

## **Mycobacterium tuberculosis : BCG et stratégies vaccinales**

Le vaccin BCG ou bacille de Calmette Guérin a été obtenu à partir d'une culture de *Mycobacterium bovis* atténué par 230 passages sur pomme de terre bilinguée glycérolisée, réalisés pendant 13 ans. La base moléculaire rendant compte de l'atténuation de *Mycobacterium bovis* n'a pas été établie, mais de récentes études ont montré des délétions majeures dans le génome bactérien (*European commission Cost/STD initiative*, 1996). La souche, stable, a été appliquée pour la première fois à l'homme en 1921 et admise par la Ligue des Nations en 1928. La vaccination BCG a été depuis lors largement utilisée, et l'est toujours puisque son administration est obligatoire dans 64 pays et recommandée dans 118 autres. En 1995, la couverture vaccinale mondiale était estimée à 87 %.

La vaccination par le BCG a un effet protecteur individuel et n'a pas d'impact sur les formes contagieuses. Les mesures les plus efficaces pour les réduire sont bien entendu le dépistage et le traitement des cas, en priorité des cas contagieux.

### **Efficacité et tolérance vaccinales**

Le BCG est le vaccin le plus utilisé dans le monde mais également le plus controversé (Bloom et Fine, 1994). Les estimations de l'effet protecteur du BCG contre la tuberculose pulmonaire varient de 0 à 80 %. Cette variabilité est attribuée à de très nombreux facteurs (préparation du BCG, différences génétiques et nutritionnelles des populations, environnement, contact préalable avec des mycobactéries, position géographique latitudinale...). Il ne semble pas légitime de parler d'un effet « moyen » protecteur du BCG, qui ne traduirait pas cette extrême variation des valeurs d'efficacité. Aussi compliqué que cela puisse être, et quel que soit son mécanisme, l'hétérogénéité de l'efficacité du BCG est un élément essentiel dans la connaissance des réactions immunes (ou de l'immunologie) de la tuberculose.

La meilleure méthode pour évaluer le pouvoir protecteur du BCG est l'étude prospective, randomisée en double aveugle, du devenir d'enfants vaccinés et non vaccinés. Ces études sont difficiles à organiser et coûteuses, donc rarement réalisées. Depuis 1980, l'OMS a parrainé des évaluations du pouvoir protecteur de la vaccination BCG chez les nouveau-nés et les enfants par deux méthodes moins onéreuses : études cas-témoins et études d'enfants au contact de malades tuberculeux contagieux.

L'analyse complète des résultats de ces études (Milstien, 1989 ; Colditz et coll., 1994) conclut que les taux de protection les plus élevés sont retrouvés dans la prévention des méningites et des miliaires tuberculeuses. Chez l'enfant, le pouvoir protecteur du BCG vis-à-vis de ces deux formes de manifestations tuberculeuses varie de 60 à 90 % (Fine, 1989 ; Milstien et Gibson, 1990 ; Rodrigues et coll., 1993). Il ne semble pas exister de différence entre les préparations de vaccins dans les conditions des essais, et tous les essais ont été menés après vaccination par voie intradermique. Il n'y a donc aucune raison valable de choisir une préparation plutôt qu'une autre.

Une étude de Sirinavin et coll. en 1991 à Bangkok a montré que le taux de protection global était de 83 %, mais que des variations existaient selon la précision du diagnostic de tuberculose, les formes cliniques, le délai depuis la vaccination et l'intensité de la contamination.

Le *Medical Research Council Trial* a montré en 1972 que la protection des adolescents par le BCG durait 10 ans au moins. En 1972 à Chicago, Rosenthal a conclu à une durée de protection de 23 ans après vaccination avant l'âge de 3 mois (Rosenthal, 1980). Ces données tendraient à suggérer qu'un rappel n'est pas nécessaire pour maintenir la protection induite par le BCG, lorsqu'il est administré à la naissance. Un travail effectué en Australie (Patel et coll., 1991) n'a montré qu'un effet protecteur modeste après vaccination entre 12 et 14 ans. Les résultats en Irlande (Johnson, 1993) ont montré un risque de tuberculose 3,8 fois plus élevé chez les enfants de moins de 15 ans non vaccinés à la naissance par rapport à ceux vaccinés systématiquement. Des études semblent indispensables pour mesurer le pouvoir protecteur d'un rappel et apprécier l'efficacité des vaccinations itératives. Cependant, ces études sont rendues difficiles par de nombreux facteurs (faible incidence de la tuberculose dans les pays développés, même en l'absence de BCG, longue durée de l'évaluation, difficulté d'apprécier l'effet protecteur au résultat du test tuberculinique...). La seule étude disponible, qui concerne la Finlande, a conclu à l'inutilité de la revaccination (Tala-Heikkila et coll., 1991). Les vaccinations de l'adulte, effectuées seulement chez les professionnels de santé dans certains pays, mériteraient d'être évaluées ; une étude de Brewer et Colditz (1995) suggère que la revaccination du personnel de santé pourrait réduire l'incidence des épisodes tuberculeux.

En France, l'efficacité protectrice du BCG a été évaluée sur l'incidence des méningites tuberculeuses chez des enfants du Bas-Rhin. Le risque moyen de méningite a été en 20 ans de 7,3 pour 1 000 chez 2 174 enfants primo-infectés

et jamais vaccinés, et de 1,1 pour 1 000 chez 3 606 enfants atteints d'infection tuberculeuse primaire mais antérieurement vaccinés. Le taux de protection est alors de 85 % (Lotte et coll., 1988). En 1990, l'efficacité protectrice du BCG contre les méningites chez les enfants de moins de cinq ans a été estimée à 87,5 % (95 % IC : 30-98) et le taux de couverture vaccinale par le BCG dans cette tranche d'âge était de 80 %. Quatorze cas de méningites tuberculeuses pourraient avoir été prévenus par la politique actuelle de vaccination (Schwoebel et coll., 1994a).

Le BCG étant un vaccin vivant atténué, on peut en attendre de rares complications. Les complications les plus fréquentes sont locorégionales (adénites), les plus graves étant les ostéites et les infections généralisées à BCG. Romanus a analysé les effets secondaires en Suède chez les enfants de moins de 6 ans vaccinés avec la souche Copenhague 1331 (Romanus et coll., 1993). L'analyse rétrospective de 139 000 enfants vaccinés entre 1979 et 1991 a montré une incidence d'effets secondaires de l'ordre de 1,9 pour 1 000 vaccinés : 1,4/1 000 sont des adénites suppurées ou non et 4 BCGites généralisées ont été retrouvées chez des enfants vaccinés à la naissance, dont 3 chez des enfants ayant un déficit immunitaire majeur non diagnostiqué au moment de la vaccination. En 1975, une incidence d'ostéites de l'ordre de 29/100 000 a incité la Suède à interrompre son programme de vaccination généralisée des nouveau-nés, le réservant exclusivement aux enfants étrangers, à haut risque d'infection tuberculeuse.

Les données de l'OMS en matière de réactions secondaires à la vaccination BCG sont présentées dans le tableau 10.I. La fréquence des accidents locorégionaux est dose-dépendante et liée également au type de souche utilisée. De plus, certaines caractéristiques de l'hôte influencent la fréquence des complications :

- l'âge : il y a beaucoup plus d'adénites lorsque la vaccination est effectuée chez le nouveau-né et l'enfant de moins de 2 ans que plus tard ;
- l'état immunitaire : il y a beaucoup plus de complications généralisées et éventuellement locales chez les enfants souffrant de déficit immunitaire portant sur le système à médiation cellulaire T.

**Tableau 10.I : Réactions secondaires observées après vaccination par le BCG (OMS, 1983).**

Réactions secondaires	Taux (pour 100 000 vaccinés)
BCG disséminés	< 0,1
Ostéites	> 0,1-30
Adénites suppuratives chez l'enfant de moins de 2 ans	200-4 300

En termes pratiques, le risque majeur concerne les dysfonctionnements des cellules T consécutifs à une infection par le VIH, qui est toutefois exceptionnel 109

à la naissance chez les enfants nés de mères infectées par le VIH. Plusieurs études ont d'ailleurs montré l'absence de risque de la vaccination à la naissance (Lallemand-Le Cœur et coll., 1991, Dabis et coll., 1994), et ces constatations justifient la politique de vaccination des nouveau-nés des pays en développement à forte incidence de tuberculose (O'Brien et coll., 1995), préconisée par l'OMS. Cependant, en raison du risque connu des disséminations de l'infection par le BCG chez les enfants ayant un déficit immunitaire confirmé, en particulier liés à l'infection par le VIH, l'OMS déconseille la vaccination des enfants ayant des signes cliniques de SIDA (*Special Programm on AIDS*, 1987). Enfin, il a été rapporté à plusieurs reprises que l'efficacité du BCG pouvait varier en fonction de l'état nutritionnel (*Fourth Report to Medical Research Council* 1982). On sait que la malnutrition entraîne une réduction de la réponse à la tuberculine, mais celle-ci n'est pas le seul facteur impliqué dans la réponse au BCG. En l'état actuel des connaissances, la vaccination des enfants dans les pays à forte endémie tuberculeuse devrait être pratiquée avant l'apparition des malnutritions graves.

### Stratégies vaccinales

Malgré les incertitudes et les controverses portant sur son efficacité, il est cependant largement admis que le BCG doit être utilisé dans les pays où la tuberculose continue de représenter un important problème de santé publique (Levy-Bruhl et Guérin, 1995).

L'OMS recommande une dose par voie intradermique à la naissance ou au premier contact de l'enfant avec une équipe de santé. Elle a récemment insisté sur l'inutilité des contrôles tuberculiques et des revaccinations.

La plupart des pays (182) dans le monde utilisent la vaccination BCG. Les exceptions sont certains pays d'Europe et les États-Unis. En Europe, les calendriers varient d'un pays à l'autre (tableau 10.II), y compris dans des régions où l'incidence de la tuberculose et les conditions socio-économiques sont comparables (par exemple, Danemark, Norvège, Suède et Pays-Bas).

Ces politiques vaccinales dépendent plus des traditions et habitudes que d'une réelle analyse coût-avantage ou coût-efficacité. Six pays, dont le taux d'incidence de la tuberculose pour 100 000 habitants varie entre 7,9 et 23,9, n'utilisent pas le BCG. Six autres, dont le taux d'incidence est compris entre 7,2 et 17,5, vaccinent seulement les enfants à risque à la naissance, après 6 mois ou même à 13 ans. Le reste des pays vaccine toute une cohorte d'enfants, à la naissance, à 6 ou à 12 ans, avec ou sans revaccinations, faisant précéder les vaccinations à 6 ou 12 ans d'une vaccination à la naissance des enfants à risque. À l'âge de 12 mois, 80 % des enfants de la région européenne de l'OMS sont vaccinés par le BCG (OMS, 1995).

L'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR) a proposé récemment des critères pour l'arrêt du BCG, basés sur un

**Tableau 10.II : Politiques vaccinales relatives au BCG en Europe et incidence pour 100 000 habitants en 1993 (source : OMS).**

Abandon de la vaccination par le BCG	Italie (8,3), Danemark (7,9), Luxembourg (8,9), Belgique (15), Espagne (23,9), Islande (?), San Marin (12,5)
Vaccination des enfants « à risque », uniquement	
• à la naissance	Autriche (16,1), Suisse (13,2)
• après l'âge de 6 mois	Pays-Bas (10,5), Allemagne (17,5)
• à 13 ans	Israël (8), Suède (7,2)
Vaccination d'une cohorte d'enfants	
• à la naissance	Finlande (10,7)
• à la naissance + une revaccination	Albanie (18,8), Arménie (16,8), Irlande (17,9), Lituanie (37,2), Moldavie (41,8)
• à la naissance + plusieurs revaccinations	25 pays de la CEI et d'Europe de l'Est
• à la naissance pour les groupes à risque	
+ enfants de 6 ans	France (16,1)
+ enfants 12 ans	Grande-Bretagne (11,3)
• à 12 ans	Grèce (?), Malte (7,2), Norvège (5,9)

L'incidence des épisodes tuberculeux pour 100 000 habitants est indiquée pour chaque pays, entre parenthèses.

risque infectieux annuel de moins de 0,1 %, une incidence des tuberculoses pulmonaires à expectoration positive de moins de 5/100 000 et une incidence des méningites tuberculeuses chez l'enfant de moins de 5 ans inférieure à 1 cas pour 10 millions (UICTMR, 1994). La situation épidémiologique de la tuberculose en France était, au début des années 90, proche de ces critères, alors que la politique de vaccination BCG restait l'une des plus lourdes qui soit, en raison de la pratique de revaccination systématique des sujets tuberculino-négatifs jusqu'à l'âge adulte. Compte tenu de l'évolution épidémiologique d'une part et d'études coût-bénéfices et coût-efficacité d'autre part, une simplification a été proposée pour la France (CIE, CNRVE, 1994).

Un décret et un arrêté en date du 5 septembre 1996 ont ainsi défini les nouvelles modalités d'application de la vaccination par le BCG. La vaccination, par voie intradermique, ou par multipuncture avant l'âge de 3 ans, reste obligatoire pour tous les enfants avant leur entrée en collectivité, au plus tard à l'âge de 6 ans. La vaccination précoce, dès la naissance, est réservée aux nouveau-nés vivant dans des milieux à risque. Quant aux adultes soumis à cette vaccination obligatoire, leur liste s'est sensiblement réduite : ainsi, les personnels travaillant dans des entreprises industrielles ou commerciales, ou dans l'administration, ne doivent plus systématiquement être vaccinés. Une deuxième modification des modalités de cette vaccination concerne le nombre de contrôles effectués et le nombre maximum des vaccinations obligatoires : un premier contrôle par intradermoréaction intervient dans l'année suivant la primovaccination (et au plus tôt 3 mois après), puis entre 11 et 13 ans. En cas de négativité du test tuberculique, les sujets sont revaccinés. Les sujets ayant

subi deux vaccinations par le BCG par voie intradermique, même s'ils ont un test à la tuberculine négatif, sont considérés comme ayant satisfait aux obligations vaccinales. La séropositivité au VIH représente une contre-indication. Chez le nourrisson né de mère séropositive, la vaccination ne pourra intervenir qu'après disparition des anticorps de la mère et confirmation de la séronégativité de l'enfant.

## **Évaluation économique de différentes stratégies de vaccination**

Le Centre International de l'Enfance a effectué en 1993 l'évaluation économique de différentes stratégies de vaccination pour la France. Cinq stratégies alternatives ont été comparées :

- maintien de la stratégie (vaccination de tous les enfants à l'entrée en collectivité, puis revaccination (jusqu'à trois fois) des sujets négatifs aux cinq contrôles tuberculiques) ;
- limitation à deux BCG par sujet ;
- limitation à un seul BCG par sujet ;
- vaccination limitée aux seuls groupes à risque ;
- arrêt de toute activité de tests et de vaccinations.

Pour les trois stratégies intermédiaires, en plus du ou des contrôles post-vaccinaux immédiats, trois tests tuberculiques, effectués à 6, 10 et 15 ans, ont été retenus.

L'incidence de la maladie a été estimée pour les différentes stratégies, à partir d'un modèle mathématique. La validation du modèle a été effectuée en comparant les caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose qu'il fournissait avec les résultats des données de la déclaration obligatoire. Le modèle aboutit à une incidence de 12 842 cas, très proche de l'incidence pour 1991 estimée autour de 13 500 cas, en tenant compte d'un taux de sous-notification proche de 60 % (Lévy-Bruhl et coll., 1994).

Toutes les stratégies modélisées aboutissent à une diminution progressive de l'incidence de la maladie, y compris en cas d'arrêt complet de la vaccination. Vingt ans après le changement de stratégie, le maintien de la stratégie vaccinale actuelle aboutirait à une incidence annuelle de 9 558 cas, contre 11 145 cas attendus en cas d'arrêt complet de la vaccination. Cependant, la suppression de toute revaccination des sujets tuberculino-négatifs et surtout l'arrêt complet de la vaccination entraîneraient une augmentation proportionnelle importante du nombre de cas chez les enfants de moins de 15 ans (30 % en l'absence de revaccination et 125 % en cas d'arrêt, au bout de 20 ans).

L'étude économique a consisté en une analyse coût-avantage et une analyse coût-efficacité. L'étude coût-avantage a permis de déterminer l'impact des

changements de stratégie en termes monétaires : le solde entre le bénéfice lié à la réduction des activités de vaccination et les dépenses liées à l'augmentation du coût de traitement des cas a été calculé. L'étude coût-efficacité a permis de pondérer ces conclusions posées en termes purement économiques par la prise en compte de données épidémiologiques. Le ratio entre le solde financier et le nombre de cas supplémentaires induits par chaque stratégie a été calculé. Cet indicateur d'efficacité mesure ainsi l'économie par cas supplémentaire consenti. Seuls les coûts directs ont été pris en compte. Ils incluent les coûts de la vaccination et des tests tuberculiques (produits et actes d'administration), les coûts de prise en charge des effets secondaires du BCG et les coûts de traitement des cas de tuberculose. Les coûts ont été actualisés avec un taux annuel de 5 %.

Le coût total de la politique de vaccination BCG en 1993 a été estimée à 751,2 millions de francs (MF) par an. Les coûts du suivi ultérieur de la primo-vaccination s'élèvent à 665,6 MF (soit 88,6 % du total) dont 517,8 MF (soit 68,9 % du total) correspondant aux coûts d'administration des tests. Les contrôles post-vaccinaux apparaissent peser très lourdement sur le coût de la politique actuelle de vaccination.

L'économie réalisée par l'arrêt d'un élément du programme de vaccination est toujours largement supérieure au coût de traitement des cas supplémentaires induits. Le bénéfice est d'autant plus grand que l'on supprime plus d'éléments du programme de vaccination, et donc particulièrement important lors de la suppression des revaccinations multiples (146 MF après 20 ans). Le gain apparaît également intéressant pour la transition entre la stratégie de vaccination des groupes à risque et l'arrêt total de la vaccination (99 MF après 20 ans).

Des conclusions analogues peuvent être tirées de l'analyse coût-efficacité : après vingt années, l'économie réalisée lors de la suppression des revaccinations multiples est de 0,76 MF pour chaque cas supplémentaire consenti. Ceci est la traduction du fait que la seconde revaccination présente un coût marginal très élevé, pour une faible efficacité. La transition entre la stratégie de vaccination des groupes à risque et l'arrêt de la vaccination correspondrait également à un gain d'efficacité intéressant (0,54 MF par cas supplémentaire consenti).

Cette analyse a conclu que la stratégie la plus favorable consiste à maintenir la primo-vaccination et une unique revaccination des sujets tuberculino-négatifs, après des contrôles systématiques effectués dans l'année qui suit la vaccination ainsi qu'à 6, 10 et 15 ans. L'arrêt complet des activités de vaccination, qui semble également intéressant au terme de l'analyse économique, doit être écarté en raison de ses conséquences épidémiologiques, en particulier de l'augmentation des cas de tuberculose chez les enfants de moins de 15 ans.

Ces résultats ont été pris en compte dans la nouvelle stratégie définie dans le décret et l'arrêté du 5 septembre 1996, stipulant que « après 2 vaccinations par 113

le BCG pratiquées par voie intradermique, les sujets qui ont une intradermo-réaction à la tuberculine négative sont considéré comme ayant satisfait aux obligations vaccinales ».

Il est possible que de nouvelles estimations de l'efficacité de la revaccination puissent également conduire à proposer la suppression de toute revaccination et le maintien, conformément aux récentes recommandations de l'OMS, d'une unique vaccination BCG. Des estimations plus fiables du pouvoir protecteur du BCG en fonction de l'âge apparaissent cependant nécessaires avant d'envisager de telles mesures.

#### BIBLIOGRAPHIE

- BÉGUÉ P, GUÉRIN N, CHIPPAUX A et coll, DGS, CNAM, CFES. Guide des vaccinations 1995. Paris : CFES.
- BLOOM BR, FINE PEM. The BCG experience : implications for future vaccines against tuberculosis. In Bloom BR Eds. *Tuberculosis : pathogenesis, protection and control*. Washington DC : Amer Soc Microbiol. 1994 : 531-557
- BREWER TF, COLDITZ GA. Bacille Calmette-Guérin vaccination for the prevention of tuberculosis in health care workers. *Clin Infect Dis* 1995, 20 : 136-142
- CIE Cnrve. Évaluation économique de la vaccination par le BCG en France : analyse coût-bénéfice, analyse coût-efficacité *Rapport définitif* novembre 1994
- COLDITZ GA, BREWER TF, BERKEY CS et coll. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis : meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994, 271 : 698-702
- DABIS F, LEPAGE P, MSELLATI P et coll. Vaccination de routine et infection par le VIH de l'enfant et de l'adulte. *Cahiers d'études et de recherches francophones Santé* 1994, 4 : 173-181
- European Commission Cost/STD Initiative. Vaccine against tuberculosis. *Vaccine* 1996, 14 : 701-716
- FINE PEM. The BCG story : lessons from the past and implications for the future. *Rev Infect Dis* 1989, 11 : S353-S359
- FINE PEM. Bacille Calmette-Guérin vaccines : a rough guide. *Clin Infect Dis* 1995, 20 : 11-14
- FINE PEM. Variation in protection by BCG : implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995, 346 : 1339-1345
- FINE PEM, RODRIGUES LC. Modern vaccines : mycobacterial diseases. *Lancet* 1990, 335 : 1016-1020
- Fourth Report to the Medical Research Council by its Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Bull WHO* 1982, 46 : 371-385.
- GUÉRIN N, LEVY-BRUHL D. Actualisation des connaissances sur le BCG. Indications en Europe et dans les pays en développement. *Med Trop* 1996, 56 : 173-176
- JOHNSON H. Neonatal BCG policy and childhood tuberculosis in the Republic of Ireland. *Commun Dis Rep* 1993, 3 : R132-R134.

- LALLEMANT LE CŒUR S, LALLEMANT M, CHEYNIER D et coll. Bacillus Calmette-Guerin immunisation in infants born to HIV-1-seropositive mothers. *AIDS* 1991, 5 : 195-199.
- LÉVY-BRUHL D, GUÉRIN N, DE CHAMPEAUX A. Évaluation économique de la vaccination par le BCG en France : analyse coût-bénéfice, analyse coût-efficacité. *Rapport définitif Nov 1994*. Paris : CIE, 1994.
- LÉVY-BRUHL D, GUÉRIN N. Les stratégies vaccinales par le BCG dans les pays européens. *Santé Publique* 1995, 7 : 283-291.
- LOTTE A, WASZ-HOCKERT O, POISSON N, DUMITRESCU N, VERRON M, COUVET E. BCG complications estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics; In : *Adv Tuberc Res* Karger 1984, 21 : 107-193
- LOTTE A, BURGHARD G, PETITJEAN R et coll. Diminution du risque de méningite tuberculeuse chez les enfants en France. Influence de la vaccination par le BCG. *Bull UICTMR* 1988, 63 : 55-59.
- MEHTA KP, MERCHANT SM, KORDE U. Environmental influence on immunity due to BCG vaccination. *Indian J Pediatr* 1976, 13 : 525-532.
- MILSTIEN JB, GIBSON JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO : a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull WHO* 1990, 68 : 93-108
- MILSTIEN J. The immunological basis for immunization tuberculosis WHO/EPI/GEN/93.15
- O'BRIEN KL, RUFF AJ, LOUIS MA, DESORMEAUX J, DELOURDES JJ, MCBRIEN M, COBERLY J, BOULOS R, HALSEY NA. Bacillus Calmette-Guérin complications in children born to HIV-1-infected women with a review of the literature. *Pediatrics* 1995, 95 : 414-418
- O'BRIEN RJ. Preventive therapy for tuberculosis. In : Tuberculosis back to the future : Ed Porter JDH and McAdam KPW *The London School of Hygiene and Tropical Medicine Third annual Public Health Forum*.
- OMS. EPI Newsletter 1983.
- OMS. Programme mondial de lutte contre la tuberculose et programme mondial des vaccins. Déclaration sur la revaccination par le BCG pour la prévention de la tuberculose. *Weekly Epidemiol Rec* 1995, 70 : 229-231.
- PATEL A, SCHOFIELD F, SISKIND V, ABRAHAMS, PARKER J. Case-control evaluation of a school-age BCG programme in subtropical Australia. *Bull OMS* 1991, 69 : 425-433.
- PHAROAH PDP, WATSON JM, SEN S. Selective or universal neonatal BCG immunization : what policy for a district with a high incidence of tuberculosis ? *Public Health* 1996, 110 : 179-183
- RODRIGUES LC, DIWAN VK, WHEELER JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis : a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993, 22 : 1154-1158
- ROMANUS V, FASTH A, TORDAI P, WIHOLM E. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331 : implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993, 82 : 1043-1052.
- ROSENTHAL SR. BCG Vaccine : Tuberculosis-Cancer. Littleton, Mass : PSG Publishing Company ;1980.
- SCHWOEBEL V, HUBERT B, GROSSET J. Tuberculous meningitis in France in 1990 : characteristics and impact of BCG vaccination. *Tuber Lung Dis* 1994a, 75 : 44-48.
- SCHWOEBEL V, HUBERT B, DESENCLOS JC. Investigations à conduire autour d'un cas de tuberculose ou de primo-infection tuberculeuse récente. *Bull Epidemiol Hebd* 1994b, 9 : 39-42.

- SIRINAVIN S, CHOTPITAYASUNONDH T, SUWANJUTHA S, et coll. Protective efficacy of neonatal Bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Pediatr Infec Dis J* 1991, **10** : 359-365.
- Special Programme on AIDS and Expanded Programme on Immunisation. Joint Statement. Consultation on human immunodeficiency virus (HIV) and routine childhood immunisation. *Weekly Epidemiol Rec* 1987, **62** : 297-299.
- TALA-HEIKKILA M, NURMELA T, TALA E., TUOMINEN J. Évaluation du programme de revaccination par le BCG des écoliers en Finlande. *Bull UICTMR* 1991, **66** : 61-64.
- The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. *MMWR* 1996, **45** : 1-18
- UICTMR (IUATLD). Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuberc Lung Dis* 1994, **75** : 79-80
- WÜNSCH-FILHO V, CAJADO MONCAU JE, NAKAO N. Methodological considerations in case-control studies to evaluate BCG vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol* 1993, **22** : 149-155