

A PROPOS DE L'EXPERIMENTATION DE LA VACCINATION PAR LE BCG DANS LA PROPHYLAXIE DE LA LEPRE

ROLAND CHAUSSINAND
Chef du Service de la Lèpre
Institut Pasteur, Paris, France

La lecture de rapports préliminaires, concernant l'expérimentation de la vaccination par le BCG dans la prophylaxie de la lèpre, nous incite à formuler quelques remarques. En effet, cette étude peut être conduite de différentes façons, mais il est indispensable qu'elle soit effectuée de telle manière que les observations qui en résultent entraînent des conclusions valables.

On peut vacciner par voie buccale, sans épreuves préalables à la tuberculine et à la lépromine (6), tous les habitants, où, au moins, tous les enfants, d'une contrée à population recensée où la prévalence de l'infection lépreuse aura été recherchée. Une contrée à caractères démographiques et à endémicité similaires, où la vaccination n'aura pas été pratiquée, servira de témoin.

Cependant, un premier inconvénient consiste dans la difficulté de trouver deux contrées où la lèpre a la même extension et où tous les facteurs pouvant influencer sur l'évolution de l'endémicité se révèlent comparables. Il serait donc préférable de ne vacciner, dans une zone limitée, que 50 pour cent de la population, ou des enfants, et de réserver les 50 pour cent restants comme témoins non vaccinés.

Mais, dans ce cas, les divers groupes d'âge dans les deux sexes devraient comporter un nombre sensiblement égal d'individus vaccinés et non vaccinés. Il est, en effet, connu que la lèpre est généralement plus fréquente dans le sexe masculin que dans le sexe féminin et que les enfants s'infectent en plus grand nombre que les sujets adultes.

Toutefois, le groupe des vaccinés et celui des non vaccinés comprendront ainsi un certain nombre de sujets réagissant déjà à la lépromine, à la suite d'une imprégnation, soit par le bacille de Hansen (allergie bactérienne spécifique), soit par le bacille de Koch (para-allergie bactérienne) (5). Le nombre de ces sujets sensibles à la lépromine sera plus ou moins élevé selon l'âge moyen des individus figurant dans chaque groupe. Ce procédé d'expérimentation ne permet donc que des conclusions fort imprécises.

Cette cause d'erreur serait en partie compensée si les groupes de vaccinés et de non vaccinés comportaient chacun un nombre identique et très élevé de sujets, comparables du point de vue de l'âge et du sexe. Mais, l'inconvénient des enquêtes de grande envergure réside dans le fait qu'elles ne peuvent être accomplies que par un personnel médical et paramédical numériquement important. Or ce personnel étant souvent de formation professionnelle très inégale, les erreurs se trouvent ainsi multipliées. Aussi,

attribuons-nous plus de valeur à une expérimentation moins étendue, pouvant être rigoureusement contrôlée par un seul léprologue compétent.

La manière la plus simple de réaliser une expérimentation ne prêtant pas à la critique consiste à vacciner 50 pour cent des nouveau-nés de chaque sexe, les groupes témoins respectifs étant constitués par les 50 pour cent non vaccinés. Nous estimons qu'il y aurait intérêt à ce que ce procédé soit adopté par tous pays désirant étudier l'action du BCG dans la prophylaxie laxie antilépreuse.

Une expérimentation correcte, mais bien plus compliquée, peut néanmoins être entreprise sur des individus plus âgés.

Dans la prémunition par le BCG contre la tuberculose, ne sont d'ordinaire vaccinés, en dehors des nouveau-nés, que les sujets ne réagissant pas à la réaction de Mantoux et, après la vaccination, cette réaction, si elle reste ou redevient négative, servira également de test pour une revaccination éventuelle. Actuellement, on remplace de plus en plus l'épreuve à la tuberculine par le BCG-test,¹ pratiqué, soit par une injection intradermique d'une dilution de vaccin-BCG tué par la chaleur, soit par une scarification cutanée faite à travers une goutte de vaccin BCG mort ou vivant. Au cours du contrôle des vaccinations par le BCG, ce test se révèle plus sensible que l'épreuve de Mantoux. Cette allergie aux corps bacillaires est souvent dénommée improprement "allergie infratuberculinique." Or, l'allergie aux corps bacillaires et l'allergie tuberculinique sont des phénomènes très différents.

En effet, l'allergie à la tuberculine, c'est-à-dire aux toxines du bacille de Koch, démontre la sensibilisation d'un organisme à ces substances. Elle ne peut donc être interprétée comme un test de prémunition. Elle indique uniquement que le sujet positif héberge, soit des bacilles de Koch virulents, soit du BCG. Tandis que l'allergie aux corps bacillaires, décelable par le BCG-test, constitue, après une vaccination par le BCG, le témoin d'un état de résistance relative de l'organisme à l'agent pathogène de la tuberculose. Ainsi, les enfants vaccinés par le BCG, restant ou redevenant ultérieurement insensibles à la tuberculine, peuvent réagir à l'introduction intradermique de bacilles de Koch tués, ou de BCG morts ou vivants, et, dans ce cas, la prémunition par le BCG doit être considérée comme réalisée, malgré l'absence de la sensibilisation à la tuberculine.²

En ce qui concerne le choix des sujets à vacciner et le contrôle de la vaccination par le BCG contre la tuberculose dans les régions ou la lèpre

¹ Le BCG-test est une épreuve pratiquement identique à celle que nous avons proposée déjà en 1944 (2) et dont il n'est d'ailleurs jamais fait mention. Ajoutons qu'après la seconde publication de notre travail (2) nous avons reçu une lettre du Professeur Carlinfanti, nous signalant qu'en 1936, il était arrivé à des conclusions semblables aux nôtres.

² Nous avons déjà démontré en 1939, que certains enfants vaccinés par le BCG étaient prémunis contre la tuberculose malgré leur insensibilité à la tuberculine (1), mais nous sommes obligé d'avouer qu'à cette époque, notre démonstration a été accueillie avec les plus expresses réserves.

est endémique, une réaction positive au BCG-test ne signifie pas forcément que le sujet est imprégné par le bacille de Koch virulent ou par le BCG, car ce test peut être positif (para-allergie au bacille de Koch) chez un individu indemne de tuberculose et non vacciné par le BCG—donc insensible à la tuberculine—, mais imprégné par le bacille de Hansen et réagissant à la lépromine (3).

Vouloir fonder, dans une vaccination antilépreuse par le BCG, le choix des individus se prêtant à l'expérimentation uniquement sur le résultat négatif des réactions tuberculiques serait une erreur, puisque, dans les régions où la lèpre est endémique, des personnes insensibles à la tuberculine peuvent présenter une réaction de Mitsuda positive et que les sujets sensibles à la tuberculine ne réagissent pas forcément à la lépromine. Du reste, dans une vaccination antilépreuse, ce n'est pas l'allergie tuberculique ni même l'allergie au bacille de Koch qui est le but à atteindre, mais la para-allergie au bacille de Hansen. Ce sera donc la réaction négative de Mitsuda qui permettra, en premier lieu, de reconnaître les sujets aptes à l'expérimentation et, plus tard, ce sera la réaction positive de Mitsuda qui indiquera chez les vaccinés que la vaccination a été accomplie avec succès.

Mais, l'épreuve à la lépromine seule est insuffisante. Elle devra être complétée par un autre test, permettant d'éliminer les sujets négatifs à la lépromine, mais imprégnés par le bacille de Koch, dont l'organisme est incapable—soit "constitutionnellement," soit à la suite d'une contamination lépreuse—de développer une allergie et une para-allergie au bacille de Hansen. Pour cela, on pourrait évidemment se servir de l'épreuve à la tuberculine, qui décèle la sensibilité aux toxines du bacille de Koch. Toutefois, dans une expérience concernant la lèpre, il paraît plus logique d'utiliser un antigène à base de bacilles tuberculeux. En effet, l'expérimentation de la vaccination par le BCG dans la lèpre est fondée sur la théorie de l'antagonisme entre tuberculose et lèpre, il est donc préférable de rechercher l'allergie aux corps bacillaires, qui peut être interprétée comme un test de prémunition, en employant une épreuve analogue à celle de Mitsuda. Or, le BCG-test, effectué avec du BCG mort ou vivant, c'est-à-dire avec un bacille de Koch artificiellement modifié et rendu avirulent, ne peut être comparé avec la réaction de Mitsuda, dont l'antigène est constitué par une suspension de bacilles virulents, tués par la chaleur.

Au contraire, la nouvelle réaction, que nous avons proposée en 1944 (2), est analogue à celle de Mitsuda, puisque l'antigène consiste en une suspension dans l'eau physiologique de bacilles de Koch virulents, tués par la chaleur. Nous estimons que, du point de vue biologique, cette réaction est préférable au BCG-test. En effet, ce qu'il importe de connaître dans la lèpre, et même dans la tuberculose, ce n'est pas le degré de résistance qu'un organisme peut opposer à l'injection d'un antigène à base de BCG, c'est-à-dire de bacilles de Koch rendus avirulents par des artifices de laboratoire, mais plutôt le degré de résistance que cet organisme peut

manifester à l'injection d'un antigène, comparable à la lépromine, préparé avec des bacilles de Koch virulents.

En Indochine, nous recherchions l'allergie au bacille de Koch par l'injection intradermique de 0 mg. 1 de bacilles tuberculeux virulents tués par la chaleur, en suspension dans 0 cc. 1 d'eau physiologique. Mais, les réactions positives étaient pratiquement toujours ulcérées chez les sujets sensibles à la tuberculine. Bien que nous n'ayons plus eu l'occasion de poursuivre ces travaux, il nous semble qu'une dose de 0 mg. 01 à 0 mg. 001 pourrait convenir et provoquerait vraisemblablement moins de réactions ulcérées. L'idéal serait de déterminer la dose exacte de bacilles de Koch morts, qui, après vaccination par le BCG, donnerait sur un même sujet, au point de vue intensité, une réaction assez proche de celle obtenue avec l'antigène de Mitsuda, modifié par Wade. Il serait également intéressant de rechercher, si l'utilisation de très faibles doses de cet antigène ne permettrait pas d'obtenir dans la tuberculose une réaction, aussi nuancée que celle de Mitsuda dans la lèpre, indiquant le degré de résistance au bacille de Koch de l'organisme infecté.

Rappelons, en outre, qu'au cours de notre expérimentation, nous avons constaté que l'antigène à base de bacilles de Koch détermine, comme la lépromine, une réaction du type Fernandez. Par contre, la réaction tardive se montre plus précoce que celle de Mitsuda. Elle atteint, en effet, son acmé au bout d'une à deux semaines. Dans l'étude de l'action du BCG dans la prophylaxie antilépreuse, il n'est donc pas indiqué de pratiquer les deux épreuves en même temps puisque d'une part, il est inutile de rechercher l'allergie au bacille de Koch chez les sujets positifs à la lépromine et que d'autre part, la lecture des deux réactions ne peut se faire qu'à deux semaines d'intervalle.

Une expérimentation correcte de la valeur du BCG dans la prophylaxie de la lèpre ne devra donc être entreprise, en dehors des nouveau-nés, que sur des sujets ne réagissant ni à la lépromine ni à l'antigène préparé avec des bacilles de Koch virulents, tués par la chaleur, et cela aussi bien dans le groupe à vacciner que dans le groupe témoin. On éliminera ainsi les individus déjà imprégnés par le bacille de Hansen ou par le bacille de Koch, condition essentielle à une évaluation acceptable de l'action prophylactique du BCG dans la lèpre. Resteront, néanmoins, dans le groupe des sujets à vacciner et dans celui des non vaccinés, quelques individus anergiques à la lépromine, non imprégnés par le bacille de Koch, mais déjà infectés par le bacille de Hansen.

Les cas suivants peuvent, en effet, se présenter :

Sujets réagissant à la lépromine et à l'antigène à base de bacilles de Koch.—Il s'agit d'organismes imprégnés, soit par le bacille de Hansen (allergie au bacille de Hansen, para-allergie au bacille de Koch), soit par le bacille de Koch (allergie au bacille de Koch, para-allergie au bacille de Hansen), soit encore, par le bacille de Hansen et le bacille de Koch. Il est évident que ces sujets ne se prêtent absolument pas à l'étude de la valeur prophylactique du BCG dans la lèpre.

Sujets réagissant à la lépromine, mais ne réagissant pas à l'antigène à base de bacilles de Koch.—Cette éventualité est vraisemblablement rare. Ces organismes imprégnés par le bacille de Hansen (allergie au bacille de Hansen), mais indemnes de tuberculose, seraient, dans ce cas, incapables de développer une para-allergie au bacille de Koch. Il est non moins

évident que ces sujets devraient être écartés d'une expérimentation correcte.

Sujets ne réagissant pas à la lépromine, mais réagissant à l'antigène à base de bacilles de Koch.—Ce sont des sujets imprégnés par le bacille de Koch (allergie au bacille de Koch) dont l'organisme est "constitutionnellement" inapte à développer une para-allergie au bacille de Hansen. Il pourrait aussi s'agir d'individus imprégnés par le bacille de Koch et par le bacille de Hansen dont l'organisme est anergique à l'agent pathogène de la lèpre. Ces sujets déjà imprégnés par le bacille de Koch et même éventuellement par le bacille de Hansen, doivent être exclus de l'expérimentation.

Sujets ne réagissant ni à la lépromine ni à l'antigène à base de bacilles de Koch.—Ces sujets ne sont imprégnés ni par le bacille de Hansen ni par le bacille de Koch, à l'exception de quelques individus, déjà imprégnés par l'agent pathogène de la lèpre, dont l'organisme est incapable de développer une allergie au bacille de Hansen. Seuls, les sujets de ce groupe conviennent donc, comme futurs vaccinés et comme témoins, à l'étude de l'action prophylactique du BCG dans la lèpre. Il persistera, toutefois, une cause d'erreur puisque certains d'entre eux, anergiques au bacille de Hansen, sont déjà imprégnés par l'agent pathogène de la lèpre.

Il résulte de ce qui précède que l'expérimentation sur les nouveau-nés, dont l'organisme n'est touché ni par le bacille de Hansen ni par le bacille de Koch, est la seule ne comportant, pratiquement, aucune cause d'erreur.

La question de la sélection des sujets, convenant à l'expérimentation, étant réglée, il reste encore à choisir le mode d'administration du BCG.

Rosemberg, Souza Campos et Aun préconisent la vaccination "concomitante" par voie buccale, selon la méthode de Assis (6). Ces auteurs ont une préférence pour ce mode de vaccination, parce que, dans la prémunition antituberculeuse, ils obtiennent ainsi parmi les vaccinés un certain pourcentage de désensibilisation à la tuberculine.

Or, si cette désensibilisation aux toxines du bacille de Koch est très vraisemblablement bénéfique en ce qui concerne la tuberculose, il est fort peu probable qu'elle puisse être utile dans la prévention de la lèpre. En outre, la vaccination "concomitante" est onéreuse, car son application exige de très fortes quantités de BCG, et elle manque de précision puisqu'il est impossible de connaître la dose réelle de BCG absorbée par l'organisme vacciné. Il est, néanmoins, concevable qu'un organisme, entraîné par ce mode d'administration espacée du vaccin à éliminer progressivement de grandes quantités de BCG, puisse acquérir la faculté d'éliminer également d'autres bacilles acido-alcool-résistants relativement proches du point de vue biologique.

Mais, il est possible aussi qu'une vaccination par voie intradermique ou par scarifications cutanées donne de meilleurs résultats dans la prophylaxie de la lèpre, le bacille de Hansen ayant une affinité particulière pour le tissu cutané. Cette hypothèse trouve un argument favorable dans l'expérimentation sur le cobaye, qui démontre qu'à doses égales de BCG

l'intensité de la réaction à la lépromine se révèle plus forte après la vaccination intradermique qu'après la vaccination intrapéritonéale (4).

Quoi qu'il en soit, il est hors de doute que la vaccination par voie intradermique est la méthode la plus économique, la quantité de BCG utilisée étant minime. Elle est également la plus précise puisqu'on connaît ainsi exactement la quantité de BCG absorbée par l'organisme, ce qui n'est pas le cas pour les autres modes d'administration et particulièrement pour la voie buccale, où une quantité très importante de BCG, d'ailleurs variable d'un sujet à l'autre, est éliminée par le tube digestif.

Il est néanmoins évident que les différentes méthodes d'administration du BCG devront être étudiées comparativement, en précisant la fréquence, l'intensité et la durée moyenne respectives de la sensibilité à la lépromine, et surtout, les résultats prophylactiques observés.

En ce qui concerne le contrôle ultérieur de l'expérimentation, la sensibilité à la lépromine et à l'antigène à base de bacilles de Koch sera recherchée chez les vaccinés deux à trois mois après l'administration du BCG. Ces épreuves seront ensuite répétées chaque année chez les vaccinés et même, si possible, chez les témoins. Des indications intéressantes, concernant d'une part, la vaccination par le BCG et d'autre part, l'épidémiologie de la lèpre et de la tuberculose, pourront être ainsi obtenues.

Toutefois, pour l'étude de l'épidémiologie de la lèpre et de la tuberculose chez les sujets non vaccinés, devenus ultérieurement positifs à la lépromine et à l'antigène à base de bacilles de Koch, il y aura intérêt à compléter l'examen par une épreuve intradermique à la tuberculine. En effet, ces sujets peuvent être imprégnés, soit par le bacille de Hansen, soit par le bacille de Koch, soit encore par le bacille de Hansen et par le bacille de Koch. Seule l'épreuve à la tuberculine permettra de reconnaître une imprégnation éventuelle par le bacille de Koch :

Imprégnation par le bacille de Hansen.—Allergie au bacille de Hansen, para-allergie au bacille de Koch. *Réaction à la tuberculine négative.*

Imprégnation par le bacille de Koch.—Allergie au bacille de Koch, para-allergie au bacille de Hansen. *Réaction à la tuberculine positive.*

Imprégnation par le bacille de Hansen et par le bacille de Koch.—Allergie au bacille de Hansen et au bacille de Koch, para-allergie au bacille de Koch et au bacille de Hansen. *Réaction à la tuberculine positive.*

Les individus vaccinés ne réagissant pas ou ne réagissant plus à la lépromine ni à l'antigène à base de bacilles de Koch seront revaccinés.

Tous les sujets, vaccinés et témoins, seront soumis une ou, de préférence, deux fois par an à un examen clinique approfondi.

Les résultats cliniques observés seront interprétés avec circonspection (5). En dehors des nouveau-nés, ne seront principalement prises en considération que les infections lépreuses, constatées chez les vaccinés et les témoins plus de trois ans après le début de l'expérimentation, afin d'éliminer, autant que possible, les individus qui se trouvaient à cette date déjà en période d'incubation.

Les infections lépreuses décelées seront classées avec soin dans les diverses formes et variétés de lèpre.

On recherchera la source de la contamination dans l'entourage immédiat du malade et le sujet supposé contaminateur, éventuellement dépisté, sera examiné et classé.

On procédera enfin à une analyse statistique minutieuse des résultats notés en tenant compte, chez les vaccinés et chez les témoins, des différents groupes d'âge et cela dans les deux sexes.

RESUMÉ

L'étude de la vaccination par le BCG dans la prophylaxie de la lèpre doit être effectuée de telle façon qu'elle permette de formuler des conclusions valables.

La manière la plus simple de réaliser une expérimentation ne prêtant pas à la critique consiste à vacciner 50 pour cent des nouveau-nés de chaque sexe, les groupes témoins respectifs étant constitués par les 50 pour cent non vaccinés. Nous estimons qu'il y aurait intérêt à ce que ce procédé soit adopté par tous les pays, désirant étudier l'action du BCG dans la prophylaxie de la lèpre.

Une expérimentation correcte, mais bien plus compliquée, peut néanmoins être entreprise sur des individus plus âgés. Dans ce cas, seuls des sujets insensibles à la lépromine et à l'antigène préparé avec des bacilles de Koch virulents, tués par la chaleur, conviennent à l'expérimentation et cela aussi bien pour le groupe des futurs vaccinés que pour les témoins. On éliminera ainsi, les individus touchés par le bacille de Koch et la plus grande partie des sujets imprégnés par le bacille de Hansen, condition essentielle à une évaluation acceptable de l'action prophylactique du BCG dans la lèpre. D'autre part, les groupes de vaccinés et de non vaccinés devront comporter un nombre élevé et identique de sujets, comparables en ce qui concerne l'âge et le sexe. Il persistera cependant une cause d'erreur puisque certains individus ne réagissant pas à la lépromine ni à l'antigène à base de bacilles de Koch peuvent être déjà infectés par le bacille de Hansen.

Il est d'ailleurs possible que l'étude de l'épreuve à l'antigène préparé avec des bacilles de Koch virulents, tués par la chaleur, déjà proposée en 1944, permette d'obtenir, en ce qui concerne la tuberculose, une réaction aussi nuancée et ayant une valeur analogue du point de vue du pronostic, que celle de Mitsuda dans la lèpre.

Bien que l'action prophylactique dans la lèpre des différents modes d'administration du BCG mérite d'être expérimentée comparativement, l'emploi de la vaccination par injection intradermique semble particulièrement indiqué puisque cette méthode est la plus économique et la plus précise. Il est même possible qu'elle soit plus active que la vaccination par voie buccale, le bacille de Hansen ayant une affinité particulière pour le tissu cutané. L'expérimentation sur le cobaye démontre du reste qu'à doses égales de BCG, la vaccination intradermique détermine l'ap-

parition d'une sensibilité à la lépromine plus intense que la vaccination intrapéritonéale.

La vaccination "concomitante" par voie buccale est onéreuse et imprécise. Il est d'autre part très peu probable que la désensibilisation à la tuberculine qu'elle produit, dans un certain pourcentage, puisse être utile dans la prévention de la lèpre. Il est cependant concevable qu'un organisme, entraîné par ce mode d'administration espacée du vaccin à éliminer progressivement de grandes quantités de BCG, puisse acquérir la faculté d'éliminer également d'autres bacilles acido-alcool-résistants, relativement proches du point de vue biologique.

En ce qui concerne le contrôle ultérieur de l'expérimentation, tous les sujets, vaccinés et témoins, seront soumis au moins une fois par an à un examen clinique approfondi et aux épreuves à la lépromine et à l'antigène à bacilles de Koch. Les individus vaccinés ne réagissant pas, ou ne réagissant plus, à la lépromine ni à l'antigène à base de bacilles de Koch, seront revaccinés.

Sauf chez les nouveau-nés, ne seront principalement prises en considération que les infections lépreuses apparaissant plus de trois ans après le début de l'expérimentation, afin d'éliminer autant que possible les sujets qui se trouvaient, déjà à cette date, à l'état d'incubation.

Les infections lépreuses décelées seront classées dans les diverses formes et variétés de lèpre. On recherchera la cause éventuelle de la contamination dans l'entourage du malade.

On procédera enfin à une analyse statistique minutieuse des résultats notés, en tenant compte, chez les vaccinés et chez les témoins, des différents groupes d'âge et cela dans les deux sexes.

SUMMARY

The study of BCG vaccination in the prophylaxis of leprosy should be carried out in such a way as to enable one to formulate valid conclusions.

The most simple way to perform an experiment that will stand criticism consists in vaccinating 50 per cent of the new-borns of each sex, the respective control groups being the unvaccinated 50 per cent. It is believed that there would be important results if this procedure should be adopted by all countries desiring to study the effect of BCG in prophylaxis of leprosy.

An accurate but more complicated experiment could, however, be made with older individuals. In this case, only persons nonreactive to lepromin and also to an antigen prepared from heat-killed virulent Koch bacilli would be suitable for the experiment, this applying to both the vaccinated and the control group. Thus would be eliminated those persons affected by the Koch bacillus and the greater part of those affected by the Hansen bacillus, this being an essential condition for an acceptable evaluation of the prophylactic effect of BCG in leprosy. Furthermore, the vaccinated and nonvaccinated groups should each consist of a

large and equal number of persons who are comparable as regards age and sex. There will still persist a cause of error, however, since some individuals who do not react to either lepromin or the Koch bacillus antigen may nevertheless have been infected by the Hansen bacillus.

It is possible, moreover, that the study of the test with an antigen prepared from heat-killed virulent Koch bacilli, proposed in 1944, may permit us to obtain, with respect to tuberculosis, a reaction having an analogous value, from the prognostic point of view, to the Mitsuda reaction in leprosy.

Although the prophylactic effect in leprosy of the different routes of administration of BCG should be studied comparatively, vaccination by intradermal injection seems particularly indicated since it is the most economical and precise method. It is possible, too, that it will prove to be more effective than vaccination by mouth, because the Hansen bacillus has a particular affinity for the cutaneous tissue. Experiments on guinea-pigs have shown that with equal doses of BCG the intradermal route gives rise to more marked reactivity to lepromin than intraperitoneal vaccination.

The "concomitant" method of vaccination by mouth is onerous and lacking in precision. Furthermore, it is highly improbable that the desensitization to tuberculin which it causes in a certain percentage of cases would be useful in the prevention of leprosy. It is nevertheless conceivable that an organism trained by this method of spaced administration of the vaccine to eliminate progressively large amounts of BCG, may acquire the capability of eliminating similarly other acid-fast bacilli which are relatively similar from the biological point of view.

Regarding subsequent control of the experiment, all individuals, vaccinated and controls, should be submitted at least once a year to a thorough clinical examination and be tested with lepromin and the Koch bacillus antigen. The vaccinated individuals who do not react, or do react no more, to either of these antigens should be revaccinated.

Except for the new-borns, only leprosy infections that appear more than three years after the beginning of the experiment should be taken into account primarily, in order to eliminate so far as possible those subjects that were, at the time, of vaccination in the stage of incubation.

Cases of leprosy found should be classified by form and variety of the disease. The source of the infection should be sought.

Finally, a detailed statistical analysis of the results would be made, taking into consideration, in both the vaccinated and control groups, the different age groups of each sex.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHAUSSINAND, R. Allergie tuberculique et prémunition dans la vaccination par le BCG. Nouveaux arguments en faveur de la méthode de prémunition de Calmette et Guérin. *Rev. Tuberc. (Paris)* 5 (1939-1940) 916.
2. CHAUSSINAND, R. Une nouvelle réaction d'allergie dans la tuberculose. *Rev. méd.*

- française Extrême-Orient **22** (1944) 799; *also*, Ann. Inst. Pasteur **73** (1947) 811-814.
3. CHAUSSINAND, R. Para-allergies bactériennes dans la tuberculose. Rev. méd. française Extrême-Orient **22** (1944) 803; *also*, Ann. Inst. Pasteur **73** (1947) 814-815.
 4. CHAUSSINAND, R. and VIETTE, M. Peut-on utiliser la vaccination par le *Mycobacterium marianum* dans la prophylaxie de la lèpre? Bull. Acad. nat. Méd. **139** (1955) 165-169.
 5. CHAUSSINAND, R. La Lèpre. Paris; Expansion Scientifique Française, 1955, 2è édition, pp. 61-67 et pp. 225-227.
 6. ROSEMBERG, J., SOUZA CAMPOS, N. and AUN, J. N. Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. IV. A lepromino-reação em crianças vacinadas um ano antes com BCG, descendentes de doentes de lepra. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda. Rev. brasileira Leprol. **19** (1951) 8-18.