 444), qui notifient chaque semaine les cas de rougeole sur des critères essentiellement cliniques. L'incidence nationale extrapolée à partir de ces données est passée de près de 300 000 cas par an en 1985 à 5 200 cas en 2002 (Intervalle de confiance à 95 % : 1300-9000) correspondant à un taux d'incidence de 9 cas pour 100 000 (IC 95 % : 1-15) [10]. Parallèlement, le réseau Sentinelles a observé une augmentation de l'âge de survenue de la rougeole, la proportion de cas de plus de 10 ans passant de 13 % en 1985 à 62 % en 2002 (Figure 1). La proportion de cas vaccinés a également augmenté de 3 % à 50 % pendant la même période, reflétant avant tout l'amélioration de la couverture vaccinale.

Les données de mortalité sont disponibles depuis 1979 (Source CépIDC). Le nombre de décès annuels liés à la rougeole est passé d'une trentaine jusqu'en 1989 à moins de 10 cas depuis. Jusqu'en 1987, les causes autres qu'encéphalitiques notamment les broncho-pneumonies représentaient la majorité des décès. Depuis 1988, les encéphalites (panencéphalites sclérosantes subaiguës (PESS) ou encéphalites aiguës ou aiguës retardées) sont les premières causes de décès.

Figure 1

Évolution de l'incidence de la rougeole et de la proportion de cas âgés de 10 ans et plus, 1988-2002



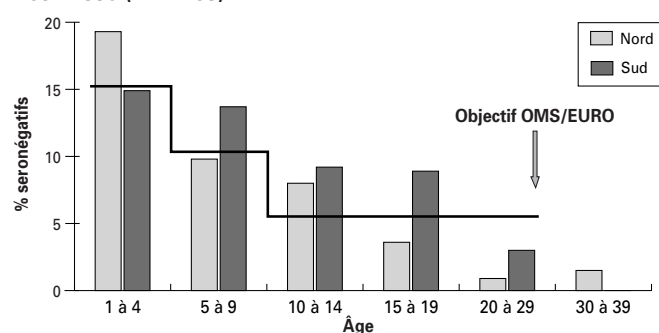
Source : Réseau Sentinelles – Inserm U444, 1988-2002

DONNÉES SÉRO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Une enquête sérologique effectuée en 1998 a montré une proportion d'enfants et d'adolescents réceptifs à la rougeole élevée (7 % chez les enfants âgés de 5 à 19 ans), supérieure au seuil de séronégativité proposé par la région Europe de l'OMS pour atteindre l'objectif d'élimination de la rougeole. Elle a confirmé la moins bonne protection dans le sud par rapport au nord de la France (Figure 2). La situation s'est cependant probablement améliorée avec l'introduction de la seconde dose dans le calendrier vaccinal et le rattrapage effectué chez les grands enfants durant les cinq dernières années.

Figure 2

Susceptibilité à la rougeole en fonction de l'âge et de la région Esen 1998 (n = 2469)



Seuil = 150 mUI/ml - Source : Etude Esen InVS/Aventis Pasteur

DISCUSSION

La promotion de la vaccination depuis 1983 a été accompagnée d'une réduction très importante de la morbidité et de la mortalité de la rougeole. Cependant la couverture vaccinale n'est pas assez élevée pour interrompre la transmission du virus malgré les récentes activités de rattrapage. Cette couverture vaccinale sub-optimale induit une période appelée « lune de miel », caractérisée par une faible incidence mais également par l'accumulation progressive, à bas bruit, de sujets non immuns, augmentant le risque d'épidémies périodiques dans des populations insuffisamment vaccinées. La conjonction de ce niveau insuffisant de couverture vaccinale et d'une faible circulation virale depuis plusieurs années entraîne un niveau de réceptivité à la maladie important chez les grands enfants. Cette situation est préoccupante car la létalité et les taux de complications augmentent avec l'âge [11]. Les décès par PESS survenant une dizaine d'années après la contamination par le virus ne reflètent pas l'incidence actuelle de la maladie, mais illustrent le potentiel sévère de la rougeole considérée trop souvent comme totalement bénigne.

Compte tenu de la baisse observée ces dernières années du taux de participation des médecins sentinelles (de 250-300 équivalent médecins sentinelles temps plein hebdomadaires en 1995 à 80-130 en 2002) et du fait que la valeur prédictive positive d'une définition de cas clinique diminue de manière importante au fur et à mesure de la réduction de la prévalence réelle de la maladie parmi les cas répondant à cette définition, le système de surveillance Sentinelles ne permet plus d'identifier actuellement les zones de transmission résiduelle de la rougeole et ne permet pas de connaître la proportion des cas de rougeole parmi les cas cliniquement suspectés. On peut ainsi s'attendre à une proportion de vrais cas de rougeole faible voire proche de celle des Anglais (3 % estimée sur un ensemble d'éruptions fébriles) [12].

A terme, les outils de surveillance devront être ceux utilisés par les pays plus avancés dans le processus d'élimination [13], à savoir notification exhaustive, définition clinique large pour avoir une sensibilité élevée et détecter tous les cas suspects, confirmation biologique pour améliorer la spécificité et n'identifier que les vrais cas, typage des souches pour retracer leur origine, mesure des couvertures vaccinales pour chacune des doses, estimation de la proportion de la population susceptible par modélisation ou étude sérologique.

RÉFÉRENCES

- Stein CE, Birmingham M, Kurian M, Duclos P, Strebel P. The global burden of measles in the year 2000—a model that uses country-specific indicators. *J. Infect. Dis.* 2003; 187 Suppl 1:S8-14.
- de Quadros CA, Izurieta H, Carrasco P, Brana M, Tambini G. Progress toward measles eradication in the region of the Americas. *J. Infect. Dis.* 2003; 187 Suppl 1:S102-10.
- WHO regional Office for Europe. Health21 – the health for all policy for the WHO European Region. *European Health for all Series*, no.6 Copenhagen. 1999.
- Heinonen OP, Paunio M, Peltola H. Total elimination of measles in Finland [editorial]. *Annals of Medicine* 1998; 30(2):131-3.
- Anderson RM, May RM. Directly transmitted infectious diseases: control by vaccination. *Science* 1982; 215:1053-60.
- Cutts FT, Henao-Restrepo AM, Olivé JM. Measles elimination: progress and challenges. *Vaccine* 1999; 17 Suppl 3:S47-52.
- BEH 06/2003 : Calendrier vaccinal 2003 – Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France.
- Antona, D Guignon, N. La couverture vaccinale en France en 2001. Bussière, E. *BEH* 36, 169-72. 9-9-2003.
- Analyse des volumes de prescriptions de vaccins associés – à partir des données extraites de l'EPPM. IMS-Health – Novembre 2002, Département services Clients.
- Sentinelles. Surveillance épidémiologique du réseau Sentinelles. Bilan annuel Janvier-Décembre 2002.
- Gindler JS et al. Epidemiology of measles in the United States in 1989 and 1990 *Pediatr Infect Dis J.* 1992 Oct; 11(10):841-6.
- Ramsay ME, Jin L, White J, Litton P, Cohen B, Brown D. The elimination of indigenous measles transmission in England and Wales. *JID* 2003; 187(suppl1):S198-207.
- EPI – WHO Europe. Measles: a strategic framework for the elimination of measles in the European region, Copenhagen 1999.

Investigation de cas de rougeole en région Provence-Alpes-Côte-d'Azur au cours du premier semestre 2003

Caroline Six¹, Florian Franke¹, Alexa Pieyre¹, Christine Zandotti², François Freymuth³, Fabian Wild⁴, Isabelle Parent du Châtelet⁵, Philippe Malfait¹

¹Cellule interrégionale d'épidémiologie Sud, Marseille ²Laboratoire de virologie de la Timone, Marseille
³Laboratoire de virologie du Centre hospitalier universitaire Clémenceau, Centre national de référence associé, Caen
⁴Centre national de référence de la Rougeole, Lyon ⁵Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

INTRODUCTION

La rougeole en France, maladie à déclaration obligatoire de 1945 à 1985, est surveillée depuis 1985 par le réseau Sentinelles, créé par l'Inserm U444, sur la base de la déclaration du nombre hebdomadaire de cas vus en consultation par des médecins libéraux volontaires. L'incidence nationale extrapolée à partir de ces données est passée de plus de 300 000 cas par an en 1985 à moins de 5 200 cas en 2002 (IC 95 % : 1 300-9 000). Parallèlement, une augmentation de l'âge des cas a été observée, puisque la proportion des patients âgés de plus de 10 ans était de 13 % en 1985, 48 % en 1997 et 62 % en 2002 [1].

En 2001 en France, la couverture vaccinale vis-à-vis de la rougeole était estimée à 84,6 % à 24 mois, avec des disparités par département et notamment des chiffres plus bas dans la moitié sud de la France [2]. En région Provence-Alpes-Côte-d'Azur (PACA), la couverture vaccinale était de 84 % dans les Alpes-Maritimes, de 82 % dans les Bouches-du-Rhône et le Var, de 76 % dans le Vaucluse et de 59 % dans les Alpes-de-Haute-Provence. Les données ne sont pas disponibles pour les Hautes-Alpes.

Les conditions épidémiologiques actuelles demeurent donc propices à la survenue de bouffées épidémiques avec, comme principale population à risque, les enfants non vaccinés. Or la France, tout comme les autres pays d'Europe, s'est engagée, conformément aux objectifs de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dans une politique d'élimination de la rougeole qui doit aboutir en 2010 [3].

Fin mai 2002, le laboratoire de virologie du Centre hospitalier universitaire (CHU) de la Timone à Marseille informait l'InVS de la survenue de 5 cas de rougeole confirmés chez de jeunes adultes résidant à Marseille. Une investigation, coordonnée par la Cellule interrégionale d'épidémiologie (Cire) Sud et destinée à documenter l'intensité de la circulation du virus dans la région PACA était mise en œuvre afin d'orienter, le cas échéant des mesures de contrôle, en particulier vaccinales.

Cet article présente les résultats de cette investigation.

MÉTHODES

L'investigation des cas de rougeole s'est déroulée en plusieurs phases :

- Une réponse à l'alerte du laboratoire de virologie du CHU de la Timone avec interrogatoire individuel des cas signalés (initiée le 20 mai 2003).

- Une recherche active d'autres cas de rougeole à Marseille et dans les villes environnantes auprès de divers acteurs et structures sanitaires : hôpitaux, cliniques, Conseil général, Service communal d'hygiène et de santé, SOS Médecins, Médecins du Monde, médecine scolaire... (initiée le 29 mai 2003).

- Une recherche rétrospective des cas de rougeole en PACA confirmés sérologiquement, depuis janvier 2003 auprès des principaux laboratoires réalisant la recherche d'IgM antirougeoleuses en France (initiée le 2 juin 2003).

- Une enquête auprès de médecins généralistes des chefs lieux de trois départements (Marseille, Avignon, et Digne-Les-Bains) où la circulation du virus était active (initiée le 19 juin 2003).

- Une enquête rétrospective auprès des médecins généralistes (dont certains homéopathes), pédiatres, dans une zone située entre Manosque et Digne, où suite à des entretiens téléphoniques avec des biologistes, de nombreux cas de rougeole avaient été signalés (initiée le 27 juin 2003).

Définition de cas

Trois niveaux de définition de cas ont été utilisés pour dénombrer les cas.

Cas confirmé biologiquement : cas chez lequel la sérologie IgM anti-rougeole était positive.

Cas confirmé épidémiologiquement : cas clinique chez une personne ayant eu un contact dans les 7 à 18 jours avant le début des signes avec un cas confirmé biologiquement.

Cas clinique : cas pour lequel un diagnostic de rougeole a été posé par le médecin traitant.

Recueil des données

Les variables suivantes ont été collectées : identification du cas, département de résidence ou arrondissement pour Marseille, date de la première sérologie pour les cas confirmés biologiquement ou date du diagnostic clinique pour les cas cliniques, hospitalisation, survenue de complications, statut vaccinal et motif de non vaccination.

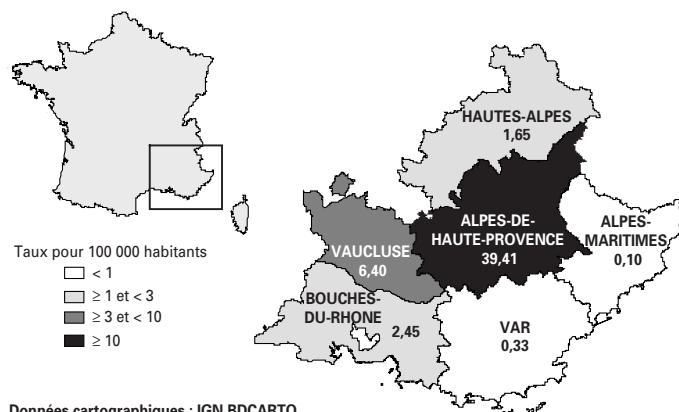
RÉSULTATS

Nombre de cas

Les différentes phases de l'enquête ont permis d'identifier 259 cas suspects de rougeole, dont 138 ont pu être documentés : 74 ont été confirmés biologiquement, 2 épidémiologiquement et 62 cliniquement. Ainsi, le taux de cas détectés pour la région PACA était de 3,1 cas pour 100 000 habitants. Le département le plus touché a été les Alpes-de-Haute-Provence avec un taux de 39,4 cas pour 100 000 habitants, suivi par le Vaucluse et les Bouches-du-Rhône, avec respectivement 6,4 cas et 2,5 cas pour 100 000 habitants (figure 1).

Figure 1

Taux de cas de rougeole détectés pour 100 000 habitants par département, région PACA, 1^{er} semestre 2003



Données cartographiques : IGN BDCARTO

Caractéristiques des cas documentés

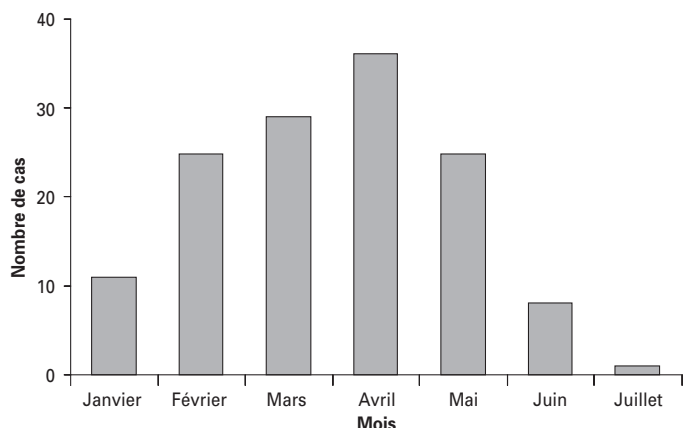
Description en temps, lieu et personne : Les premiers cas ont été relevés à partir de la première semaine de janvier et le dernier cas notifié est apparu en juillet, avec un maximum de cas en avril (figure 2). Trois départements regroupaient 96 % des cas de rougeole identifiés. Il s'agissait des Alpes-de-Haute-Provence (40 %), des Bouches-du-Rhône (33 %) et du Vaucluse (23 %).

Le sexe ratio Homme/Femme était de 1,1. L'âge moyen était de 15 ans [de 11 mois à 57 ans] sur l'ensemble de la région, de 11 ans pour les Alpes-de-Haute-Provence, de 14 ans pour le Vaucluse et de 20 ans pour les Bouches-du-Rhône (figure 3).

Statut vaccinal : Il était connu pour 68 sujets (50 %), 60 sujets n'avaient pas été vaccinés, 8 avaient reçu une seule dose (entre 1 et 15 ans).

Figure 2

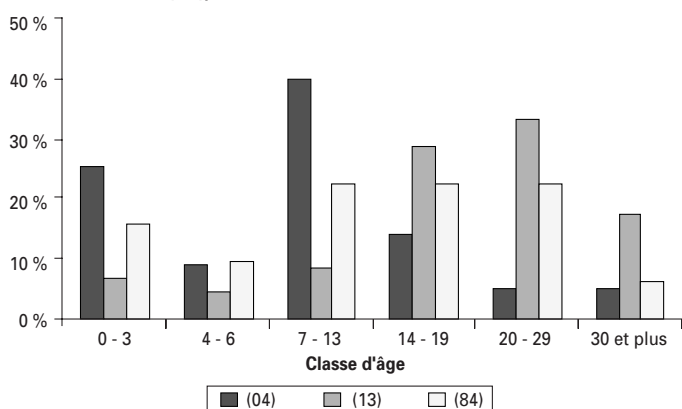
Distribution mensuelle des cas de rougeole documentés, région PACA, janvier-juillet 2003



Caractéristiques cliniques : Au total 25 sujets, soit 18 % des cas documentés, ont été hospitalisés. Les motifs d'hospitalisation étaient liés à des difficultés de diagnostic, par rapport à des diagnostics différentiels de toxidermie, de primo-infection VIH, ou des tableaux cliniques sévères tels que des atteintes cutanées atteignant plus de 90 % de la surface corporelle (3 cas) et l'altération sévère de l'état général (2 cas). Aucun décès n'a été signalé. Les principales complications graves rencontrées ont été une pneumonie (2 cas), des signes neurologiques (sans encéphalite) (2 cas), des troubles digestifs bénins (9 cas) et une otite (1 cas). Ces patients n'étaient pas vaccinés ou avaient un statut vaccinal inconnu.

Figure 3

Distribution des cas de rougeole documentés par âge, départements des Alpes-de-Haute-Provence (04), des Bouches-du-Rhône (13), et du Vaucluse (84), 1^{er} semestre 2003



Il est à noter qu'une rougeole est survenue chez une femme enceinte de 3 mois dont l'issue de la grossesse n'a pas été documentée.

Description microbiologique : Sur les 74 cas confirmés biologiquement, quatre échantillons (3 urinaires, 1 pharyngé) ont été envoyés au CHU de Caen pour analyse par RT-PCR et au Centre national de référence (Unité Inserm 404 à Lyon) pour typage génotypique. Les 4 échantillons étaient positifs en PCR et l'étude du typage effectué sur deux d'entre eux a permis de retrouver le génotype D7.

DISCUSSION ET CONCLUSION

L'épidémie de rougeole qui a sévi dans la région PACA au cours du premier semestre 2003 a probablement évolué par plusieurs flambées locales et donc, avec une hétérogénéité spatiale à l'échelle des différents départements de la région.

La survenue de cas groupés de rougeole a été favorisée par la faible couverture vaccinale créant des poches de population non immune. L'enquête a mis en évidence une corrélation entre les niveaux de couverture vaccinale des départements et l'âge moyen de survenue des cas, suggérant un déplacement de l'âge des cas de l'enfance vers l'adolescence et l'âge adulte lié au ralentissement de la circulation du virus [4].

La baisse du nombre de cas, amorcée dès les mois de mai et juin, peut s'expliquer d'une part, du fait de la saisonnalité de la rougeole en France [1], maladie plus fréquente au cours de la première moitié de l'année, et d'autre part par la fermeture des écoles liée aux mouvements de grève des enseignants avant les vacances d'été.

L'objectif de cette investigation était de documenter l'intensité de la circulation du virus dans la région PACA, ce qui n'a pu être totalement réalisé. En effet, l'enquête a été limitée dans un premier temps à un nombre restreint de médecins généralistes dans trois chefs lieux de départements. Ce choix avait été basé sur des critères de faisabilité (contraintes logistiques) et non de représentativité de l'activité de tous les médecins généralistes des trois départements. Malgré cette orientation, le taux de participation a été faible (20 % des médecins généralistes ont répondu spontanément, et 40 % d'entre eux après plusieurs relances par téléphone) au regard de la mobilisation importante d'une équipe d'épidémiologistes. Au vu de ces résultats, l'étude n'a pas été étendue à toute la région.

Les différentes enquêtes menées dans le cadre de l'investigation pointent les limites du système actuel de surveillance de la rougeole en France. En effet, à partir des cinq cas de rougeole identifiés à Marseille, 259 cas ont été finalement répertoriés par l'investigation, chiffre vraisemblablement sous-estimé par rapport à la réalité. Sans l'alerte donnée par le laboratoire de virologie du CHU de la Timone, ces cas seraient probablement passés inaperçus, le réseau Sentinelles n'ayant détecté aucun cas dans la région pour le semestre.

La détection précoce des situations épidémiques implique la mise en place d'un système de surveillance renforcée en France, reposant sur la notification systématique des cas. Actuellement, le réseau Sentinelles ne répond plus à cet objectif en raison du faible nombre de cas survenant en France. Cependant, la rougeole reste d'actualité et le risque épidémique élevé.

La vaccination doit être renforcée si on veut prévenir ces foyers épidémiques et prétendre à l'élimination de la maladie avant 2010. Cet objectif ne peut être atteint qu'avec la participation des décideurs, des professionnels de santé et de la population.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier de leur collaboration les médecins praticiens, les médecins et les biologistes des Centres hospitaliers, les biologistes des laboratoires d'analyse et de biologie médicale et les médecins des PMI et de la Médecine scolaire qui ont collaboré à cette investigation, ainsi que les Directions départementales des affaires sanitaires et sociales des départements des Alpes de Haute-Provence, des Bouches-du-Rhône et du Vaucluse.

RÉFÉRENCES

- [1] Sentiweb, serveur du Réseau SENTINELLES des Médecins libéraux français: < <http://www.b3e.jussieu.fr/sentiweb> >
- [2] Antona D, Bussière E, Guignon N, Badeyan G, Lévy-Bruhl D. La couverture vaccinale en France en 2001. BEH 2003 ; 36 : 169-72
- [3] Progress towards measles elimination, WHO Eastern Mediterranean Region, 1980-1998. Wkly Epidemiol Rec. 1999 Dec 17; 74(50):434-9
< <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1999/wer7450.pdf> >
- [4] Bonmarin I, Levy-Bruhl D. La rougeole en France : impact épidémiologique d'une couverture vaccinale sub-optimale, Eurosurveillance, 2002, 7, 4, 55-60
< <http://www.eurosurveillance.org/em/v07n04/v07n04.pdf> >
- [5] Miller DL. Frequency of complications of measles. Br Med J 1963; 11:75-8