

TUBERCULOSIS

Epidemiological research in tuberculosis control

PART III¹

The impact of various control measures

BCG vaccination. It seems scarcely worth discussing this subject at a moment when serious doubts have been raised about the efficacy of BCG, but its potential epidemiological impact retains its interest. Extrapolating from findings in Europe, in particular from a large trial in England, it seemed that BCG vaccination could not only reduce considerably the incidence of tuberculosis in adolescents and young adults but also prevent an appreciable proportion of new sources of infection. Observations in other areas, however, did not substantiate this point of view. In the BCG trials in the United States, and very much so in the trial in India, almost all new infectious cases of tuberculosis occurred in the already infected population; during the first 2½ years of the follow-up of the trial in India only some 4% of the cases of infectious tuberculosis had been potentially preventable. Thus, even mass vaccination with an effective vaccine could not possibly produce a significant immediate impact. A sustained vaccination programme could produce an impact in the long run if the protection from BCG were appreciable and long lasting. This matter still needs to be studied, but it should be clear already that especially vaccination of the newborn will not prevent many sources of infection in situations where infectious tuberculosis is mainly a disease of late adulthood. The current priority is to investigate the protective effect of BCG vaccination against childhood tuberculosis in tropical and subtropical areas. Since young children do not benefit directly from efforts to detect and treat infectious pulmonary tuberculosis, BCG vaccination retains its potentially important role in the control of tuberculosis in children. A comprehensive programme has been started by WHO to evaluate the effectiveness of BCG vaccination programmes in young children and to identify and quantify factors and determinants that may influence the efficacy of BCG, including the characteristics of various strains of *Mycobacterium tuberculosis*, the role of exogenous reinfection, the host response, and environmental mycobacteria.

¹ Part I appeared in No. 19, 1985, pp. 144-146; Part II in No. 20, 1985, pp. 152-153.

TUBERCULOSE

Recherche épidémiologique et lutte contre la tuberculose

PARTIE III¹

L'impact des diverses mesures de lutte

Vaccination par le BCG. Il ne semble guère utile d'en discuter au moment où l'efficacité du BCG est sérieusement mise en doute, mais son impact épidémiologique potentiel conserve son intérêt. En extrapolant les observations faites en Europe, en particulier dans le cadre d'un vaste essai mené en Angleterre, on a pensé que la vaccination par le BCG pourrait non seulement réduire notablement l'incidence de la tuberculose chez les adolescents et les jeunes adultes, mais aussi prévenir une proportion appréciable des nouvelles sources d'infection. Les observations faites dans d'autres régions n'ont toutefois pas confirmé ce point de vue. Dans les essais sur le BCG menés aux Etats-Unis et surtout dans l'essai mené en Inde, on a constaté que les nouveaux cas infectieux de tuberculose se produisaient presque tous dans la population déjà infectée; au cours des 2 années et demie qui ont suivi l'essai en Inde, seuls quelque 4% des cas de tuberculose infectieuse avaient été évitables. On peut en conclure que même la vaccination de masse avec un vaccin efficace ne pourrait sans doute pas avoir un impact significatif immédiat. Un programme de vaccination soutenu pourrait avoir un impact à long terme si la protection conférée par le BCG était appréciable et durable. Il convient de continuer à étudier la question, mais il faut déjà savoir qu'en particulier la vaccination des nouveau-nés n'empêchera pas l'apparition de nombreuses sources d'infection là où la tuberculose infectieuse est essentiellement une maladie de la fin de l'âge adulte. Il faut donc commencer en priorité par étudier l'effet protecteur de la vaccination par le BCG contre la tuberculose chez l'enfant dans les zones tropicales et subtropicales. C'est parce que les jeunes enfants ne bénéficient pas directement des efforts de dépistage et de traitement de la tuberculose pulmonaire infectieuse, que la vaccination par le BCG conserve son rôle potentiellement important en ce qui concerne la lutte contre la tuberculose chez les enfants. Un programme complet a été lancé par l'OMS pour évaluer l'efficacité de la vaccination par le BCG chez les jeunes enfants et pour identifier et quantifier des facteurs et des déterminants qui peuvent avoir une influence sur l'efficacité du BCG, y compris les caractéristiques de diverses souches de *Mycobacterium tuberculosis*, le rôle de la réinfection exogène, la réponse de l'hôte et les mycobactéries provenant de l'environnement.

¹ La Partie I a paru dans le N° 19, 1985, pp. 144-146; la Partie II dans le N° 20, 1985, pp. 152-153.

Passive case-finding by microscopy, followed by treatment. Currently this is the main control measure applied in developing countries. Microscopy fairly reliably gives a positive result if there are large amounts of bacilli in the sputum. Therefore it is considered that microscopy can discover, and subsequent chemotherapy will remove, the most important sources of infection. This in turn should reduce the risk of infection and thus the number of new cases arising among the noninfected. The question is—how much?

The matter appears to be an intricate one. In developed countries, with extensive case-finding activities and almost maximum treatment results, there has been a decline in the risk of infection in the order of 12-14% per year, of which some 7-9% has been attributed to the control programme. The part played in this rather modest reduction¹ in the transmission of infection by the diagnosis of self-reporting smear-positive patients and their treatment is unknown. In developed countries many persons were treated on radiological evidence or when their sputum was positive on culture only. A significant proportion of these cases would have become smear-positive, if left untreated, within a relatively short period of time. The removal of these potential sources of infection may have had a far larger epidemiological impact than that of the self-reporting established sources.

In the European countries disease used to occur relatively shortly after infection, so that a reduction in the risk of infection was soon followed by a reduction in incidence. Thus, the removal of sources of infection had a noticeable indirect effect. However, if a small reduction in the risk of infection is obtained in a situation where both the prevalence of infection is high and the interval between infection and disease is long, there may not be any measurable impact on the incidence for several decades.

Thus the effect on the epidemiological situation of passive case-finding by microscopy and treatment may be very small. It therefore appears of great interest to conduct prospective studies of the relative epidemiological merits of diagnosing and treating different categories of pulmonary tuberculosis, and to study the effect of introducing different case-finding strategies and diagnostic techniques.

Once an infectious case of tuberculosis has been detected it remains to be treated effectively if a source of infection is to be removed. In developing countries treatment often remains deficient, and this obviously further reduces the epidemiological impact of the programme. In actual fact, the impact may be less than suggested by the proportion of patients cured; defective treatment may prolong the infectiousness together with the life of the patient. It would appear difficult to study this matter in isolation, but one attempt in Madanapalle, India, tended to show that an extended inefficient treatment programme in fact produces an increase, both in the prevalence of tuberculosis and the risk of infection which seemed, in epidemiological terms, worse than not to treat at all. Surveillance of tuberculosis infection among contacts of patients may provide information on this matter.

Awareness and motivation. An inherent weakness of the passive "case-finding" method is that it relies entirely on patients having to be aware of the fact that they are ill and being sufficiently motivated to seek relief at the right address. In these respects the situation in developing countries is on the whole much less favourable than it used to be in technically advanced countries. Only a fraction of the patients come to the attention of the competent health services. Moreover those who are positive only on culture remain undiagnosed until they possibly become smear-positive. Follow-up is therefore essential.

Increasing the awareness and motivation through health education, but also by providing adequate relief for respiratory complaints other than tuberculosis, may bring about significant improvements in the effectiveness of case-finding, especially if the quality of microscopy is high and can be complemented with culture examination. The development of primary health care, and in particular of active community participation, offers new prospects for achieving adequate levels of awareness and motivation. The results of efforts in this field may be studied in comparison with those of further improvements in the specific control measures.

Smear and culture examination. Any diagnostic test discovers severe cases of disease more readily than mild cases. For this reason microscopy appears an acceptable technique in programmes relying on passive case-finding, and probably also if a

Dépistage passif par la microscopie, suivi par le traitement. Il s'agit actuellement de la principale mesure de lutte appliquée dans les pays en développement. La microscopie donne assez sûrement un résultat positif lorsque les expectorations contiennent de grandes quantités de bacilles. On estime donc qu'elle permettra de découvrir les plus importantes sources d'infection, qui seront ensuite éliminées par la chimiothérapie, ce qui devrait réduire le risque d'infection et partant, le nombre de cas nouveaux survenant chez les personnes non infectées. Une question se pose — dans quelle mesure?

Le sujet semble assez compliqué. Dans les pays développés, où les activités de dépistage sont très développées et où le traitement donne des résultats presque optimaux, on a observé une régression du risque d'infection de l'ordre de 12 à 14% par an, dont 7 à 9% ont été attribués aux programmes de lutte. La part jouée dans cette réduction¹ assez modeste de la transmission de l'infection par le diagnostic des malades à bacilloscopie positive venant spontanément consulter et par leur traitement ultérieur n'est pas connue. Dans les pays développés de nombreuses personnes étaient traitées au vu des signes radiologiques ou lorsque leurs expectorations étaient positives en culture seulement. Sans traitement, une bonne proportion de ces cas auraient eu une bacilloscopie positive dans un laps de temps relativement court. L'élimination de ces sources potentielles d'infection peut avoir eu un impact épidémiologique bien plus important que celui des cas infectieux établis se présentant spontanément.

Dans les pays européens, la maladie se produisait généralement peu de temps après l'infection, de sorte qu'une réduction du risque d'infection était bientôt suivie d'une réduction de l'incidence. L'élimination des sources d'infection avait donc un effet indirect notable. Cependant, si l'on obtient une petite réduction du risque d'infection dans une situation caractérisée par une prévalence élevée de l'infection et l'importance de l'intervalle entre l'infection et la maladie, il peut se passer plusieurs décennies avant qu'on puisse en mesurer l'impact sur l'incidence.

On voit donc que les effets épidémiologiques du dépistage passif par la microscopie et du traitement peuvent être minimes. Il serait particulièrement intéressant de mener des études prospectives sur les avantages épidémiologiques relatifs du diagnostic et du traitement de différentes catégories de tuberculose pulmonaire et d'étudier les effets qu'aurait l'introduction de différentes stratégies de dépistage et techniques diagnostiques.

Une fois qu'un cas contagieux a été dépisté, il reste à le traiter efficacement si l'on veut éliminer une source d'infection. Dans les pays en développement le traitement laisse souvent à désirer, ce qui réduit d'autant l'impact épidémiologique du programme. En fait, l'impact peut même être inférieur à ce que suggère la proportion de malades guéris; un traitement défectueux peut prolonger la contagiosité en même temps que la vie du malade. Il pourrait sembler difficile d'étudier la question isolément, mais une tentative faite à Madanapalle, en Inde, tend à montrer qu'un programme thérapeutique inefficace prolonge entraîne en fait une augmentation tant de la prévalence de la tuberculose que du risque d'infection, ce qui du point de vue épidémiologique semble pire que l'absence totale de traitement. La surveillance de l'infection chez les contacts des malades peut fournir des renseignements sur la question.

Sensibilisation et motivation. L'une des failles inhérentes à la méthode de dépistage passif est qu'elle dépend entièrement de la mesure dans laquelle les malades ont conscience d'être malades et sont suffisamment motivés pour aller se faire soigner à la bonne adresse. A cet égard, la situation dans les pays en développement est dans l'ensemble beaucoup moins favorable qu'elle ne l'était autrefois dans les pays techniquement avancés. Seule une fraction des cas viennent à l'attention des services de santé compétents. De plus les cas positifs en culture seulement ne sont diagnostiqués que lorsqu'ils deviennent positifs à la bacilloscopie. Le suivi des cas est donc essentiel.

Renforcer la sensibilisation et la motivation par l'éducation pour la santé, mais aussi par le soulagement adéquat des malades souffrant d'affections respiratoires autres que la tuberculose est un moyen d'améliorer de façon notable l'efficacité du dépistage, surtout si l'examen microscopique est de haute qualité et peut être complété par l'examen de cultures. Le développement des soins de santé primaires et en particulier de la participation communautaire active ouvre de nouvelles perspectives quant à la réalisation de niveaux adéquats de sensibilisation et de motivation. On pourrait étudier les effets des efforts menés dans ce domaine par rapport aux effets d'autres améliorations apportées aux mesures de lutte spécifiques.

Bacilloscopie et examen de cultures. Toutes les épreuves diagnostiques dépistent les cas graves plus facilement que les cas bénins. La microscopie semble donc une technique acceptable pour les programmes reposant essentiellement sur le dépistage passif et sans doute également si une

¹ The reduction is considered very modest when compared with the effectiveness of other public health programmes such as smallpox and measles immunization and chlorination of municipal water supplies, by which the transmission of infection is reduced by almost 100% in 1 year.

¹ La réduction est estimée très modeste lorsqu'on la compare avec les résultats d'autres programmes de santé publique tels que les programmes de vaccination contre la rougeole et contre la varicelle et les programmes de chlorination des approvisionnements municipaux en eau, grâce auxquels la transmission de l'infection est réduite de près de 100% en 1 année.

hard screening test is applied. Still, when the prevalence of tuberculosis among symptomatic patients is low, the method not only becomes impractical, but would also produce false results, as was demonstrated in Papua New Guinea, where among highlanders 1 400 smears would have to be examined to find 1 positive result, and the chance of this one being tuberculosis would be as little as 1.1%. With increased awareness and motivation the effectiveness of microscopy as a diagnostic test will diminish as the prevalence of disease among those examined decreases, and the yield of case-finding actually may not noticeably increase unless a more sensitive diagnostic measure is introduced. It has been demonstrated that if health education shortens "patient's delay" in diagnosis, "doctor's delay" increases to the extent that the overall effect is negligible. Studies on the sensitivity and specificity of smear microscopy as compared with culture examination need to be carried out under different programme situations, preferably in connection with studies on the epidemiological significance of the various categories of patients.

X-ray examination. In developed countries X-ray examination has been used for 2 distinct purposes: diagnosis and mass screening. Although not strictly pathognomonic, X-ray examination proved a suitable test in serious cases of disease, but in mild and early cases both sensitivity and specificity are much reduced. The latter results in a low effectiveness in populations where the prevalence is low, as was confirmed by mass screening in developed countries.

Diagnostic use of X-ray examination was not recommended as a priority for developing countries, since in passive case-finding approximately similar results can be obtained with sputum microscopy, which is much cheaper. Also mass X-ray screening was considered incompatible with a situation in which the main need of the population, i.e., diagnosis for persons with symptoms and adequate treatment for patients, is not yet satisfied.

As a diagnostic facility at the referral level of the general health service, X-ray examination makes it possible to screen patients whose sputum is negative on smear examination, and thus to obtain further information in cases with unexplained chest symptoms. If adequate treatment facilities have been established at the community level, X-ray examination of high-risk groups would make it possible to discover at least a large proportion of the prevalence cases. Obviously the relative inefficiency of mass X-ray observed in developed countries should not be extrapolated to developing countries, but the matter should be examined under local circumstances.

Conclusion

Reviewing the epidemiological basis for tuberculosis control in the light of more recent observations, a number of approximations and plain gaps in knowledge appear to call for prospective quantitative epidemiological research into several issues. In particular the concept that control measures aimed at attaining the primary social target of control will also bring about a reduction of the problem, seems worth investigating. The relative importance of alternative measures will become relevant when developing countries have the opportunity of extending control beyond the first priority stage, which is likely to occur with the widespread effective coverage of primary health care. Practical methods for programme evaluation and surveillance need to be defined if the situation in developing countries is to be duly appreciated in the future.

épreuve de dépistage rigoureuse est appliquée. Pourtant, lorsque la prévalence de la tuberculose chez les malades symptomatiques est faible, la méthode non seulement devient impraticable mais encore produit de faux résultats comme cela a été démontré en Papouasie-Nouvelle-Guinée où chez les habitants des hauts plateaux il fallait examiner 1 400 étalements pour avoir un résultat positif et où la chance que dans ce cas il s'agisse de la tuberculose n'était que de 1,1%. Avec une sensibilisation et une motivation accrues l'efficacité de la microscopie comme épreuve diagnostique diminuera à mesure que la prévalence de la maladie chez les sujets examinés diminuera et le «rendement» du dépistage pourrait en fait ne pas augmenter notablement à moins que l'on utilise une mesure diagnostique plus sensible. Il a été démontré que l'éducation pour la santé réduit le «retard attribuable au malade» en ce qui concerne le diagnostic mais que le «retard attribuable au médecin» augmente quant à lui au point que l'effet global est négligeable. Les études sur la sensibilité et la spécificité de la bacilloscopie comparée à l'examen de cultures doivent être menées dans différents contextes, de préférence en relation avec les études sur l'importance épidémiologique des diverses catégories de malades.

Examen radiologique. Dans les pays développés l'examen radiologique a été utilisé à 2 fins distinctes: le diagnostic et le dépistage de masse. Sans être strictement pathognomonique, l'examen radiologique s'est révélé satisfaisant pour les cas graves mais pour les cas bénins ou précoces, la sensibilité et la spécificité sont très réduites, d'où une faible efficacité dans les populations où la prévalence est faible comme cela a été confirmé par le dépistage de masse dans les pays développés.

Le recours à l'examen radiologique pour le diagnostic n'a pas été recommandé en tant que priorité pour les pays en développement, car lorsqu'il s'agit du dépistage passif on peut obtenir à peu près les mêmes résultats avec la bacilloscopie qui est une méthode beaucoup moins coûteuse. De plus le dépistage radiologique de masse a été jugé peu approprié dans les cas où le premier besoin ressenti de la population, à savoir le diagnostic pour les personnes présentant des symptômes et le traitement adéquat pour les malades, n'est pas encore satisfait.

En tant que moyen diagnostique à l'échelon de recours des services de santé généraux, l'examen radiologique permet d'examiner des malades à bacilloscopie négative et donc d'obtenir des renseignements complémentaires sur les cas présentant des symptômes des voies respiratoires inexpliqués. S'il existe des services thérapeutiques adéquats au niveau de la communauté, l'examen radiologique des groupes à haut risque permettrait de dépister au moins une grande proportion des cas équivalents. De toute évidence, l'inefficacité relative de la radiologie de masse observée dans les pays développés ne devrait pas être extrapolée aux pays en développement, mais il faudrait examiner la question compte tenu de la situation locale.

Conclusion

Lorsque l'on examine la base épidémiologique des mesures de lutte antituberculeuse à la lumière des observations récentes, on note un certain nombre d'approximations et de franches lacunes dans les connaissances qui appellent des recherches épidémiologiques quantitatives prospectives. Il semble en particulier utile d'étudier le concept selon lequel les mesures de lutte visant à atteindre l'objectif social primordial de la lutte antituberculeuse entraîneraient aussi une réduction du problème. L'importance relative de mesures de remplacement devra aussi être étudiée lorsque les pays en développement pourront étendre la lutte au-delà du premier degré de priorité, ce qui ne saurait manquer de se produire une fois réalisée la couverture efficace de la population par les soins de santé primaires. Il importe de définir des méthodes pratiques d'évaluation et de surveillance des programmes pour pouvoir dûment apprécier la situation dans les pays en développement à l'avenir.