

## TUBERCULOSIS AND LEPROSY CONTROL WHO Consultation

Recent information indicates that the epidemiological behaviour of tuberculosis in some tropical areas may be substantially different from the well known pattern of the disease in developed countries. Wide gaps in knowledge have emerged, calling for a revision of present research priorities. The epidemiology of leprosy is even less well understood than that of tuberculosis, a major problem being the absence of an appropriate method to measure the prevalence and risk of infection.

A consultative group of epidemiologists met in Geneva, 8-12 November 1982, to identify the main problems which are of immediate importance for tuberculosis and leprosy control, and to indicate areas for research.

The group reviewed present knowledge of the epidemiology of tuberculosis and leprosy in developing countries and selected those problems which are most relevant to control policies and can be explored with limited resources.

At present there appear to be several centres in developing countries where useful epidemiological information on tuberculosis and leprosy is available and can be retrieved relatively easily.

All such important data bases, particularly those involving the longitudinal follow-up of large populations such as the one in Chingleput district in South India, which is briefly described below, should be utilized for studies of the epidemiology of tuberculosis and leprosy, particularly for the testing of hypotheses which might explain epidemiological differences between areas.

### Chingleput Trial

In order to verify and possibly quantify the contradictory results\* obtained in controlled field trials on the protective effect of BCG vaccination carried out previously, a new trial was started in 1968 in Chingleput District near Madras, South India, an area where sensitization with environmental mycobacteria was highly prevalent. This trial was organized by the Indian Council for Medical Research in cooperation with WHO and the United States Public Health Service.

Two vaccines prepared in accordance with the best available knowledge, and a placebo were randomly administered to over 270 000 persons (all ages). After 7½ years of follow-up the number of cases of pulmonary tuberculosis in the different groups was about the same,

\* These were explained by variations in the quality of the vaccine strains used and by the prevalence in some trial areas of sensitization with environmental mycobacteria which may have served as a "natural" vaccination to which BCG vaccination may have added little.

## LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE ET LA LÈPRE Consultation OMS

Selon des informations récentes, il semblerait que dans certaines régions tropicales le comportement épidémiologique de la tuberculose s'écarte sensiblement du profil bien connu qu'offre cette maladie dans les pays développés. Les importantes lacunes qui sont apparues dans les connaissances justifient une révision des actuelles priorités de la recherche. Quant à l'épidémiologie de la lèpre, elle est encore moins bien comprise que celle de la tuberculose, la difficulté essentielle étant l'absence de méthode appropriée pour mesurer la prévalence et le risque d'infection.

Un groupe consultatif d'épidémiologistes s'est réuni à Genève du 8 au 12 novembre 1982 pour recenser les principaux problèmes qui revêtent une importance immédiate pour la lutte antituberculeuse et antilèpreuse, et préciser les secteurs de recherche.

Les membres du groupe ont fait le bilan des connaissances actuelles en épidémiologie de la tuberculose et de la lèpre dans les pays en développement, et sélectionné les problèmes les plus justiciables d'une politique de lutte et dont l'étude peut se contenter de moyens limités.

Il semble qu'il existe à l'heure actuelle dans les pays en développement plusieurs centres disposant en matière de tuberculose et de lèpre de données épidémiologiques utiles, susceptibles d'être facilement exploitées.

Toutes ces bases de données importantes, et en particulier celles qui font appel au suivi longitudinal de populations nombreuses, telle l'étude menée à Chingleput en Inde méridionale que l'on trouvera brièvement décrite ci-après, devraient être utilisées en vue d'études sur l'épidémiologie de la tuberculose et de la lèpre, notamment lorsqu'il s'agit de vérifier des hypothèses susceptibles d'expliquer les différences épidémiologiques constatées d'une région à l'autre.

### L'essai de Chingleput

Pour vérifier et éventuellement chiffrer les résultats contradictoires\* obtenus lors d'expériences contrôlées menées sur le terrain en ce qui concerne l'effet protecteur de vaccinations par le BCG précédemment effectuées, un nouvel essai a commencé en 1968 dans le district de Chingleput, près de Madras, en Inde du Sud, zone où la sensibilisation aux mycobactéries du milieu était très répandue. L'expérience a été organisée par le Conseil indien de la Recherche médicale en coopération avec l'OMS et l'Administration de la Santé publique des Etats-Unis.

Deux vaccins préparés dans les meilleures conditions possibles, et un placebo, ont été administrés de façon aléatoire à plus de 270 000 personnes (de tous âges). Après 7 ans et demi de suivi, le nombre des cas de tuberculose pulmonaire des différents groupes s'est révélé à peu

\* Ces résultats ont été expliqués par des variations de la qualité des souches vaccinales utilisées et par l'existence, dans certaines régions, d'une sensibilisation aux mycobactéries du milieu, lesquelles auraient pu conférer une immunité « naturelle » à laquelle le BCG n'aurait pas ajouté grand-chose.

Epidemiological notes contained in this number

**Botulism Surveillance, Expanded Programme on Immunization/Maternal and Child Health, Influenza Surveillance, Tuberculosis and Leprosy Control, Zoonoses Surveillance.**

**List of Newly Infected Areas, p. 116.**

Informations épidémiologiques contenues dans ce numéro

**Lutte contre la tuberculose et la lèpre, programme élargi de vaccination/santé maternelle et infantile, surveillance de la grippe, surveillance des zoonoses, surveillance du botulisme.**

**Liste des zones nouvellement infectées, p. 116.**

indicating that BCG vaccination had given no protection against this form of disease.

To assess the protective effect of BCG vaccination against leprosy a baseline survey was carried out about 5 years after the vaccinations had been given; the population is followed up every 2½ years. Two follow-up rounds have been completed so far and the first results will be published in the near future.

### Tuberculosis

#### *Prevalence of Bacteriologically Confirmed Tuberculosis*

Those patients who excrete tubercle bacilli seen on direct smear examination are mainly responsible for the transmission of infection and disease in the community. A prevalence survey in a developing country can thus provide reliable information on the magnitude of the pool of infectious sources in the community and form the basis for the planning of an appropriate control strategy.

A number of countries in the South-East Asia and Western Pacific Regions have conducted periodical prevalence surveys in the last 20 years. The collected data should be analyzed in order to determine the value of such surveys not only in epidemiological terms but also for planning and evaluating the control programme.

#### *Assessment of the Annual Risk of Tuberculous Infection*

The tuberculin test has shown itself to be a powerful epidemiological tool for the measurement of transmission of tuberculous infection. It is of particular value for assessing changes (or the absence of change) in the level of infection in an area and provides the best single epidemiological index of the trend of the tuberculosis problem in a developing country. It is a relatively inexpensive tool, but the interpretation of test results is often complicated by sensitivity induced by mycobacteria other than *M. tuberculosis*, including sensitivity caused by BCG vaccination in some members of the population. Special methods of survey and analysis will be needed to overcome these problems, and these require further investigation.

#### *Further Studies of the Epidemiological Pattern of Tuberculosis*

The results which are now emerging from the Chingleput trial will contribute greatly to understanding the epidemiology of tuberculosis. Various hypotheses have been put forward for further examination in relation to these data, including:

- The pathogenesis of tuberculosis following infection with the South Indian variant of *M. tuberculosis* may be radically different from that following virulent infection with the normal strain, with a low risk of development of progressive primary tuberculosis and a high risk of endogenous reactivation.
- Sensitivity from other mycobacterial infections in the adult population may provide good protection against tuberculosis in early adult life, but host immunity may wane with increasing age, leaving older adults susceptible both to endogenous and exogenous disease.
- A substantial proportion of the cases of adult tuberculosis are nevertheless likely to be the result of exogenous reinfection, because the risk of infection is high.

Despite intervention by BCG and treatment, there has probably been little disturbance of the (presumably) stable epidemiological pattern of the disease in this community. A study of the risks of infection, the incidence and prevalence of tuberculosis, and the outcome of disease in terms of continued infectivity and death, at different ages in the two sexes, viewing them as contributing to this stable pattern, should help in the understanding of the pathogenesis of tuberculosis in the area.

Data from other developing areas should be examined similarly, with the aim of deciding whether the Chingleput experience is unique, or can be regarded as typical of tuberculosis in a developing country.

Experimental and if possible *in vitro* determinations of the virulence of the organisms isolated in the Chingleput trial should be made, to enable the pathogenesis of tuberculosis in the area to be studied further. It would also be valuable to make a current assessment of the risk of tuberculous infection in the unvaccinated child population of the area.

#### *Comparisons of the Outcome of Different Case-finding and Treatment Policies for Bacillary Cases, and the Assessment of their Epidemiological Impact*

The poor outcome of treatment among the bacillary cases detected in the Chingleput trial illustrates a number of problems. Smear-posi-

près le même, d'où l'on pouvait conclure que la vaccination par le BCG n'avait conféré aucune protection contre cette forme de la maladie.

Pour évaluer l'effet protecteur du BCG contre la lèpre, une enquête de base a été entreprise environ 5 ans après les vaccinations; la population est contrôlée tous les 2 ans et demi. Deux séries de contrôles ont été menées à bien jusqu'ici et les premiers résultats seront publiés prochainement.

### Tuberculose

#### *Prévalence de la tuberculose confirmée bactériologiquement*

Les malades qui excrètent des bacilles tuberculeux directement visibles sur frottis sont les principaux responsables de la transmission de l'infection et de la maladie dans la collectivité. Une enquête de prévalence menée dans un pays en développement peut fournir par conséquent des informations dignes de foi sur l'ampleur du réservoir infectieux dans la collectivité, et servir de base à la planification d'une stratégie de lutte appropriée.

Un certain nombre de pays des Régions de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental ont procédé au cours des 20 dernières années à des enquêtes périodiques de prévalence. Il conviendrait d'analyser les données recueillies pour déterminer la valeur de ces enquêtes, non seulement du point de vue épidémiologique mais également en vue de la planification et de l'évaluation du programme de lutte.

#### *Evaluation du risque annuel d'infection tuberculeuse*

L'épreuve tuberculique s'est révélée un instrument épidémiologique puissant lorsqu'il s'est agi de mesurer la transmission de l'infection tuberculeuse. Outre qu'elle s'avère particulièrement précieuse lorsqu'on veut mesurer l'évolution (ou l'absence d'évolution) du niveau d'infection dans un secteur donné, elle constitue le meilleur indice épidémiologique de la tendance du problème tuberculeux dans un pays en développement. C'est un outil relativement peu coûteux, encore que l'interprétation des résultats soit souvent délicate du fait de la sensibilité induite par des mycobactéries autres que *M. tuberculosis*, et notamment la sensibilisation que produit le BCG chez certaines personnes. Des méthodes spéciales d'enquête et d'analyse seront nécessaires pour pallier ces difficultés, ce qui supposera de nouvelles recherches.

#### *Autres études sur le profil épidémiologique de la tuberculose*

Le dépouillement des résultats de l'essai de Chingleput aidera beaucoup à la compréhension de l'épidémiologie de la tuberculose. Diverses hypothèses ont été proposées et devront être étudiées plus avant, notamment:

- La pathogénie de la tuberculose après infection par le variant de *M. tuberculosis* observé en Inde du Sud pourrait être radicalement différente de celle qui suit l'infection virulente provoquée par la souche normale, avec faible risque d'apparition de tuberculose primaire évolutive et risque élevé de réactivation endogène.
- La sensibilité conférée par d'autres infections mycobactériennes présentes au sein de la population adulte pourrait fournir une bonne protection contre la tuberculose au début de la vie adulte, l'immunité s'estompant avec l'âge avec une sensibilité accrue aux deux formes endogène et exogène de la maladie.
- Il n'en demeure pas moins qu'une bonne partie des cas de tuberculose adulte sont vraisemblablement le résultat d'une réinfection exogène, étant donné que le risque d'infection est élevé.

Malgré l'intervention au moyen du BCG et d'un traitement, il est à supposer que la stabilité (présumée) du profil épidémiologique de la maladie dans cette communauté n'a été que peu perturbée. Une étude des risques d'infection, de l'incidence et de la prévalence de la tuberculose, ainsi que de l'issue de la maladie du point de vue du maintien de l'infectiosité et de la mortalité, à différents âges et pour les deux sexes, envisagés comme pouvant contribuer à la stabilité de ce profil, devrait permettre de mieux comprendre la pathogénie de la tuberculose dans le secteur.

Il conviendrait d'examiner de même des renseignements en provenance d'autres régions en développement, pour déterminer si le cas de Chingleput doit être considéré comme unique en son genre, ou comme typique de la tuberculose dans un pays en développement.

Des déterminations expérimentales et, si possible, *in vitro* de la virulence des organismes isolés dans le cadre de l'essai de Chingleput devraient être effectuées en vue de poursuivre l'étude de la pathogénie de la tuberculose dans le secteur. Il serait également intéressant de procéder à une évaluation du risque actuel d'infection tuberculeuse chez la population infantine non vaccinée du secteur.

#### *Comparaisons des résultats de différentes politiques de dépistage et de traitement pour les cas bacillaires, et évaluation de leur retentissement épidémiologique*

Les médiocres résultats du traitement chez les cas bacillaires dépistés lors de l'essai de Chingleput posent un certain nombre de ques-

ive cases are the principal sources of infection in the community, and their rapid and lasting cure by effective and cheap forms of short-course chemotherapy will contribute not only to a better outcome for those patients, but also to some reduction in the risk of infection, by cutting short the duration of smear-positivity.

There is thus a need for studies of: (a) better approaches to the treatment of bacillary cases of tuberculosis in developing countries, and (b) approaches to the more comprehensive detection of smear-positive and, where possible, culture-positive tuberculosis. (The outcome of treatment should be monitored, in terms both of bacillary excretion and survival, and prognostic factors should be studied. In parallel, the risk of tuberculous infections should be assessed, to detect whether the improvements in case-finding and treatment policies are having the desired epidemiological impact.)

A point of some importance in tuberculosis control in developing countries is the epidemiological impact of treating smear-positive cases, relative to that of treating culture-positive cases. Treatment of smear-positive cases will shorten the duration of their positivity, whereas treatment of culture-positive cases will prevent a proportion of them from developing smear-positivity and perhaps remaining positive for a considerable period. Analyses of the Chingleput trial data and a tuberculosis survey in Bangalore may help to resolve this question, or special studies may be needed.

#### *Surveillance of Primary Drug Resistance*

Arrangements should be made where possible for the periodic surveillance of primary drug resistance in developing countries (that is, drug resistance in newly diagnosed and previously untreated patients). Sputum specimens should be examined in the regional reference laboratories. A continued low level of primary drug resistance would be a good indication that satisfactory treatment policies were being maintained.

#### *Use of BCG in the Prevention of Tuberculosis*

The most recent results from the Chingleput trial show some protection from BCG between 5 and 10 years after vaccination, among children initially aged 0-14 years. The lack of protection during the first 5 years remains unexplained.

It will be important to follow the trial subjects for a further period to see whether protection continues from 10 to 15 years after vaccination. Further studies on the efficacy of BCG in very young children in developing countries will be of value to establish whether BCG should continue to be recommended as a complement to case-finding and treatment policies for tuberculosis control. A controlled trial of BCG vaccine among young family contacts of smear-positive index cases may no longer be ethical or practicable. However, it should be possible to monitor the incidence of tuberculous meningitis among young subjects who have been vaccinated as a measure of vaccine efficacy. An alternative method of confirming the efficacy of BCG in the newborn would be a case-control study of the frequency of vaccine scars in child cases and in control subjects without disease.

### **Leprosy**

In general, studies which have a greater relevance to control should receive priority. In broad terms the studies could be grouped into: (a) research which can be undertaken with available knowledge and methods, and (b) research which requires new tools.

The following studies are recommended under (a).

- Prevalence studies, including sample surveys, to measure the problem and its various dimensions including distribution by type of disease, age, sex, contact status, etc. There is a need to standardize criteria for diagnosis of disease, classification, and activity. The uneven distribution of leprosy warrants appropriate designs for sample surveys.
- Incidence studies in selected areas to identify, where possible, risk factors, vulnerable groups, and the trend of the disease through changes in its distribution by form, contact status, age, sex, etc. Such studies would be valuable for future vaccine trials.
- Pathogenesis of leprosy in different regions, particularly the evolution of multibacillary and other progressive forms, and factors contributing to the downgrading of other forms of leprosy to multibacillary leprosy.
- Studies on the impact of multidrug therapy, through prevalence and incidence studies over a period of time, particularly in younger age

tions. Les cas à frottis positif sont la principale source d'infection dans la collectivité, et leur guérison rapide et durable au moyen de chimiothérapies efficaces, peu coûteuses et de brève durée, contribuera non seulement à améliorer le sort de ces malades, mais également à abaisser quelque peu le risque d'infection en abrégant la durée de la positivité des frotis.

Il faudrait également procéder à des études sur: a) l'amélioration des méthodes de traitement des cas bacillaires de tuberculose dans les pays en développement et b) les méthodes permettant d'élargir le dépistage de la tuberculose à frottis positif et, lorsque c'est possible, à culture positive. (Le résultat du traitement devrait être contrôlé en continu, tant du point de vue de l'excrétion bacillaire que de la survie, et les éléments de pronostic étudiés. Parallèlement, il conviendrait d'évaluer le risque d'infections tuberculeuses, pour voir si les améliorations apportées au dépistage et au traitement ont bien le retentissement épidémiologique attendu.)

Un point à ne pas négliger en matière de lutte antituberculeuse dans les pays en développement est l'impact épidémiologique du traitement des cas à frottis positifs, relativement à l'effet du traitement des cas à culture positive. En traitant les cas à frottis positif, on abrégera la durée de leur positivité, alors que le traitement des cas à culture positive empêchera certains d'entre eux de donner des frotis positifs et de demeurer éventuellement positifs pendant une période considérable de temps. Des analyses de renseignements fournis par l'essai de Chingleput et une enquête sur la tuberculose à Bangalore pourraient contribuer à la solution de cette question, à moins que des études spéciales ne se révèlent nécessaires.

#### *Surveillance de la primo-résistance aux médicaments*

Des dispositions doivent être prises chaque fois que possible en vue de la surveillance périodique de la primo-résistance aux médicaments dans les pays en développement (résistance aux médicaments chez les malades nouvellement diagnostiqués et non traités auparavant). Des échantillons de crachats devraient être examinés dans les laboratoires régionaux de référence. Le maintien d'un faible niveau de primo-résistance aux médicaments constituerait un bon signe du bien-fondé des politiques de traitement.

#### *Utilisation du BCG pour la prévention de la tuberculose*

Les derniers résultats de l'essai de Chingleput révèlent que le BCG confère une certaine protection entre 5 et 10 ans après la vaccination, chez les enfants âgés à l'origine de 0 à 14 ans. On ne s'explique pas l'absence de protection au cours des 5 premières années.

Il importera de suivre les sujets participant à l'essai pendant une nouvelle période pour voir si la protection continue à être assurée de 10 à 15 ans après la vaccination. D'autres études portant sur l'efficacité du BCG chez les tout jeunes enfants des pays en développement serviront à décider si le BCG doit continuer à être recommandé comme complément à la politique de dépistage et de traitement dans la lutte antituberculeuse. Il pourrait se faire que l'expérimentation contrôlée du BCG chez les jeunes familiers des cas indicateurs à frottis positif ne soit plus possible, tant pour des raisons éthiques que pratiques. Cependant, il devrait être possible de suivre l'incidence de la méningite tuberculeuse chez les jeunes sujets vaccinés, pour mesurer l'efficacité du vaccin. Une autre méthode permettant de confirmer l'efficacité du BCG chez les nouveau-nés consisterait à procéder à une étude de cas et témoins sur la fréquence des cicatrices vaccinales chez des enfants tuberculeux et des témoins indemnes.

### **Lèpre**

En règle générale, les études qui sont davantage axées sur la lutte devraient être entreprises en priorité. En termes généraux, on pourrait distinguer entre: a) les recherches susceptibles d'être entreprises avec les connaissances et les méthodes disponibles et b) les recherches qui exigent un arsenal nouveau.

Les études ci-après sont recommandées au titre de a).

- Etudes de prévalence, y compris les enquêtes par sondage, destinées à prendre la mesure du problème et de ses dimensions, y compris la distribution par type de maladie, par âge, sexe, contacts, etc. Il est nécessaire de normaliser les critères qui concernent le diagnostic de la maladie, la classification et l'activité. La distribution irrégulière de la lèpre justifie que l'on prévoie des dispositifs spéciaux pour les enquêtes par sondage.
- Etudes d'incidence dans certains secteurs pour identifier, lorsque c'est possible, les facteurs de risque, les groupes vulnérables et la tendance de la maladie, telle qu'elle se manifeste par l'évolution de sa distribution par forme, contacts, âge, sexe, etc. Ces études seraient précieuses pour les futures expériences de vaccination.
- Pathogénie de la lèpre dans différentes régions, et notamment l'évolution de la forme multibacillaire et des autres formes évolutives et facteurs contribuant à la dégradation d'autres formes de lèpre en lèpre multibacillaire.
- Etudes sur l'impact du traitement au moyen de plusieurs médicaments, grâce à des études de prévalence et d'incidence sur une

groups. When tools for identifying subclinical infection become available, the incidence of infection should also be studied.

- Studies on transmission, particularly in relation to attack rates among contacts under different conditions and factors that influence transmission among contacts.
- Studies on the interaction between leprosy and environmental mycobacteria.
- Epidemiological studies on drug resistance, particularly in relation to the infectivity of drug-resistant cases.
- Re-analysis of all available data from the BCG trials, including the small scale studies on selected groups such as contacts, to see whether there is a common pattern of protection against leprosy. Case-control studies may help to assess the value of BCG in other areas.

It is likely that reliable immunological tools may become available in the near future, both through serological tests and skin tests. It will be necessary to prepare an inventory of studies that should be carried out when such tools become available.

The studies recommended under (b) may include:

- Studies to correlate infection with disease under different conditions.
- Studies to identify groups at high risk of developing lepromatous leprosy.
- Studies on the infectivity of different types of leprosy under different conditions.
- Studies to test endogenous reactivation and the reinfection hypothesis in leprosy.

#### **Tuberculosis, Leprosy and other Mycobacterial Infections**

There are similarities, differences and interactions between these two mycobacterial diseases, which are imperfectly understood. Two main areas should be explored:

- The epidemiological interactions between tuberculosis and leprosy infection and disease, and the immunological role of other mycobacterial infections, particularly in relation to the information being collected in the Chingleput trial.
- Health services research on the possibility of combining control programmes for tuberculosis and leprosy, and incorporating the control of these two diseases into the primary health care system

période donnée, particulièrement chez les groupes d'âge les plus jeunes. Lorsqu'on disposera d'instruments pour l'identification de l'infection infra-clinique, l'incidence de l'infection devra également être étudiée.

- Etudes sur la transmission, notamment sur les taux d'atteinte parmi les contacts en fonction des différentes conditions et facteurs pouvant influencer la transmission parmi les contacts.
- Etudes sur l'interaction entre la lèpre et les mycobactéries présentes dans le milieu.
- Etudes épidémiologiques sur la résistance aux médicaments, notamment en fonction de l'infectiosité des cas rebelles.
- Nouvelle analyse de l'ensemble des données fournies par les essais mettant en œuvre le BCG, y compris les études à petite échelle portant sur des groupes sélectionnés tels que les contacts, pour déterminer s'il existe un profil commun de protection contre la lèpre. Des études par cas et témoins peuvent contribuer à apprécier la valeur du BCG dans d'autres secteurs.

Il est vraisemblable que des outils immunologiques fiables seront disponibles dans un proche avenir, qu'il s'agisse d'épreuves sérologiques ou cutanées. C'est alors qu'il faudra inventer les études à exécuter.

Les études recommandées en b) pourraient comprendre:

- Etudes sur la corrélation entre l'infection et la maladie dans les différentes situations.
- Etudes destinées à identifier les groupes courant un risque élevé de contracter la lèpre lépromateuse.
- Etudes sur l'infectiosité des différents type de lèpre dans les différentes situations.
- Etudes destinées à expérimenter la réactivation endogène et l'hypothèse de la réinfection dans la lèpre.

#### **Tuberculose, lèpre et autres infections mycobactériennes**

Il existe entre ces deux maladies mycobactériennes des similitudes, des différences et des interactions qui ne sont pas encore parfaitement comprises. Deux domaines sont à explorer notamment:

- Les interactions épidémiologiques entre la tuberculose, l'infection lépreuse et la lèpre elle-même, et le rôle immunologique des autres infections mycobactériennes, notamment en fonction des renseignements en cours de collecte dans le cadre de l'essai de Chingleput.
- Recherche dans le cadre des services de santé sur la possibilité de combiner les programmes de lutte antituberculeux et antilépreux, tout en inscrivant la lutte contre ces deux maladies dans le contexte des soins de santé primaires.