

Vaccination par le BCG et risque d'atopie

Tyra G. Krause, MD

Anders Hviid, MSc

Anders Koch, MD, PhD

Jeppé Friberg, MD

Thomas Hjulér, MD

Jan Wohlfahrt, MSc

Ove Rosing Olsen, MD

Bjarne Kristensen

Mads Melbye, MD, DMSc

L'exposition dans l'enfance à certaines infections et vaccinations qui induisent une réponse immunitaire de type T_H-1 pourrait protéger contre certaines affections atopiques qui sont caractérisées par l'expression d'une cytokine-type T_H-2 .^{1,2} Il a été suggéré qu'en particulier le BCG aurait ce genre d'effet en raison de sa capacité à stimuler une forte réponse immunitaire de type T_H-1 chez l'homme.³ Pour soutenir cette théorie, la vaccination systématique par le BCG a été interrompue dans la plupart des pays occidentaux en raison d'une augmentation de l'allergie.⁴ Les résultats des quelques études épidémiologiques qui se sont intéressées à l'association hypothétique entre la vaccination par le BCG et les maladies allergiques, sont contradictoires⁵⁻⁹ et, peut-être, modifiés par des biais de sélection, car elles ont été menées dans des pays où le BCG soit faisait partie d'un programme de vaccination systématique soit était administré seulement à des patients à risque élevé.

Au Groenland, le BCG a été administré systématiquement à tous les nourrissons jusqu'en 1990, date à laquelle il a été brutalement interrompu.¹⁰ Cette interruption a offert une opportunité unique de comparer le risque d'atopie parmi des groupes non sélectionnés d'enfants qui étaient soit tous vaccinés par le BCG soit tous non vaccinés. De plus, nous avons recueilli des informations sur la date exacte de la vaccination par le BCG, nous permettant de

Contexte Il a été suggéré que la vaccination par le BCG peut protéger contre le développement de maladies allergiques, en particulier lorsqu'elle est réalisée juste après la naissance. La vaccination par le BCG a été pratiquée systématiquement chez tous les nourrissons au Groenland jusqu'en 1990, date à laquelle elle a été supprimée du programme de vaccination. On ne sait pas si ceci a entraîné une augmentation de la prévalence des atopies chez les enfants nés après l'interruption de la vaccination par le BCG.

Objectif Déterminer si la vaccination par le BCG et l'âge au moment de la vaccination par le BCG sont associés au développement d'une atopie.

Schéma, environnement et participants Étude transversale chez des enfants scolarisés, âgés de 8 à 16 ans, dans quatre villes de la côte nord-ouest du Groenland. Un échantillon de sang était recueilli chez les participants et des informations sur la vaccination par le BCG étaient obtenues au cours de deux périodes, novembre 1998 et novembre 2001. Au total, 1 686 enfants (79 % des enfants disponibles) participaient, dont 1 575 avaient une information complète sur leur statut vaccinal. L'atopie était définie par un résultat positif à un test recherchant les IgE spécifiques sériques contre les allergènes inhalés les plus fréquents.

Critères principaux de jugement Odds ratio (OR) d'atopie chez les enfants vaccinés par le BCG comparés aux enfants non vaccinés et OR suivant l'âge au moment de la vaccination.

Résultats Le risque d'atopie était le même chez les enfants vaccinés par le BCG que chez les enfants non vaccinés après ajustement pour les facteurs confondants (OR : 1,03 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,72-1,48). Le risque d'atopie chez les enfants vaccinés par le BCG n'était pas associé à l'âge au moment de la vaccination ($p = 0,17$).

Conclusions La vaccination par le BCG chez les nourrissons n'est pas associée à une diminution du risque de développement d'une atopie.

JAMA 2003 ; 289 : 1012-1015.

www.jama.com

faire une évaluation du risque d'atopie en fonction de l'âge au moment de la vaccination.

MÉTHODES

Cette étude a été menée dans les villes de Sisimiut, Ilulissat, Aasiaat et Maniitsoq, situées sur la côte nord-ouest du Groenland. Ces villes sont similaires pour le nombre d'habitants (3 500-5 200), le climat, l'infrastructure et les conditions de vie. En novembre 1998, tous les enfants âgés de 8 ans à 16 ans de Sisimiut seule étaient conviés à participer. En novembre 2001, tous les enfants âgés de 9 à 13 ans des quatre villes étaient conviés. L'échantillon était limité aux enfants nés au Groenland. Les enfants répondaient à un auto-questionnaire spontané avec leurs parents concernant les variables socio-démographiques et avaient une prise de sang. Le lieu parental de naissance était utilisé comme indicateur de

l'ethnicité. En conséquence, si l'enfant et ses parents étaient nés au Groenland, 96 % des grands-parents étaient également nés au Groenland, ce qui donnait une forte probabilité à l'enfant d'être Inuit.¹¹ Les enfants vivant à Sisimiut, examinés deux fois étaient seulement inclus au moment du recueil du premier échantillon sanguin. Une approbation du comité d'éthique a été obtenue de la commission pour la recherche scientifique au

Affiliations des auteurs : Department of Epidemiology Research, Danish Epidemiology Science Centre, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark (Drs Krause, Koch, Friberg, Hjulér et Melbye et Mssrs Hviid and Wohlfahrt); Sisimiut Hospital, Sisimiut, Greenland (Dr Olsen) et Pharmacia, Copenhagen, Denmark (Mr Kristensen).

Auteur chargé de la correspondance et des tirés à part : Tyra G. Krause, MD, Department of Epidemiology Research, Danish Epidemiology Science Centre, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK 2300 Copenhagen S, Denmark (e-mail: tgv@ssi.dk).

Groenland. Un consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les enfants participants et de leurs parents.

Les échantillons de sang veineux étaient analysés pour les IgE par le test Unicap total IgE (Pharmacia, Copenhague, Danemark) et pour les IgE spécifiques par le test Phadiatop (Pharmacia), qui est une analyse qualitative (oui/non) des 8 allergènes les plus communs (herbe, bouleau, armoise, chien, chat, cheval, *Cladosporium herbarum*, acariens domestiques) en seul test. Les enfants ayant un test spécifique IgE positif étaient considérés comme étant atopiques.

Des renseignements sur le lieu de naissance de l'enfant, des parents, sur l'âge de la mère à la première naissance et sur l'ordre des naissances étaient recueillis pour tous les enfants à partir du registre civil danois. Tous les habitants du Groenland sont listés dans ce registre par un numéro d'identification unique. Des renseignements sur le poids de naissance étaient recueillis à partir du registre des naissances.

Vaccination par le BCG

Jusqu'en 1990, les nourrissons du Groenland recevaient une vaccination par le BCG intradermique au niveau de la région du deltoïde. Tous les nourrissons recevaient la même dose quelques jours après la naissance. Le vaccin BCG administré entre 1980 et 1990 (souche Copenhague numéro 1331) a été largement utilisé dans de nombreux pays du monde. En raison d'une diminution de l'incidence de la méningite tuberculeuse et de la tuberculose pulmonaire, la vaccination par le BCG a été supprimée des programmes de vaccination au début de 1990¹⁰ et interrompue totalement dans tous les hôpitaux du Groenland l'année suivante. En raison d'épidémies locales de tuberculose, la vaccination par le BCG a été réintroduite en 1997 de façon systématique pour tous les nouveau-nés. Exceptionnellement, les enfants de Maniitsoq, nés entre 1990 et 1997, mais non vaccinés, se sont vus proposer une vaccination en 1997.

Dans la plupart des villes du Groenland, la date exacte de la vaccination par le BCG est enregistrée à la fois dans le protocole de vaccination conservé au centre où l'enfant est né et dont les dossiers de l'hôpital du centre de santé de la ville où vit l'enfant. Les renseignements sur la vaccination par le BCG étaient principalement recueillis à partir des protocoles de vaccination (77 %) disponibles à Sisimiut, Aasiaat et Maniitsoq. Les informations restantes étaient obtenues à partir des dossiers hospitaliers (23 %).

Analyses statistiques

Les odds ratio (OR) pour la prévalence de l'atopie chez les enfants vaccinés par rapport aux enfants non vaccinés et les OR pour la

prévalence en fonction de l'âge au moment de la vaccination étaient évalués à l'aide d'une régression logistique. Pour identifier les variables confondantes de l'association entre BCG et atopie, nous avons utilisé la méthode de modification de l'évaluation,¹² incluant les variables contextuelles montrées dans le **tableau 1** avec les catégories présentées comme si une modification de l'OR pour le BCG de plus de 10 % était présente. Un ajustement sur l'âge a été fait en utilisant les cannelures quadratiques avec des points aux âges de 8, 12 et 16 ans. Les analyses ont été faites en utilisant SAS v 8,2 (SAS Institute Inc, Cary, NC). $P = 0,05$ a été utilisé pour déterminer la significativité statistique.

RÉSULTATS

En novembre 1998, 820 enfants âgés de 8 à 16 ans (85 % des enfants disponibles) étaient inclus et avaient une prise de sang, parmi lesquels 789 étaient nés au Groenland. En novembre 2001, 1 139 enfants âgés de 8 à 13 ans (74 % des enfants disponibles) étaient inclus et avaient une prise de sang, parmi lesquels 1 102 étaient nés au Groenland. Au total, 205 enfants vivant à Sisimiut avaient été examinés à deux reprises et étaient seulement inclus dans l'étude avec leur premier échantillon de sang, permettant d'obtenir un groupe d'étude de 1 686 enfants âgés de 8 à 16 ans. Des informations sur la vaccination par le BCG ont été obtenus chez 1 575 enfants (93 %). Parmi ceux-ci, 1 065 (68 %) avaient été vaccinés, mais seuls trois enfants n'avaient pas d'information sur les dates exactes de la vaccination par le BCG. Au total, 81 enfants avaient été vaccinés après leur 1^{er} année. Parmi ceux-ci, 62 (76,5 %) vivaient à Maniitsoq et avaient été vaccinés au cours de la campagne systématique conduite dans cette ville en 1997. La couverture par le BCG avant l'âge d'un an était de 94 % chez les enfants nés avant le 1^{er} janvier 1990, de 53 % chez les enfants nés en 1990 et seulement de 2 % chez les enfants nés après le 1^{er} janvier 1991.

Les enfants ayant reçu le BCG étaient plus âgés que les enfants non vaccinés (**tableau 1**). De plus, un pourcentage plus élevé des enfants vaccinés avait été examiné en 1998 par rapport à 2001. Le nombre de personnes par chambre à domicile était différent entre les enfants vaccinés et non vaccinés dans les analyses univariées, mais était similaire après ajustement sur l'âge ($p = 0,46$). La distribution des variables contextuelles était autrement similaire chez les enfants vaccinés et non vaccinés.

L'OR ajusté pour la prévalence de l'atopie en fonction de la vaccination par le BCG et de l'âge au moment de la vaccination a été évalué par deux analyses de régression logistique (**tableau 2**). Dans la première analyse, seul l'âge a été un facteur confondant alors que

dans la deuxième analyse, l'âge, l'année au moment de l'examen et le poids de naissance ont été des facteurs confondants. Le risque ajusté d'atopie a été le même chez les enfants vaccinés que chez les enfants non vaccinés (OR : 1,03 ; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,72-1,48). Il n'y a pas eu de modification de l'effet en fonction du site géographique ($p = 0,23$) ou de la source d'information sur la vaccination par le BCG (protocoles de vaccination versus dossiers hospitaliers) ($p = 0,39$). De plus, si les enfants ayant des évaluations répétées de l'atopie ($n = 205$) et les enfants vivant à Maniitsoq ($n = 176$) étaient exclus, le risque global d'atopie restait inchangé (OR : 0,94 ; IC 95 % : 0,61-1,47 et OR : 1,00 ; IC 95 % : 0,68-1,47, respectivement). Il n'y a pas eu d'effet de l'âge au moment de la vaccination sur le risque d'atopie ($p = 0,17$ pour l'hétérogénéité). Les données n'ont pas pu être décrites par une tendance.

L'OR pour l'atopie chez les enfants ayant des informations manquantes sur la vaccination par le BCG par rapport aux enfants vaccinés par le BCG a été de 0,89 (IC 95 % : 0,51-1,77). Dans une sous-analyse, nous avons classé les enfants ayant un manque d'information sur la vaccination par le BCG comme étant soit vaccinés soit non vaccinés en fonction de l'année de naissance (les enfants nés avant 1990 et les premiers six mois de 1990 comme étant vaccinés et les enfants nés plus tard comme étant non vaccinés). L'évaluation globale n'a pas été modifiée (OR : 1,02 ; IC 95 % : 0,70-1,48).

Les taux totaux d'IgE n'ont pas été différents chez les enfants vaccinés et chez les enfants non vaccinés (taux IgE totales moyen [DS] chez les enfants vaccinés et non vaccinés : respectivement 233 [681] et 217 [590] kU/l ; $p = 0,65$).

COMMENTAIRE

En se basant sur une large étude transversale, nous avons trouvé que les enfants vaccinés par le BCG avaient le même risque d'atopie que les enfants non vaccinés. De plus, nous n'avons trouvé aucune différence significative dans le risque d'atopie en fonction de l'âge au moment de la vaccination par le BCG. Globalement, ces résultats ne soutiennent pas l'hypothèse que le BCG a un effet protecteur sur le développement d'une atopie.

Cinq études précédentes ont étudié l'hypothèse que le BCG protégeait contre les maladies allergiques en comparant la prévalence de l'atopie ou des maladies allergiques chez des enfants vaccinés et non vaccinés. Strannergard et collaborateurs⁵ n'ont trouvé aucun effet protecteur du BCG sur les maladies allergiques chez des enfants suédois âgés de 4 à 9 ans, alors qu'un effet non significatif était observé chez des enfants étrangers. De même, Alm et collaborateurs⁶

Tableau 1. Distribution des variables contextuelles chez les enfants vaccinés et non vaccinés par le BCG, âgés de 8 à 16 ans et nés au Groenland (N = 1 575).

Variable	Nombre (%)		Valeur de P pour l'hétérogénéité
	BCG (N = 1 065)	Pas de BCG (N = 510)	
Age au moment de l'examen, années			
8	58 (5,4)	67 (13,1)	< 0,001
9	112 (10,5)	196 (38,4)	
10	124 (11,7)	171 (33,5)	
11	179 (16,8)	39 (7,6)	
12	208 (19,5)	20 (3,9)	
13	178 (16,7)	10 (2,0)	
14	76 (7,1)	7 (1,4)	
15	68 (6,4)	0 (0)	
16	62 (5,8)	0 (0)	
Sexe			
Garçons	526 (49,4)	254 (49,8)	0,88
Filles	539 (50,6)	256 (50,2)	
Ville et année de l'examen			
Sisimiut, 1998	654 (61,4)	75 (14,7)	< 0,001
Ilulissat, 2001	109 (10,2)	155 (30,4)	
Aasiaat, 2001	105 (9,9)	106 (20,8)	
Sisimiut, 2001	41 (3,9)	154 (30,2)	
Maniitsoq, 2001*	156 (14,6)	20 (3,9)	
Lieu parental de naissance			
Groenland/Groenland	904 (84,9)	431 (84,5)	0,14
Groenland/autre	84 (7,9)	34 (6,7)	
Autre/autre	0 (0)	2 (0,4)	
Groenland/inconnu	77 (7,2)	43 (8,4)	
Age maternel à la première naissance, année			
14-19	530 (49,8)	229 (44,9)	0,19
20-29	517 (48,5)	272 (53,3)	
≥ 30	18 (1,7)	9 (1,8)	
Ordre des naissance			
1	415 (39,0)	180 (35,3)	0,31
2	313 (29,4)	168 (32,9)	
3	184 (17,3)	96 (18,8)	
≥ 4	153 (14,4)	66 (12,9)	
Poids de naissance, grammes			
≤ 2 499	35 (3,3)	21 (4,1)	0,85
2 500-3 499	463 (43,5)	230 (45,1)	
3 500-4 499	485 (45,5)	220 (43,1)	
≥ 4500	34 (3,2)	17 (3,3)	
Inconnu	48 (4,5)	22 (4,3)	
Education maternelle (la plus élevée)			
Grade 8-12	152 (14,3)	75 (14,7)	0,93
Commerciale/de formation professionnelle	678 (63,7)	319 (62,5)	
Premier/deuxième cycle, diplômé	114 (10,7)	52 (10,2)	
Inconnu	121 (11,4)	64 (12,5)	
Nombre de personnes par chambre à domicile			
< 1	135 (12,6)	55 (10,8)	0,005†
1 à < 2	608 (57,1)	264 (51,8)	
≥ 2	124 (11,7)	88 (17,3)	
Inconnu	198 (18,6)	103 (20,2)	

* Vingt enfants étaient restés non vaccinés en dépit de la campagne de vaccination de 1997 à Maniitsoq ; parmi ceux-ci, 10 ne vivaient pas à Maniitsoq en 1997 et 3 n'y avaient pas vécu tout au long de 1997.

† peut être expliqué par les différences de la distribution des âges. Après ajustement sur l'âge en utilisant une régression logistique, il n'y avait pas de différence (p = 0,46).

n'ont trouvé aucune association entre BCG et atopie ou maladies allergiques chez des enfants âgés de 2 à 7 ans ayant une hérédité atopique. Cependant, un effet protecteur potentiel du BCG peut avoir été masqué par la forte prédisposition génétique à l'atopie chez les enfants. De plus, en Suède, la vaccination par le BCG n'est administrée qu'à des enfants ayant un risque élevé de tuberculose, ce qui entraîne un taux de vaccination par le BCG de 4 %,¹³ origine probable d'un biais de sélection. Dans une étude menée en Afrique, Aaby et collaborateurs⁷ ont rapporté que les enfants vaccinés par le BCG avaient une prévalence plus faible d'atopie par rapport aux enfants non vaccinés, en particulier si le vaccin avait été administré au cours de la première semaine suivant la naissance. Grüber et collaborateurs⁸ n'ont trouvé aucun effet de la vaccination par le BCG lorsqu'il était administré avant l'âge de six mois sur le développement d'une atopie ou sur les manifestations allergiques à l'âge de 7 ans dans une étude de cohorte ; dans cette étude, 13 % des enfants à risque élevé de tuberculose étaient vaccinés par le BCG et les enfants nés à l'extérieur de l'Allemagne étaient représentés en excès dans le groupe vacciné. Dans une autre étude transversale allemande chez des enfants en âge préscolaire, la vaccination par le BCG n'a eu qu'un faible effet protecteur contre l'asthme chez des enfants allemands, alors qu'un effet protecteur puissant sur les manifestations atopiques était observé chez les enfants d'origine non germanique.⁹

La force de notre étude a été sa capacité à minimiser les biais de sélection, car pratiquement tous les enfants dans une cohorte de naissance étaient soit vaccinés soit non vaccinés. En examinant les enfants du même âge en 1998 et 2001, nous avons été capables de comparer la prévalence de l'atopie chez les enfants vaccinés et les enfants non vaccinés au sein d'un même groupe d'âge. Les deux examens ont été réalisés exactement de la même manière au même moment de l'année, et nous avons recueilli des taux élevés de participation au cours des deux années. On peut émettre l'hypothèse qu'une augmentation de la prévalence de l'atopie de 1998 à 2001 aurait créé un biais dans nos résultats. Cependant, nous avons trouvé que la prévalence de l'atopie suivant l'âge était la même en 1998 et 2001 et nous avons fait un ajustement sur l'année de l'examen dans les analyses. De plus, une augmentation de la prévalence de l'atopie au cours des trois dernières années aurait eu tendance à biaiser nos évaluations en faveur d'un effet protecteur de la vaccination par le BCG. Notre étude a été par ailleurs renforcée par l'évaluation objective de l'atopie chez tous les enfants et par le recueil d'information sur le

VACCINATION PAR LE BCG ET RISQUE D'ATOPIE

statut vaccinal et la date exacte de la vaccination indépendamment de l'évolution pour 93 % des enfants. Le fait que la majorité des enfants ait été vaccinée juste après la naissance, au moment où l'effet protecteur du BCG sur l'atopie a été considéré comme étant le plus important, diminuait le risque de manquer un effet protecteur potentiel de la vaccination par le BCG de même que le fait que notre étude n'était pas restreinte à des enfants génétiquement prédisposés à l'atopie.

Bien que notre étude ne soutienne pas l'hypothèse que la vaccination par le BCG est capable de prévenir le développement d'une atopie, nous ne pouvons éliminer que l'effet de la vaccination par le BCG puisse être différent dans des populations ayant d'autres constitutions génétiques.¹⁴ De plus, notre objectif primaire était l'effet d'une vaccination précoce par le BCG. Aussi, nous avons limité les données concernant les enfants vaccinés à des âges hors des recommandations générales.

Contribution des auteurs : *concept et schéma de l'étude* : Krause, Koch, Wohlfahrt, Olsen, Kristensen, Melbye.

Recueil des données : Krause, Koch, Friberg, Hjuler, Olsen, Melbye.

Analyse et interprétation des données : Krause, Hviid, Wohlfahrt, Olsen, Melbye.

Rédaction du manuscrit : Krause.

Revue critique du manuscrit : Hviid, Koch, Friberg, Hjuler, Wohlfahrt, Olsen, Kristensen, Melbye.

Expertise statistique : Hviid, Wohlfahrt.

Obtention du financement : Krause, Koch, Melbye.

Soutien administratif, technique ou matériel : Krause, Koch, Friberg, Hjuler, Olsen, Kristensen, Melbye.

Supervision de l'étude : Koch, Wohlfahrt, Melbye.

Financement/soutien : cette étude a été soutenue par the Danish Medical Research Council, the Research Centre for Environmental Health, the Committee for North Atlantic Research, the Greenland Homerule, the Jacob and Olga Madsens Foundation, the Rosalie Petersen Foundation, the Dagmar Marshall Foundation, and the Lilly Berthine Foundation.

Tableau 1. Prévalence de l'atopie en fonction de la vaccination par le BCG et de l'âge au moment de la vaccination chez des enfants âgés de 8 à 16 ans nés au Groenland (n = 1 575).

Variable*	Total†	Nombre d'enfants avec une atopie	Prévalence (%)	OR (IC 95 %)	valeur de P pour l'hétérogénéité
Vaccinés par le BCG‡					
Oui	1 065	173	16,2	1,03 (0,72-1,48)	
Non	510	62	12,2	Référence	
Age au moment de la vaccination, jours§					
0-1	111	13	11,7	0,76 (0,38-1,52)	17
2-3	212	38	17,9	1,19 (0,69-2,05)	
4-5	324	65	20,1	1,32 (0,80-2,16)	
6-7	128	23	18,0	1,15 (0,62-2,11)	
8-30	151	23	15,2	1,05 (0,57-1,91)	
31-180	53	3	5,7	0,34 (0,10-1,18)	
≥ 181	83	8	9,6	0,77 (0,35-1,67)	

Abbreviations : IC, intervalle de confiance ; OR : odds ratio

* Toutes les autres variables du tableau 1 non mentionnés dans la légende ‡ et § ci-dessous n'ont pas affecté l'association entre le BCG et l'atopie.

† Les nombres totaux d'enfants vaccinés par le BCG n'atteignent pas 1065, car trois enfants avaient des données manquantes sur la date exacte de la vaccination.

‡ Ajustés sur l'âge

§ Ajustés sur l'âge, l'année de l'examen et le poids de naissance.

Rôle du sponsor : le matériel pour les analyses des IgE a été fourni par Pharmacia, Copenhague, Danemark. Le centre scientifique d'épidémiologie danois est soutenu par la fondation danoise pour la recherche nationale et aucun des deux n'a joué un rôle dans le schéma et la conduite de l'étude, dans le recueil des données, l'analyse et l'interprétation des données, ou dans la préparation, la revue ou l'approbation du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

- Pershagen G. Can immunization affect the development of allergy? *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11(suppl 13):26-28.
- Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax.* 1994;49:1189-1191.
- Marchant A, Goetghebuer T, Ota MO, et al. Newborns develop a Th1-type immune response to *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin vaccination. *J Immunol.* 1999;163:2249-2255.
- Grüber C, Nilsson L, Björkstén B. Do early childhood immunizations influence the development of atopy and do they cause allergic reactions? *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12:296-311.
- Strannegård IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegård O. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy.* 1998;53:249-254.
- Alm JS, Lijla G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet.* 1997;350:400-403.
- Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, et al. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:644-650.
- Grüber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U. Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early bacille Calmette-Guérin-rin-vaccinated and nonvaccinated children. *Pediatrics.* 2001;107:E36.
- Grüber C, Meinschmidt G, Bergmann R, Wahn U, Stark K. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? an epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13:177-181.
- The State of Health in Greenland: Report from the Chief Medical Officer for 1990.* Nuuk, Greenland: Atuarkkiortik; 1991.
- Krause TG, Koch A, Poulsen LK, Kristensen B, Olsen OR, Melbye M. Atopic sensitization among children in an Arctic environment. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:367-372.
- Rothman KJ, Greenland S. Introduction to stratified analysis. In: Winters R, O'connor E, eds. *Modern Epidemiology.* Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers; 1998:253-279.
- Romanus V, Svensson A, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. *Tuber Lung Dis.* 1992;73:150-161.
- Alm JS, Sanjeevi CB, Miller EN, et al. Atopy in children in relation to BCG vaccination and genetic polymorphisms at SLC11A1 (formerly NRAMP1) and D2S1471. *Genes Immun.* 2002;3:71-77.