

TUBERCULOSIS

Epidemiological research in tuberculosis control

PART I¹

Growing concern is currently expressed about the fact that the tuberculosis control programmes introduced in developing countries, now some 20 years ago, apparently fail to produce a noteworthy reduction of the problem. Although it is generally recognized that these programmes still have many shortcomings, there is a conviction that they will reduce transmission and thus cause a gradual decline in the incidence of the disease.

The implied assumption that the trend of the tuberculosis problem is a suitable indicator of the achievements of a tuberculosis programme should probably not be accepted uncritically. In Europe and North America a decline in tuberculosis set in long before the introduction of any specific antituberculosis measures. A pronounced change in the declining trend of the risk of infection was observed in the mid-1940s in many developed countries, with the discovery and widespread use of streptomycin for the treatment of tuberculosis. Whereas this undoubtedly caused a reduction in case-fatality, it should be noted that the ensuing reduction in the risk of infection also coincided with the upsurge in socio-economic development following World War II. After a sudden jump from 3-5% to 10-14% per year, the rate of decline stabilized and has remained nearly constant since. However, some discrepancies in this pattern have been observed. In the Netherlands, for example, the sudden change took place a few years before the discovery of chemotherapy; one explanation advanced is that the decrease was caused by the compulsory pasteurization of milk enforced by law in 1940. In Finland 2 abrupt changes were observed: the rate of decline increased from 3.5% to 8.5% in the mid-1940s, and then doubled to 16%, in 1966. No plausible explanation has yet been found for this observation.

Before chemotherapy, certain measures were applied which probably had some effect in limiting the spread of infection, such as early diagnosis by radiography and the isolation of patients in hospitals. Artificial pneumothorax might have had bacteriological benefits too. It is impossible to separate by retrospective analysis the epidemiological impact of these measures from that of the continuous improvements in the standard of living during the intervening period. No estimates of the risk of infection are available before 1910, but the steadily declining mortality curve does not show any change attributable to the introduction of a specific intervention. For instance, in England there was a gradual increase

¹ This article is to be published in 3 issues of the *WER*. Part II will appear in No. 20, and Part III in No. 21.

TUBERCULOSE

Recherche épidémiologique et lutte contre la tuberculose

PARTIE I¹

Le fait que les programmes de lutte antituberculeuse mis en route dans les pays en développement voici quelque 20 ans ne semblent pas entraîner de réduction notable du problème suscite de plus en plus de préoccupations. Pourtant, si l'on reconnaît de manière générale que ces programmes présentent encore de nombreuses lacunes, on croit fermement qu'ils permettront de réduire la transmission et entraîneront par conséquent une diminution progressive de l'incidence de la maladie.

Il ne faudrait sans doute pas admettre sans discussion l'idée que l'évolution du problème constitue un indicateur approprié des réalisations d'un programme de lutte antituberculeuse. En Europe et en Amérique du Nord, la tuberculose avait commencé à régresser bien avant l'introduction de mesures spécifiques de lutte antituberculeuse. Le déclin du risque d'infection s'est accentué fortement au milieu des années 40 dans de nombreux pays développés avec la découverte et l'utilisation généralisée de la streptomycine qui ont indéniablement entraîné une réduction du taux de létalité de la maladie, mais il ne faut pas oublier que la réduction du risque d'infection qui a suivi a également coïncidé avec la reprise du développement socio-économique au lendemain de la deuxième guerre mondiale. Après un saut brusque de 3-5% à 10-14% par an, le taux de diminution s'est stabilisé et est resté presque constant depuis. Cela ne s'est pas passé partout ainsi. Aux Pays-Bas, par exemple, cette régression soudaine de la maladie s'est produite quelques années avant la découverte de la chimiothérapie antituberculeuse; on l'a notamment attribuée à la pasteurisation du lait rendue obligatoire en 1940. En Finlande, 2 changements brusques ont été observés: le taux de diminution de la maladie est passé de 3,5% à 8,5% au milieu des années 40, puis a doublé, passant à 16%, en 1966. Aucune explication plausible n'a encore été trouvée pour ce phénomène.

Avant l'avènement de la chimiothérapie, certaines mesures ont été appliquées, qui ont sans doute contribué à limiter la propagation de l'infection, par exemple le diagnostic radiologique précoce et l'isolement des malades dans les hôpitaux. Le pneumothorax artificiel pourrait aussi avoir eu des conséquences bénéfiques sur le plan bactériologique. Une analyse rétrospective ne permet pas de faire la distinction entre l'impact épidémiologique de ces mesures et celui de l'amélioration continue des conditions de vie survenue au cours de cette période. On ne possède aucun chiffre estimatif concernant le risque d'infection avant 1910, mais la courbe de mortalité régulièrement décroissante n'accuse aucun changement attribuable à l'introduction d'une mesure précise. Par exemple, en

¹ Cet article sera publié dans 3 numéros du *REH*. La Partie II paraîtra dans le N° 20, et la Partie III dans le N° 21.

in the annual rate of decline in mortality from tuberculosis during the period 1851-1946 of almost 1% to 2% but no modification in this trend was seen when tuberculosis services were established and developed.

In some developing countries, especially in Latin America, in the Western Pacific, and the oil-producing Arab States, a modest annual decrease, in the range of 2-5%, of the tuberculosis problem is probably occurring. These are areas with an intermediate level of socioeconomic development. Thus the attribution of all the credit for the decline to the tuberculosis programmes, either in developed or in developing countries, is largely unwarranted.

A distinction must be made between epidemiological surveillance and programme evaluation. Whereas the trend of the problem will no doubt reflect any significant impact of the programme, it certainly is unsuitable as a quantitative index of programme performance, especially since problem reduction is not the only objective of tuberculosis control. The latter applies in particular to developing countries, where the basic programmes are designed in the first place to prevent and relieve human suffering by providing BCG vaccination as well as diagnosis and treatment when required. Although these programmes may not yet have had any measurable impact on the trend of the tuberculosis problem, they may to an appreciable extent have met their primary social objective.

Obtaining a reduction of the problem is essentially an associated objective of the current tuberculosis control programmes, but an important one at that, and this question must be studied among programme conditions in developing countries. This means that adequate data must be gathered to reveal the dynamics and interactions of epidemiological events and the impact of control measures on the trend of the disease.

Measuring the tuberculosis problem

One of the first problems encountered when examining the tuberculosis situation in developing countries is that there are only rough indications of the magnitude of the problem, and that in actual fact little is known about the current trend and the natural situation prior to the application of specific chemotherapy. The consensus that the problem is more or less stable in most developing countries is a general impression based on a few scattered observations.

In technically advanced countries the annual incidence, usually known from notifications, is an excellent indicator of both the case-load and the trend of the problem, but obviously this does not apply to situations in which the programme is still expanding and the diagnostic services are still deficient both in quantity and quality.

The prevalence of the disease, measured in occasional surveys, provides an estimate of the potential case-load and is therefore obviously highly relevant to programme planning, but it is not a suitable indicator for determining the trend in epidemiological terms. Prevalence surveys are technically difficult and costly.¹ A large number of prevalence surveys were carried out under WHO auspices in the 1950s in all regions but particularly in Africa. In most individual countries the sample size was rather small, consisting of 2 000-3 000 persons living in about 5 or 6 clusters, and precise estimates were therefore obtained for regions rather than for individual countries. The practice of conducting periodical prevalence surveys has been maintained for a long time in the South-East Asia and Western Pacific Regions (Burma, India, Japan, Malaysia, Philippines, Republic of Korea, Singapore, Thailand) in spite of the technical difficulties and high cost involved.

Very few longitudinal studies in large population groups to measure the incidence and its trend have been undertaken. The best known examples are those conducted in Bangalore and in the Chingleput area of India² in connection with the BCG trial. Such studies are extremely costly, technically difficult, require a long period of time, and have the inherent flaw of themselves influencing the problem.

Repeated surveys carried out in random population samples would not influence the problem, but they would merely show the trend in prevalence, not in incidence, and thus reflect the programme's performance rather than its epidemiological impact. Occasional limited prevalence surveys have been recommended to provide data for programme planning and evaluation, but very

Angleterre, il y a eu une augmentation progressive de près de 1% à 2% du taux annuel de baisse de la mortalité par tuberculose au cours de la période 1851-1946, mais l'on n'a observé aucune modification de cette tendance au moment de l'établissement et du développement des services de lutte antituberculeuse.

Dans certains pays en développement, en particulier en Amérique latine, dans le Pacifique occidental et dans les Etats arabes producteurs de pétrole, une modeste diminution annuelle de l'ordre de 2 à 5% se produit sans doute actuellement. Or, ce sont des régions qui ont atteint un niveau intermédiaire de développement socio-économique. Il est donc injustifié d'attribuer tout le mérite de la diminution de la tuberculose aux programmes antituberculeux, que ce soit dans les pays développés ou dans les pays en développement.

Il convient de faire une distinction entre la surveillance épidémiologique et l'évaluation des programmes. Certes, la tendance du problème ne manquera pas de refléter tout impact important exercé par le programme, mais elle ne peut être considérée comme un indicateur quantitatif de l'efficacité du programme, puisque la réduction du problème n'est pas le seul objectif de la lutte antituberculeuse. Cela est particulièrement vrai pour les pays en développement où les programmes de base visent en premier lieu à prévenir et à soulager les souffrances humaines en offrant la vaccination par le BCG et en procédant au diagnostic et au traitement si nécessaire. Si ces programmes n'ont pas encore eu d'impact mesurable sur l'évolution du problème, en revanche ils peuvent avoir atteint dans une mesure appréciable leur objectif social primordial.

La réduction du problème n'est qu'un objectif connexe des programmes actuels de lutte antituberculeuse, mais un objectif important quand même, aussi doit-elle être étudiée en même temps que les autres aspects des programmes dans les pays en développement. Ce qui signifie qu'il faut recueillir des données adéquates pour déterminer la dynamique et les interactions des faits épidémiologiques et l'impact des mesures de lutte sur les tendances de la tuberculose.

Evaluation de l'ampleur du problème de la tuberculose

L'une des premières difficultés auxquelles on se heurte lorsqu'on étudie la situation de la tuberculose dans les pays en développement, vient de ce que l'on ne dispose que d'indicateurs approximatifs de l'ampleur du problème et qu'en fait on en connaît mal la tendance actuelle et la situation naturelle avant l'application d'une chimiothérapie spécifique. L'impression générale que le problème est plus ou moins stable dans la plupart des pays en développement ne repose que sur quelques observations isolées.

Dans les pays techniquement avancés, l'incidence annuelle, généralement établie sur la base des cas notifiés, est un excellent indicateur tant du nombre total de cas que de l'évolution du problème, mais il n'en est manifestement pas ainsi dans les pays où le programme est encore en cours de développement et où les services diagnostiques laissent encore à désirer tant sur le plan de la qualité que sur celui de la quantité.

La prévalence de la maladie, mesurée au cours d'enquêtes occasionnelles, fournit une estimation du nombre potentiel de cas; elle est donc évidemment très utile pour la planification des programmes, mais ce n'est pas un indicateur adéquat pour apprécier les tendances du point de vue épidémiologique. Les enquêtes sur la prévalence sont techniquement difficiles à mener et coûteuses.¹ Un grand nombre d'enquêtes sur la prévalence ont été menées sous les auspices de l'OMS dans les années 50 dans toutes les régions, mais en particulier en Afrique. Dans la plupart des pays, l'échantillon était assez réduit, de 2 000 à 3 000 personnes composant environ 5 ou 6 grappes, et l'on a donc obtenu des chiffres précis pour certaines zones plutôt que pour des pays entiers. La pratique des enquêtes périodiques sur la prévalence s'est maintenue pendant longtemps dans les Régions de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental (Birmanie, Inde, Japon, Malaisie, Philippines, République de Corée, Singapour et Thaïlande) malgré les difficultés techniques et le coût élevé de ces opérations.

Peu d'études longitudinales ont été effectuées dans de larges groupes de population pour mesurer l'incidence de la maladie et sa tendance. Les exemples les plus connus sont ceux des études menées en Inde, au Bangalore et dans la région de Chingleput² dans le cadre de l'essai sur le BCG. De telles études sont extrêmement coûteuses, elles sont difficiles à exécuter sur le plan technique, demandent beaucoup de temps et ont pour inconvénient inhérent d'influer elles-mêmes sur le problème.

Des enquêtes répétées menées dans des échantillons aléatoires de population n'auraient pas d'influence sur le problème, mais montreraient simplement les tendances de la prévalence et non de l'incidence et refléteraient donc l'efficacité du programme plutôt que son impact épidémiologique. Il a été recommandé de procéder à des enquêtes occasionnelles limitées sur la prévalence pour recueillir les données nécessaires à la

¹ The cost of the 1980 Tuberculosis Prevalence Survey (Republic of Korea) was estimated to be US \$147 000, i.e. US \$5.65 per head of the population sample (26 000).

² See No. 15, 1983, pp. 109-112.

¹ Le coût de l'enquête sur la prévalence de la tuberculose menée en 1980 en République de Corée a été estimé à US \$147 000, c'est-à-dire US \$5,65 par membre de l'échantillon de population (26 000).

² Voir N° 15, 1983, pp. 109-112.

often data collected through the normal reporting system are ample to provide a sufficiently instructive picture of the state of the programme.

As to surveillance of the tuberculosis problem in epidemiological terms, attempts could be made to measure the prevalence of infection at regular intervals in a specified (low) age group, which would make it possible to determine the annual risk of infection and its trend. The annual risk of infection, as revealed by tuberculin testing, was shown—in technically advanced countries—to roughly reflect the incidence, but in developing countries this is not necessarily so, and its determination proves technically very difficult owing to the usually high prevalence of non-specific tuberculin sensitivity caused by atypical mycobacteria and a high coverage of BCG vaccination in children.

This means that there is at present no reliable and easily applicable methodology for epidemiological surveillance and programme evaluation in developing countries. This problem deserves a high priority in WHO's tuberculosis research programme. The most promising approach is to devise a more precise technique to measure the prevalence of infection in children in developing countries. A method has been proposed to determine the prevalence of infection in areas with a high prevalence of environmental mycobacteria. The method also seems to be applicable to population groups given BCG vaccination at birth and it could be tested and applied forthwith. In the long term, research on the isolation of specific antigens for skin tests will be promoted through the application of modern immunological methods, notably the use of monoclonal antibodies.

planification et à l'évaluation des programmes, mais le plus souvent, les données recueillies grâce au système normal de notification suffisent pour donner une image assez instructive de l'état du programme.

Pour assurer la surveillance du problème de la tuberculose du point de vue épidémiologique, on pourrait tenter de mesurer la prévalence de l'infection à intervalles réguliers dans un groupe d'âge donné (bas) ce qui permettrait de déterminer le risque annuel d'infection et ses tendances. Il a été démontré — dans les pays techniquement avancés — que le risque annuel d'infection tel qu'il est mis en évidence par l'épreuve à la tuberculine reflète en gros l'incidence de la maladie, mais dans les pays en développement, il n'en est pas forcément ainsi et la détermination de ce risque s'avère techniquement très difficile en raison de la prévalence habituellement élevée de la sensibilité non spécifique à la tuberculine induite par des mycobactéries atypiques et d'une forte couverture vaccinale par le BCG chez les enfants.

Il n'existe donc à l'heure actuelle aucune méthodologie fiable et facilement applicable pour la surveillance épidémiologique et l'évaluation des programmes dans les pays en développement. Le programme OMS de recherche sur la tuberculose doit accorder un rang élevé de priorité à la question. Le mieux serait de mettre au point une technique plus précise pour mesurer la prévalence de l'infection chez les enfants dans les pays en développement. Une méthode pour la détermination de la prévalence de l'infection dans les zones où les mycobactéries provenant de l'environnement sont très répandues a été proposée. Elle semble aussi pouvoir être appliquée à des groupes de population ayant été vaccinés par le BCG à la naissance. Cette méthode pourrait être expérimentée et appliquée sur le champ. A long terme, les recherches visant à isoler des antigènes spécifiques pour les épreuves cutanées seront facilitées grâce à l'application de méthodes immunologiques modernes, notamment l'utilisation d'anticorps monoclonaux.