

Bases épidémiologiques de la lutte antituberculeuse

**Première édition
1999**

Hans L.Rieder

**Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
68, boulevard Saint-Michel, 75006 Paris**

La présente monographie a été publiée avec l'appui de l'Organisation Mondiale de la Santé, de la LHL (the Norwegian Heart and Lung Association), de la British Columbia Lung Association, de l'Anti-Tuberculosis Association of Thailand, de la Finnish Lung Health Association et du Ministère des Affaires Etrangères de France.

Editeur :
Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires

Titre original :
"Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control"
First edition 1999

Traduction : Yves Boutroue et Arnaud Trébucq
Edition : Annik Rouillon

Table des matières

Préface.....	5
Remerciements.....	7
Introduction.....	9
1. Exposition au bacille de la tuberculose	11
Nombre de cas incidents.....	11
Durée de la contagiosité	12
Nombre d'interactions de l'entourage avec un cas contagieux par unité de temps	12
<i>Densité de population.....</i>	<i>13</i>
<i>Dimension des ménages</i>	<i>13</i>
<i>Différences de conditions climatiques.....</i>	<i>13</i>
<i>Age des sources contagieuses</i>	<i>14</i>
<i>Genre</i>	<i>15</i>
2. Infection par le bacille de la tuberculose	17
Epidémiologie étiologique : facteurs de risque d'infection, l'exposition ayant eu lieu	17
<i>Transmission par voie aérienne par l'intermédiaire des microgouttelettes</i>	<i>17</i>
<i>Caractéristiques du patient contagieux</i>	<i>21</i>
<i>Circulation d'air et ventilation</i>	<i>24</i>
<i>Réduction de l'expulsion de gouttelettes infectantes par les sources contagieuses</i>	<i>25</i>
<i>Réponse immunitaire de l'hôte.....</i>	<i>26</i>
<i>Autres modes de transmission : M. bovis</i>	<i>26</i>
Epidémiologie descriptive : incidence et prévalence de l'infection tuberculeuse	28
<i>Questions méthodologiques pour mesurer l'infection</i>	<i>28</i>
<i>Evaluation de la sensibilité du test tuberculinique cutané</i>	
<i>Problèmes liés à la spécificité du test en médecine vétérinaire</i>	

Standardisation de la tuberculine et dosage pour les humains
Variation de la spécificité du test tuberculinique pour une dose standard de tuberculine
Approches pour déterminer la prévalence de l'infection tuberculeuse en présence de réactions croisées attribuables à des mycobactéries de l'environnement

Prévalence de l'infection	45
<i>Prévalence de l'infection en fonction de l'âge et du sexe</i>	
<i>Prévalence de l'infection et densité de population</i>	
<i>Infection tuberculeuse et indicateurs socio-économiques</i>	

Epidémiologie prédictive : modélisation du risque d'infection	51
<i>Calcul du risque d'infection à partir de la prévalence de l'infection</i>	52
<i>Tendances évolutives du risque d'infection dans le temps</i>	54
<i>Extrapolation du risque d'infection à la prévalence de l'infection par âge</i>	58
<i>Risque d'infection et cas contagieux</i>	62

3. La tuberculose-maladie

Epidémiologie étiologique : facteurs de risque de maladie, l'infection ayant eu lieu	67
<i>Temps écoulé depuis l'infection</i>	67
<i>Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)</i>	71
<i>Tuberculose spontanément guérie avec résidu fibreux</i>	75
<i>Age</i>	76
<i>Facteurs génétiques</i>	77
<i>Sexe</i>	
<i>Masse corporelle</i>	
<i>Types de HLA</i>	
<i>Groupe sanguin</i>	
<i>Hémophilie</i>	
<i>Populations vierges</i>	
<i>Autres facteurs génétiques</i>	
Facteurs environnementaux	82
<i>Abus de substances diverses</i>	
<i>Tabagisme</i>	
<i>Alcool</i>	
<i>Toxicomanie</i>	
<i>Nutrition</i>	
<i>Malnutrition</i>	
<i>Régime alimentaire</i>	

<i>Circonstances médicales particulières</i>	85
<i>Silicose</i>	
<i>Diabète</i>	
<i>Cancers</i>	
<i>Insuffisance rénale</i>	
<i>Rougeole</i>	
<i>Gastrectomie</i>	
<i>Pontage jéjuno-iléal</i>	
<i>Traitement aux corticostéroïdes</i>	
<i>Grossesse</i>	88
<i>Facteurs associés à l'agent étiologique</i>	88
<i>Effet de la dose infectante</i>	
<i>Virulence de la souche</i>	
<i>Infection par M. bovis</i>	
<i>Réinfection</i>	91
Epidémiologie descriptive : morbidité	93
<i>Tendances séculaires dans les pays industrialisés</i>	94
<i>Différences géographiques dans la fréquence de la maladie</i>	99
<i>Différences de fréquence de la maladie dans la communauté</i>	101
<i>Age</i>	
<i>Sexe</i>	
<i>Statut socio-économique</i>	
<i>Origine ethnique</i>	
<i>Migration</i>	
<i>Densité de la population</i>	
<i>Statut matrimonial</i>	
<i>Abus de substances diverses</i>	
<i>Autres groupes à risque</i>	
<i>Impact de l'épidémie de VIH</i>	116
<i>Etats-Unis et Europe Occidentale</i>	
<i>Afrique Subsaharienne</i>	
<i>Asie</i>	
<i>Amérique Latine</i>	
<i>Contributions respectives de la tuberculose primaire progressive, de la ré-infection exogène, et de la réactivation endogène, à la morbidité</i>	126
<i>La tuberculose attribuable à M. bovis</i>	127
Epidémiologie prédictive : perspectives pour l'épidémie	128
<i>Pays industrialisés</i>	128
<i>Pays à faibles revenus</i>	129

4. Les décès dus à la tuberculose	131
Epidémiologie étiologique : facteurs de risque de décès (léthalité)	131
Epidémiologie descriptive : mortalité	135
Epidémiologie prédictive : tribut prévisible payé à la tuberculose	139
Résumé et conclusion	141
<i>Références</i>	149

Préface

Il est tout à fait possible de lutter efficacement contre la tuberculose sans posséder des connaissances théoriques approfondies sur ce sujet. Cependant une compréhension réelle de l'agent étiologique, de la présentation clinique et de l'épidémiologie de la tuberculose, du rôle des diverses stratégies d'intervention, comme de la manière la plus efficace de mettre en œuvre les outils actuellement disponibles pour maîtriser la maladie, est susceptible d'améliorer l'efficacité et le rendement de tout programme national de lutte contre la tuberculose. Les connaissances théoriques aideront également les agents des programmes de tous niveaux à fonder leur pratique sur les concepts modernes de lutte contre la tuberculose et à justifier leurs actions lorsque celles-ci sont contestées.

L'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR) organise des cours internationaux sur la lutte contre la tuberculose. Ces cours sont principalement destinés au personnel de santé ayant des responsabilités au niveau régional ou national, dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Ils veulent fournir aux participants des connaissances théoriques approfondies sur la base des stratégies modernes de lutte. Ces cours comportent les composantes majeures suivantes (figure 1) :

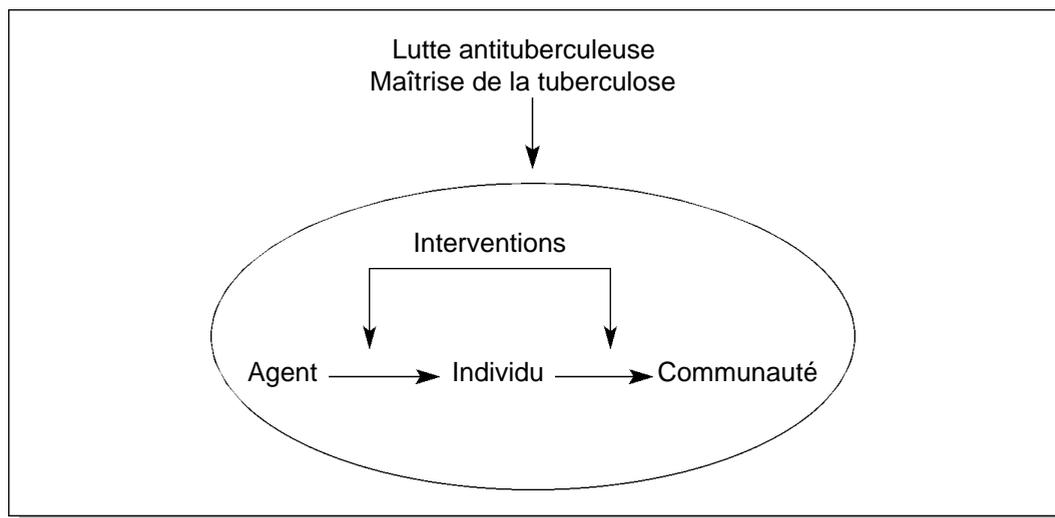


Figure 1. Les cinq éléments nécessaires à la compréhension des méthodes modernes de lutte contre la tuberculose.

- Bases bactériologiques de lutte contre la tuberculose
- Présentation clinique et diagnostic de la tuberculose
- Bases épidémiologiques de la lutte
- Stratégies d'intervention dans le cadre de la lutte antituberculeuse
- Principes de la lutte contre la tuberculose.

Les participants ont de plus accès à une bibliographie sélectionnée sur la tuberculose et constamment remise à jour ; elle comprend environ 100 articles originaux qui constituent la base essentielle de chaque module du cours.

Les cinq composantes listées plus haut sont logiques et cohérentes, chacune d'entre elles s'appuyant sur les précédentes (figure 1). Les participants aux cours acquièrent d'abord des connaissances approfondies sur l'agent étiologique, le complexe *Mycobacterium tuberculosis*, c'est-à-dire la base bactériologique de la lutte contre la tuberculose. Ensuite, ils observent ce que l'agent étiologique provoque chez l'individu, c'est-à-dire la présentation clinique et le diagnostic de la tuberculose. Puis, on leur enseigne comment la maladie affecte la communauté, c'est-à-dire les bases épidémiologiques de la lutte antituberculeuse. Sur la base de ces trois volets fondamentaux, on discute alors des interventions permettant de protéger les individus et la communauté, c'est-à-dire des stratégies d'intervention. Enfin, ces quatre composantes sont combinées en vue de leur application et intégrées au sein d'un système unifié de lutte : les principes de la lutte contre la tuberculose.

En dépit de l'abondance de la bibliographie fournie, les participants au cours ont, de manière répétée, exprimé leur souhait de disposer de monographies comportant les figures et graphiques de chaque module du cours. La présente monographie, traitant des bases épidémiologiques de la lutte contre la tuberculose est, pour ce module, une première réponse à ce souhait.

Remerciements

L'auteur souhaite exprimer sa profonde reconnaissance aux centaines de participants qui ont assisté à ses cours ; c'est durant ceux-ci que ce document a été élaboré et testé. L'interaction avec les participants pendant de nombreuses années a renforcé la logique, amélioré la fluidité de la présentation et augmenté la compréhension de l'épidémiologie en tant que science de base pour lutter contre la tuberculose.

Martien W. Borgdorff, George W. Comstock et Kevin M. De Cock ont apporté des contributions majeures à la présente monographie afin d'en améliorer le contenu. Thuridur Arnadottir, Christopher Dye, Donald A. Enarson et Arnaud Trébuçq ont relu le document de manière critique et fourni des suggestions précieuses permettant de l'améliorer. Robert L. Cowie et Robert Steffen ont apporté des commentaires constructifs sur le texte de la monographie. Clare Pierard a aidé à l'édition finale du manuscrit. Que tous soient ici remerciés.

La production et la distribution de la présente monographie n'auraient pas été possibles sans les contributions financières généreuses de l'Organisation Mondiale de la Santé, de la Norwegian Heart and Lung Association, de la British Columbia Lung Association, de l'Anti-Tuberculosis Association of Thailand, de la Finnish Lung Health Association et du Ministère des Affaires Etrangères de France.

Paris et Berne, juillet 1999.

Introduction

L'épidémiologie est la science de base de la médecine préventive et de la santé publique. Elle intéresse ceux et celles qui sont impliqués dans la pratique clinique, la recherche et les politiques de santé publique.

La présente monographie traite de l'épidémiologie de la tuberculose. Elle tente de définir les déterminants de la tuberculose en matière d'exposition au risque d'infection, de maladie et de décès. Pour aider à la compréhension du cadre conceptuel de l'épidémiologie de la tuberculose, on propose une sélection d'exemples significatifs publiés dans la littérature biomédicale. Cette approche devrait fournir la base d'une compréhension à la fois intuitive et rationnelle de la dynamique de l'épidémie.

Afin de faciliter la compréhension de la pertinence de l'épidémiologie de la tuberculose en tant que base de mise en œuvre d'un programme national réussi de lutte contre la tuberculose, il est utile de proposer un modèle suivant la pathogenèse de la tuberculose depuis l'exposition au risque jusqu'à la mort. Ce modèle doit être assez complexe pour permettre de distinguer les déterminants majeurs de l'épidémiologie de la tuberculose, mais aussi suffisamment simple pour mettre en évidence les indicateurs majeurs essentiels à la compréhension de la dynamique de la maladie. Un tel modèle, dérivé de la classification de la tuberculose élaborée par l'American Thoracic Society et les Centers for Disease Control des Etats-Unis (CDC, désormais Centers for Disease Control and Prevention) [1], est présenté figure 2 [2]. Selon

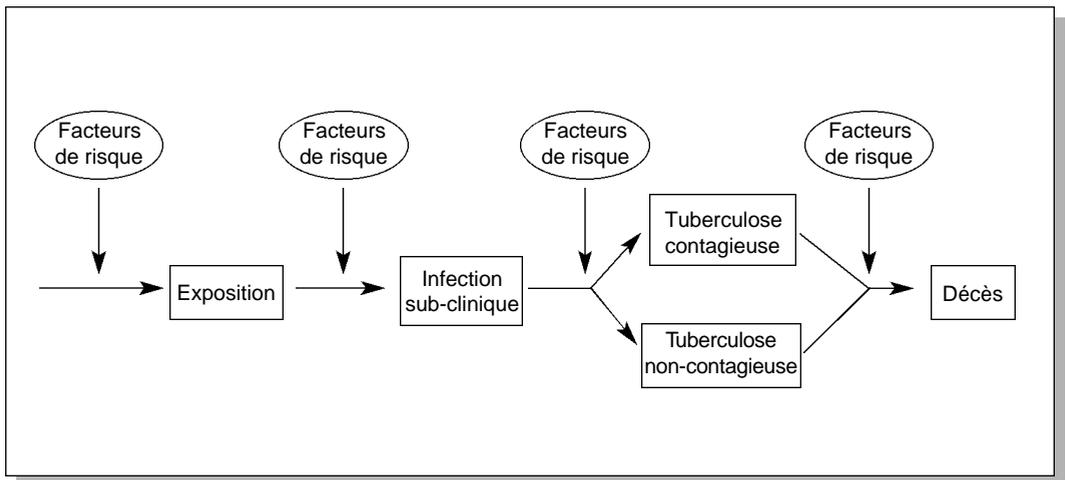


Figure 2. Modèle de l'épidémiologie de la tuberculose, en fonction de la pathogenèse de la maladie. Figure reproduite avec l'autorisation de Urban & Vogel [2].

ce modèle, on peut identifier quatre étapes dans la pathogenèse de la tuberculose : l'exposition, l'infection, la maladie et le décès.

L'exposition à un cas potentiellement contagieux est la condition préalable à l'infection. Une fois qu'un individu est exposé, il existe des facteurs qui déterminent le risque d'être infecté, des facteurs de risque qui déterminent la probabilité qu'un individu infecté développe une tuberculose-maladie, et des facteurs de risque qui déterminent la probabilité qu'un individu malade meure de tuberculose.

Le cadre épidémiologique proposé ici permet de comprendre la dynamique de la tuberculose au sein d'une communauté ; il se rattache de manière simplifiée à trois types de questions épidémiologiques.

Le premier type est du ressort de l'épidémiologie analytique ou, pour employer un terme plus intuitif et attrayant, de l'épidémiologie étiologique [3]. L'épidémiologie étiologique a pour but de dégager et d'identifier les facteurs qui augmentent la probabilité de passage d'un stade donné au stade suivant.

Le deuxième type de questions concerne l'épidémiologie descriptive de la tuberculose ; elle expose la fréquence et la distribution de l'infection, de la maladie et des décès dus à la tuberculose au sein de diverses populations.

Enfin, l'épidémiologie prédictive exploite des techniques de modélisation afin de prévoir le cours probable de l'épidémie de tuberculose dans une communauté donnée, sur la base des observations du passé.

Dans la présente monographie, l'exposition, l'infection, la maladie et la mort sont discutées de manière séquentielle. Tandis que dans d'autres textes on discute souvent l'épidémiologie descriptive avant l'épidémie étiologique, il a paru plus attrayant de renverser ici cet ordre et de commencer pour chaque étape pathologique par l'épidémiologie étiologique, suivie de l'épidémiologie descriptive, pour finir par l'épidémiologie prédictive. Cette approche a été choisie car on doit d'abord connaître les facteurs menant à une situation déterminée pour comprendre les raisons de son ampleur, raisons sur la base desquelles on peut ensuite déduire les perspectives d'avenir de l'épidémie.

CHAPITRE 1

Exposition au bacille de la tuberculose

Les facteurs majeurs déterminant le risque d'exposition aux bacilles de la tuberculose comprennent le nombre de cas contagieux incidents dans la communauté, la durée de leur contagiosité, et le nombre et la nature des interactions entre un cas contagieux et les personnes réceptives, par unité de temps de la contagiosité.

A partir d'un nombre défini de sources de contagion, le nombre de personnes qui peuvent être exposées aux bacilles de la tuberculose provenant de ces cas peut varier considérablement, selon la durée de la contagiosité, et selon le nombre et la nature des contacts possibles de l'entourage avec ces cas, par unité de temps de la contagiosité. Il n'est pas aisé de définir le concept d'exposition car, dans son sens le plus large, l'exposition à un même espace aérien est le fait de tout être humain. On a donc besoin d'une définition pragmatique de l'exposition. Dans la présente monographie, la définition sous-jacente d'une exposition significative est le contact entre deux individus, soit d'une proximité suffisante pour qu'ils puissent converser, soit à travers un espace confiné où le remplacement de l'air (la ventilation) de l'espace en question a été incomplètement assuré entre les visites de ces deux personnes.

Dans les zones rurales, par exemple, le nombre de personnes pouvant être exposées à un cas unique peut être considérablement plus faible que dans les zones urbaines. De manière similaire, un cas survenant dans un ménage peut exposer plus ou moins de personnes, selon la composition du ménage. Les malades contagieux sont davantage susceptibles d'exposer au risque les personnes avec lesquelles ils ont des rapports sociaux rapprochés, par exemple les gens du même âge ou du même groupe social. Les conditions climatiques peuvent également affecter substantiellement les comportements, en influant sur le laps de temps passé hors d'un espace confiné.

Nombre de cas incidents

Sans la présence de cas contagieux, il n'advient aucune exposition significative. Cependant, si le niveau d'incidence des cas contagieux est une condition initiale à

la détermination de l'exposition, le risque que les cas incidents de tuberculose exposent des personnes réceptives est influencé par de nombreux facteurs. Avec un même niveau d'incidence, le risque d'exposition peut varier énormément. On peut identifier plusieurs facteurs modifiant le risque d'exposition, le nombre de sources incidentes d'infection dans une communauté étant constant. Ces facteurs sont exposés ci-dessous.

Durée de la contagiosité

La durée de la contagiosité d'un cas incident est d'une importance cruciale pour le risque d'exposition de la population générale à un tel cas. Le risque d'être exposé s'accroît considérablement avec la durée de la contagiosité. L'instant même de la période de transmission où survient l'infection est bien sûr important, mais des infections superposées, à répétition, à partir d'une même source de contagion peuvent être redondantes et peu significatives épidémiologiquement. Cependant, la proportion de sujets-contacts se révélant infectés au moment du diagnostic d'un cas-index à frottis d'expectoration positifs étant d'environ 30 à 40 % [4], il reste encore une large proportion d'individus qui seraient réceptifs à une nouvelle infection si le cas en question n'avait pas été détecté (et placé sous une chimiothérapie adéquate).

Un cas non traité de tuberculose contagieuse reste infectieux plus longtemps qu'un cas précocement diagnostiqué et correctement traité. Une intervention rapide avec une chimiothérapie appropriée réduit la durée de contagiosité, et donc la probabilité d'être exposés pour les membres de la communauté. Les patients diagnostiqués et qui ont commencé une chimiothérapie, mais à qui on a prescrit une chimiothérapie inadéquate, sont tout aussi redoutables pour ce qui est de la contagiosité prolongée. Par chimiothérapie inadéquate on entend des associations incorrectes de médicaments anti-tuberculeux ou des dosages inappropriés de ces médicaments, ou bien une chimiothérapie qui s'applique à des patients ayant une souche résistante à un ou plusieurs agents anti-microbiens employés [5-7], ou encore une chimiothérapie concernant un patient qui devient irrégulier ou qui sélectionne parmi les médicaments prescrits ceux qu'il prendra.

Nombre d'interactions de l'entourage avec un cas contagieux par unité de temps

Le nombre et la nature des interactions possibles de l'entourage avec un cas varient amplement selon le comportement de l'individu et ses occasions d'interagir avec les autres membres de la communauté. Variables dans le temps et l'espace, les facteurs évidents suivants interviennent.

Densité de population

La densité de population diffère considérablement entre les pays et au sein de ces derniers. La nature du logement où vivent les gens et le nombre de personnes partageant ce logement ont un impact important sur le risque d'exposition, lorsqu'un cas de tuberculose contagieuse y habite. De plus, les zones urbaines présentent une densité de population bien plus élevée que les zones rurales. Le nombre de contacts possibles avec un patient tuberculeux dans une zone rurale est plus faible par unité de temps, que celui d'un patient vivant dans un cadre urbain (avec un logement et un ménage de dimensions similaires). Donc, la probabilité qu'une personne réceptive soit exposée à un patient tuberculeux contagieux augmente avec la densité de population, même à incidence égale.

Dimension des ménages

La dimension des ménages s'est considérablement modifiée dans les pays industrialisés durant le siècle qui vient de s'achever. Par exemple, en 1900, les ménages suisses avaient en moyenne près de deux enfants, alors qu'en 1990, le nombre d'enfants présents au sein d'un ménage est inférieur à un [8]. Dans de telles circonstances, il est clair que le nombre d'enfants exposés décroît, même si la probabilité d'une tuberculose contagieuse survenant chez un parent reste la même. De plus grande importance encore sont les modalités sociales au sein de la famille, par exemple la manière dont la famille s'organise pour le sommeil ou le partage des responsabilités pour le soin des enfants.

Différences de conditions climatiques

Dans un climat chaud, les activités extérieures sont bien plus fréquentes que dans un climat froid comme celui qui règne dans le nord de l'Europe, où les hivers sont longs et froids. Les bacilles de la tuberculose excrétés à l'extérieur se dispersent rapidement et, exposés au rayonnement solaire, meurent très rapidement en raison des rayons ultraviolets. Au contraire, les bacilles excrétés par un patient à l'intérieur, dans un espace confiné mal ventilé, peuvent conserver une certaine viabilité et donc être une source potentielle de contagion pour une période prolongée. Les personnes pénétrant dans un tel espace peuvent être exposées, même après le départ du patient contagieux ayant produit les gouttelettes infectantes. Un climat froid oblige à se regrouper à l'intérieur, ce qui augmente la probabilité d'exposition s'il existe un cas de tuberculose au sein du groupe. Au contraire, les activités à l'intérieur peuvent être réduites dans les climats tempérés ou tropicaux et la ventilation des pièces peut être plus importante, les fenêtres étant maintenues ouvertes beaucoup plus longtemps que dans les climats froids.

Age des sources contagieuses

L'exposition la plus intense est susceptible de se produire parmi des personnes vivant au sein d'un même ménage ou passant de longs moments dans la même pièce qu'un cas contagieux (par exemple les personnes vivant dans une institution fermée). Dans les pays industrialisés, les parents exposent leurs enfants beaucoup plus que les grands-parents, ces derniers partageant rarement le même logement. De même, l'âge médian des patients tuberculeux dans les pays industrialisés s'étant progressivement élevé durant les dernières décennies, la plupart des cas de maladie tuberculeuse surviennent désormais parmi les personnes âgées (voir le chapitre 3), et la probabilité que les enfants soient exposés doit nécessairement avoir diminué. Ce fait est clairement décrit dans la figure 3 [9]. En l'espace de 30 à 40 ans, l'âge médian des patients tuberculeux en Finlande a augmenté de 30 ans, passant de la génération des parents à celle des grands-parents.

Les types de relation sociale constituent des éléments-clés pour la dynamique de la transmission de la tuberculose [10, 11]. En général, les gens ont tendance à avoir des rapports sociaux avec des personnes du même âge : il est très inhabituel de voir un septuagénaire se mêler à des adolescents qui se rendent à une discothèque. Une exception notable est constituée par les parents d'enfants en bas âge. Dans ce cas,

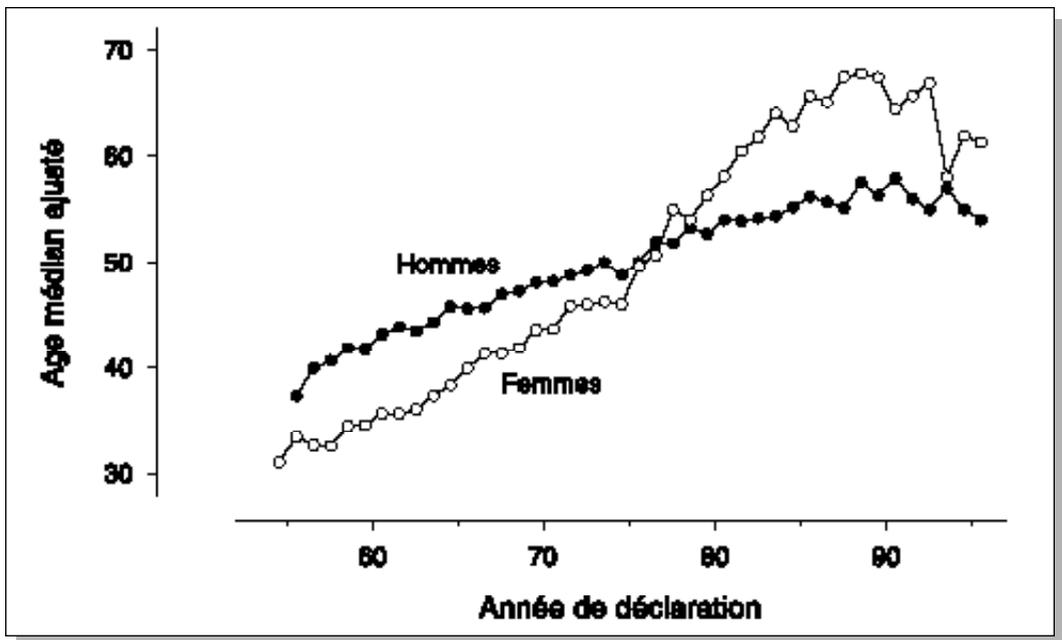


Figure 3. Age médian des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire selon le sexe, en Finlande de 1954 à 1995, ajusté pour les modifications de la structure des âges dans la population [9].

en effet, deux générations interagissent étroitement ; ces interactions dépassent le cadre de la famille, car les camarades des enfants et leurs parents se retrouvent fréquemment.

Il n'y a aucune raison de croire que, sur ce sujet, les patients tuberculeux se comportent différemment des populations non touchées. Effectivement, il existe des preuves que le risque d'infection tuberculeuse varie considérablement avec l'âge [12], ce qui est une observation importante, bien que non suffisante en elle-même pour accepter l'hypothèse d'une transmission préférentiellement intra-générationnelle. La génération qui élève les enfants a d'importants contacts aussi bien inter-générationnels qu'intra-générationnels, mais, au fur et à mesure que la cohorte des jeunes enfants prend de l'âge, une proportion croissante de ces enfants est libérée de la tutelle parentale et leurs contacts sont alors de plus en plus intra-générationnels. L'épidémiologie de la morbidité tuberculeuse en Europe a montré une augmentation rapide de l'âge médian des patients tuberculeux. A incidence brute de la tuberculose égale, le risque de transmission aux jeunes générations dans ce cas de figure doit décroître, les patients âgés étant moins impliqués dans l'éducation des enfants que les patients plus jeunes. En outre, même si le risque d'infection tuberculeuse reste élevé au sein de la génération la plus âgée, comme cela a été montré pour les résidents des maisons de retraite en Arkansas, Etats-Unis [13], les conséquences sont loin d'être aussi graves que lorsque la tuberculose survient de manière prédominante parmi les jeunes, ceci pour deux raisons. Premièrement, la transmission est davantage susceptible de s'effectuer majoritairement de manière intra-générationnelle ; deuxièmement, la probabilité cumulative d'un passage ultime à la maladie est nettement réduite à cause de leur espérance de vie plus courte.

Genre

Le degré d'intensité des activités sociales entre hommes et femmes diffère dans une large mesure selon les sociétés. Dans certains pays ils/elles participent à peu près à égalité aux activités publiques, dans d'autres, les femmes mènent une existence recluse. La probabilité d'exposition à un cas contagieux, aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur du ménage, diffère donc pour les femmes et les hommes.

CHAPITRE 2

Infection par le bacille de la tuberculose

Epidémiologie étiologique : facteurs de risque d'infection, l'exposition ayant eu lieu

La probabilité d'être infecté par *Mycobacterium tuberculosis* dépend du nombre de microgouttelettes particulaires infectées par volume d'air (densité de particules infectantes) et de la durée d'exposition d'un individu réceptif à cette densité de particules.

Transmission par voie aérienne par l'intermédiaire des microgouttelettes

Le risque d'infection par des bacilles tuberculeux (complexe *M. tuberculosis*, ce qui inclut les espèces pathogènes *M. tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum*) est largement exogène par nature. La transmission essentiellement par voie aérienne de la tuberculose a été suspectée par Koch dans le cadre de son raisonnement original pour prouver que les bacilles qu'il étudiait étaient la cause de la tuberculose [14, 15]. Ayant constaté que dans la majorité des cas l'appareil respiratoire était le premier touché, il en déduisit que "... les bacilles sont normalement inspirés avec l'air..." [15]. La démonstration expérimentale n'en fut pourtant apportée que plusieurs décennies plus tard [16].

Une percée majeure dans la compréhension de la transmission par voie aérienne a eu lieu grâce aux travaux de Wells à la Harvard School of Public Health [17]. Pour être transmissible par voie aérienne, l'agent infectieux doit demeurer en suspension dans l'air. Or la vitesse de chute d'une gouttelette est proportionnelle à sa superficie ou au carré de son diamètre. Dans un air saturé d'humidité, toutes les gouttelettes, sauf les plus petites, tombent à terre d'une hauteur de deux mètres en moins de 10 secondes (figure 4) [17]. Le temps passé dans l'air par les gouttelettes les plus grosses est donc trop court pour qu'elles puissent être inhalées par une personne réceptive. Or, la caractéristique la plus importante des gouttelettes est leur tendance

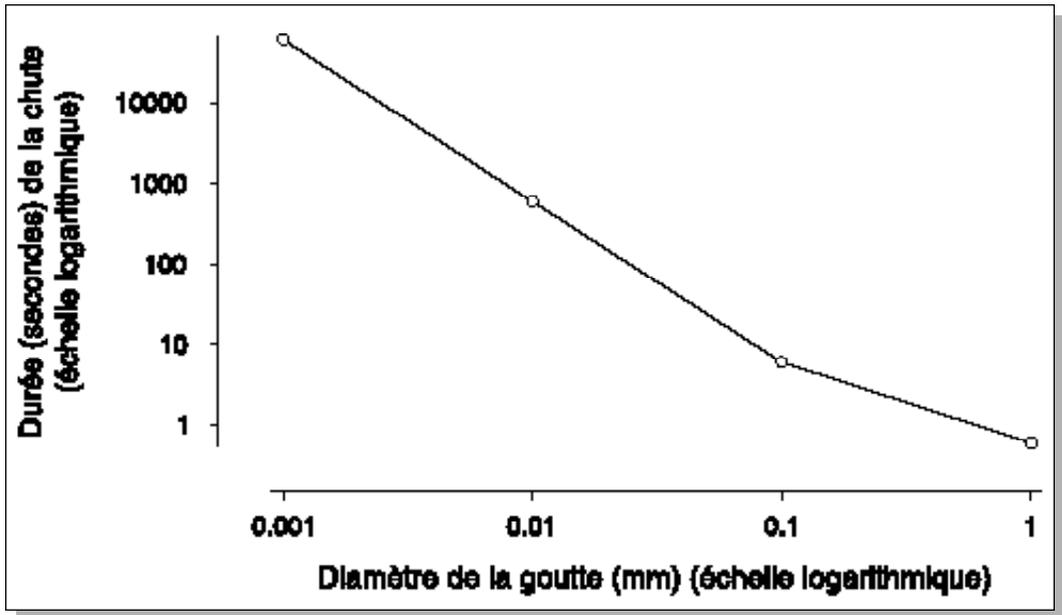


Figure 4. Temps de chute pour des gouttelettes d'eau dans un air saturé d'humidité, en fonction de leur diamètre [17].

à l'évaporation. En effet l'évaporation provoque une diminution du volume des gouttelettes d'eau, cette diminution s'accélérate avec la diminution de la dimension des gouttelettes. La durée pendant laquelle les gouttelettes restent dans un air insaturé est inversement proportionnelle au carré de leur diamètre. Cette durée est en conséquence longue pour les petites gouttelettes, beaucoup plus longue que le temps qui leur serait nécessaire pour tomber d'une hauteur de deux mètres si elles le faisaient sans évaporation. La durée approximative d'évaporation pour des gouttelettes de diverses dimensions dans un air insaturé est indiquée figure 5 [17].

Les très petites gouttelettes tombent donc lentement et s'évaporent quasi instantanément, alors que des gouttelettes plus grosses tombent rapidement et atteignent le sol avant d'avoir perdu un volume notable par évaporation. Wells fournit l'exemple des gouttes de pluie suffisamment grosses pour tomber des nuages jusqu'à terre, et les compare aux peintures à aérosol utilisées dans l'industrie automobile et constituées de gouttelettes très petites. La notion décrite par Wells est illustrée schématiquement figure 6 [17]. Les courbes d'évaporation et de temps de chute (d'une hauteur de deux mètres en air insaturé) sont très similaires dans leur forme mais ont des directions opposées. Quelque part entre 0,1 mm et 0,2 mm se trouve la dimension des gouttelettes qui atteignent le sol après une chute de deux mètres, tandis que les particules plus petites s'évaporent avant d'atteindre le sol.

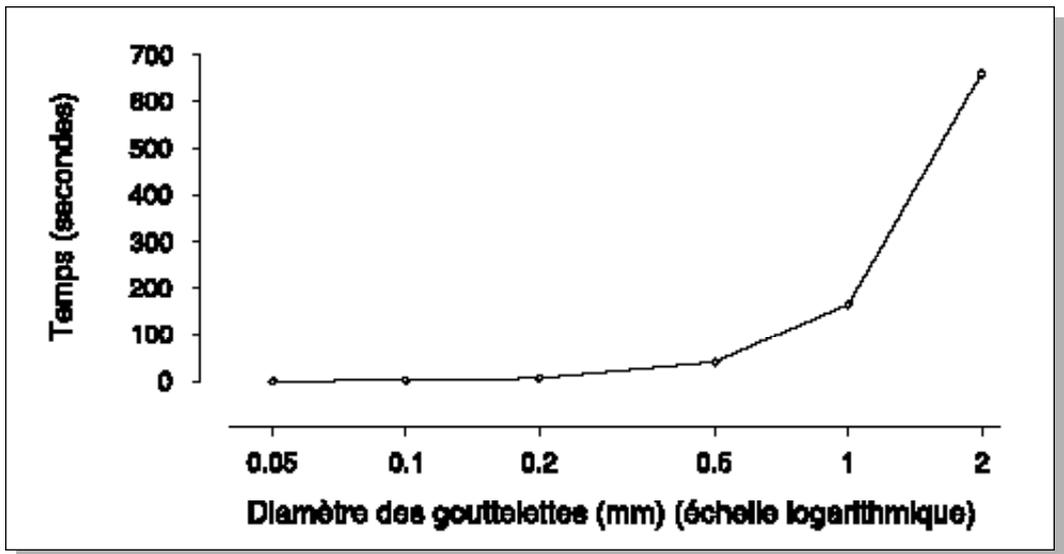


Figure 5. Temps d'évaporation de gouttelettes d'eau dans un air saturé à 18 °C [17].

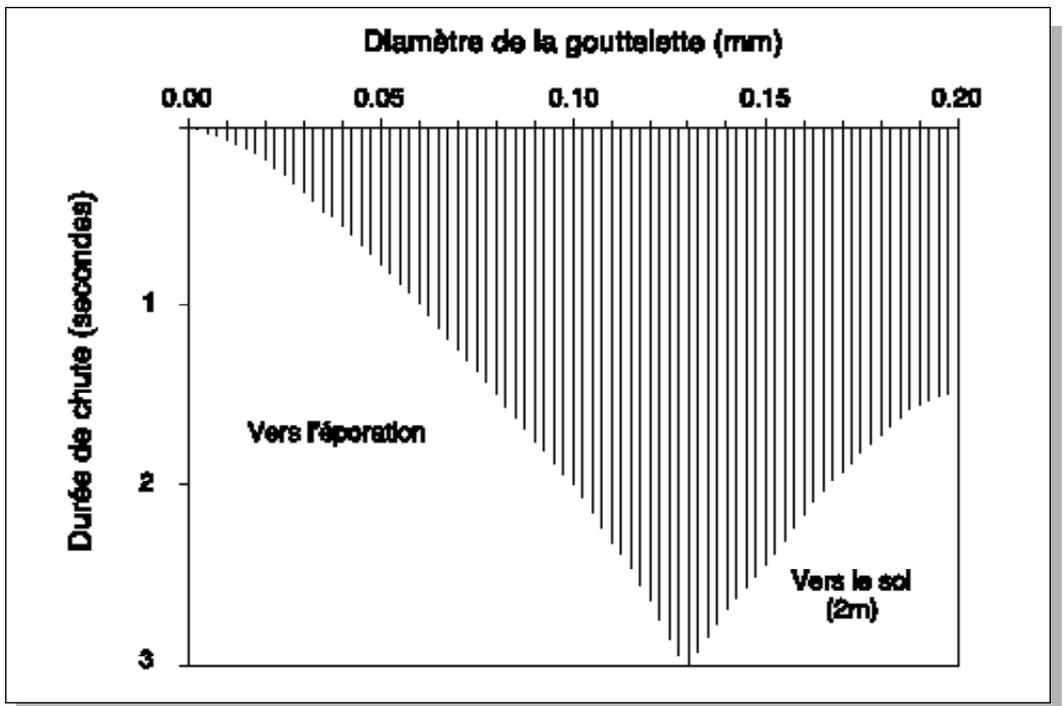


Figure 6. Temps de chute et évaporation des gouttelettes en fonction de leur diamètre. Figure reproduite avec l'autorisation de l'American Journal of Epidemiology [17].

Les temps de chute utilisés sur les figures 5 et 6 supposent des gouttelettes de dimension fixe. Or, l'évaporation fait décroître le volume des gouttelettes qui peuvent alors devenir des microgouttelettes. Wells a démontré que la distance parcourue par une gouttelette en chute avant qu'elle ne cesse d'être une gouttelette, est proportionnelle au carré de sa superficie ou à son diamètre à la puissance quatre [17].

D'autres facteurs, principalement la température et l'humidité, interviennent dans cette équation. Dans un air très humide, l'évaporation est moins prononcée que dans un air sec : de petites gouttelettes d'une dimension donnée sont donc plus susceptibles de tomber dans un air humide que dans un air sec. Cependant, la vitesse de la chute dépendant des facteurs humidité et température à la puissance 1, mais du facteur superficie à la puissance 4, une modification mineure de la dimension d'une gouttelette est plus déterminante qu'une modification très prononcée des conditions atmosphériques.

Les gouttelettes produites par un patient tuberculeux peuvent contenir des bacilles de la tuberculose. Ces bacilles peuvent se trouver dans des gouttelettes de dimension inférieure à celle nécessaire pour tomber au sol avant évaporation. De telles microgouttelettes peuvent donc s'évaporer et atteindre la dimension de particules infectieuses contenant un ou plusieurs bacilles, en suspension dans l'air ambiant pendant une période plus ou moins longue. Ce sont ces microgouttelettes qui sont la principale source de transmission de *M. tuberculosis*.

Parler, tousser, éternuer ou chanter, tout cela produit des gouttelettes. L'expérience décisive de Loudon et Roberts a considérablement contribué à la compréhension de la transmission de *M. tuberculosis* [18]. Ils ont en effet démontré que tousser une seule fois équivaut à environ 5 minutes de conversation à haute voix, en termes de nombre de microgouttelettes produites, la moitié de ces dernières restant en suspension dans l'air pendant 30 minutes après la toux.

Ces caractéristiques physiques sont importantes, *M. tuberculosis* étant presque exclusivement transmis par voie aérienne, si l'on met à part l'inoculation directe accidentelle par la peau [19-22]. Le succès de la transmission requiert des microgouttelettes infectieuses en suspension dans l'air et assez petites pour atteindre une alvéole à la périphérie du poumon. De telles particules peuvent rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures. Les particules plus grosses tombent en général plus rapidement au sol ou, si inhalées, sont captées par le système mucociliaire de l'arbre trachéo-bronchial, balayées et rendues inoffensives par ingestion. Sonkin a découvert que la majorité des particules de plus de 5 microns de diamètre sont captées par le nez, tandis que celles d'une taille inférieure à 0,1 micron tendent à rester en suspension dans l'air alvéolaire, sans donc être capables de s'attacher à la paroi

alvéolaire [23] ; au contraire, la rétention de particules décroît avec les dimensions décroissantes de ces dernières. Il existe donc une fourchette cruciale de diamètres qui maximalise la probabilité d'inhalation et de rétention des particules infectieuses, menant à l'infection. Cette fourchette va de 1 à 5 microns.

Riley et ses collaborateurs ont alors conduit une série d'études expérimentales sur la transmission par voie aérienne de la tuberculose [16, 24]. Un service hospitalier comportant des chambres simples pour des tuberculeux a été relié par un système de ventilation en circuit fermé, soigneusement contrôlé et calibré, à une grande chambre où des cobayes sains ont été exposés à l'échappement des conduits de ventilation. L'observation de ces animaux et l'examen de leurs organes, une fois sacrifiés, ont permis une quantification des gouttelettes infectantes dans l'air ayant conduit à une transmission réussie. En moyenne, il y avait une particule infectante pour 340 mètres cubes d'air. On a calculé la durée nécessaire à un infirmier pour qu'il inhale une telle quantité d'air en provenance du service (et inhale donc une particule infectante). On a estimé que l'infection (et donc le passage d'un test tuberculinique négatif à un positif) nécessiterait en moyenne de 12 [25] à 18 [26] mois.

Caractéristiques du patient contagieux

En pratique, pour qu'il y ait transmission, il est nécessaire qu'un patient tuberculeux soit capable de produire des gouttelettes infectantes par voie aérienne ; ceci, en règle générale, limite le potentiel de transmission aux patients souffrant d'une tuberculose de l'appareil respiratoire. Parmi les patients atteints d'une tuberculose de l'appareil respiratoire, tous ne sont cependant pas également efficaces pour la transmission.

Le nombre de bacilles trouvés dans les échantillons d'expectoration montre une bonne corrélation avec le potentiel de contagiosité du cracheur. Il faut au moins 5 000 bacilles par ml de crachat pour qu'il y ait une probabilité raisonnable de trouver ces bacilles à l'examen direct du frottis de crachat [27] et il en faut quelque 10 000 pour obtenir une probabilité de 95 % d'identifier un frottis comme étant positif [28]. C'est pour cette raison que la microscopie des crachats est un bon test (c'est-à-dire sensible) pour identifier les cas les plus contagieux. Ce n'est cependant pas un test très sensible pour diagnostiquer la tuberculose. Parmi plusieurs études, trois principales sont exemplaires pour démontrer la contagiosité relative des cas à frottis positifs, à frottis négatifs, à seulement culture positive et à culture négative [29-31]. Chacune de ces études a confirmé que les patients souffrant d'une tuberculose à frottis positifs de l'appareil respiratoire sont de loin plus contagieux que les patients dont les frottis sont négatifs mais qui s'avèrent positifs en culture (figure 7). Ceci a

été démontré par la proportion d'enfants, parmi ceux en contact étroit avec une source contagieuse, qui présentaient un test tuberculinique positif (figure 8). Les différences absolues en matière de prévalence de l'infection dans les trois études ne sont pas significatives ; elles peuvent être expliquées par des différences de prévalence dans l'environnement de ces sujets et par l'application de critères différents pour la définition d'un sujet-contact. Le point important ici est la différence relative dans la prévalence de l'infection selon que les enfants sont exposés à des cas à frottis positifs, ou à des cas à frottis négatifs mais à culture positive. Cette différence est importante et retrouvée dans les trois études en question. Il apparaît, en fait, que les patients positifs uniquement en culture ne sont pas beaucoup plus contagieux que ceux qui sont atteints d'une tuberculose à frottis et culture négatives ou que les cas témoins (non tuberculeux). Ces études ont démontré de manière convaincante que les patients à frottis positifs sont de loin les sources de contagion les plus puissantes dans la communauté.

Dans une étude réalisée en Finlande, l'entourage de patients à frottis positifs et à frottis négatifs (tous ces cas confirmés en culture) a été suivi pendant 2 ans [32]. Parmi les 609 membres de l'entourage des 134 cas-index, quatre ont développé une

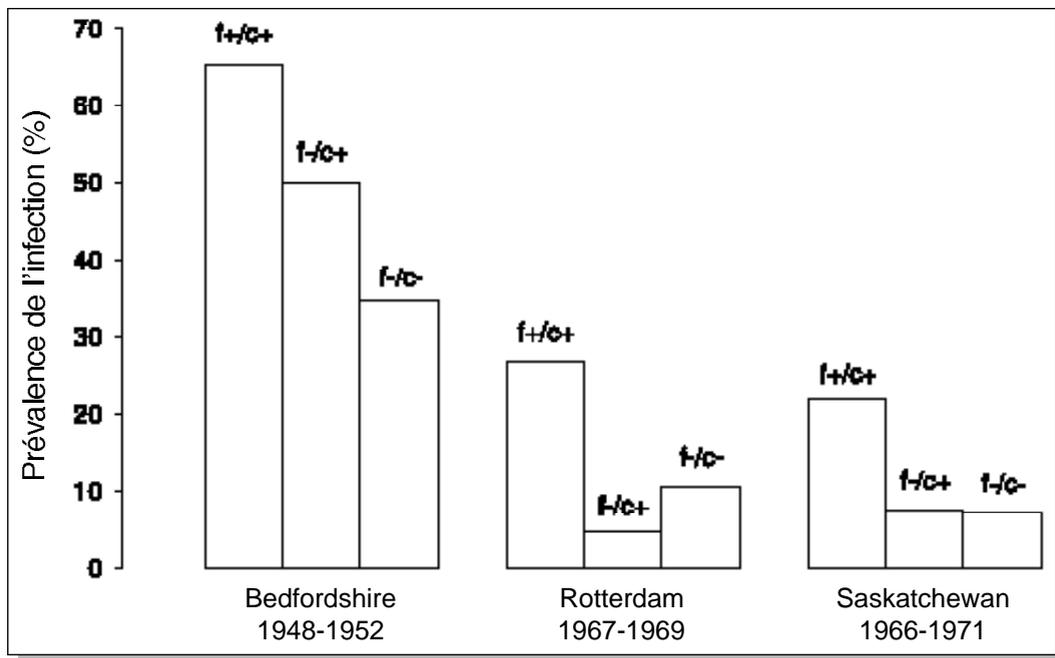


Figure 7. Contagiosité de la tuberculose pulmonaire selon le statut bactériologique du cas index ; f+/c+ indique un frottis positif et une culture positive ; f-/c+ indique un frottis négatif et une culture positive ; f-/c- indique un frottis négatif et une culture négative [29-31].

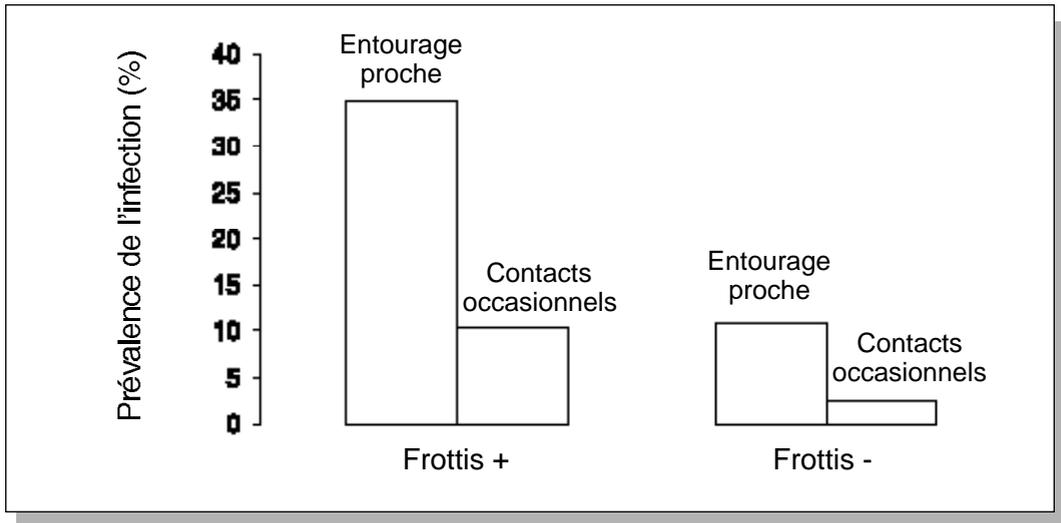


Figure 8. Contagiosité de la tuberculose selon le statut bactériologique et la proximité du cas index [30].

tuberculose pendant la période de suivi, tous de l'entourage des 69 cas à frottis fortement positifs. On ne peut cependant pas conclure de cette étude que les patients dont le frottis est négatif à l'examen microscopique direct ne sont pas du tout transmetteurs. Une étude réalisée à San Francisco, en Californie (Etats-Unis), exploitant les techniques d'empreintes génotypiques a démontré que 17 % des transmissions étaient attribuables à des cas-index frottis négatifs au moment du diagnostic, et que le taux relatif de transmission des cas à frottis négatifs comparé à celui des cas à frottis positifs était de 0,22, soit grossièrement un cinquième de toutes les transmissions [33].

Alors que la probabilité d'être infecté par une source contagieuse décroît avec l'éloignement du sujet-contact [34], le nombre absolu de personnes qu'un cas contagieux peut infecter en dehors de son entourage proche peut être considérable et excéder le nombre de sujets infectés dans l'entourage proche. Ceci advient lorsque le nombre de contacts accidentels d'un malade contagieux est supérieur au nombre de sujets-contacts susceptibles d'être infectés dans l'entourage proche. Ceci est illustré schématiquement par la figure 9, où l'on voit que la probabilité de contagion est de trois sur dix parmi les membres les plus proches (cercle intérieur) du cas-index, de trois sur vingt dans le cercle extérieur, et encore plus faible parmi les contacts accidentels hors de ces deux cercles. Le nombre absolu de personnes infectées en dehors du cercle des membres de l'entourage le plus proche est cependant supérieur à celui des sujets infectés parmi les proches.

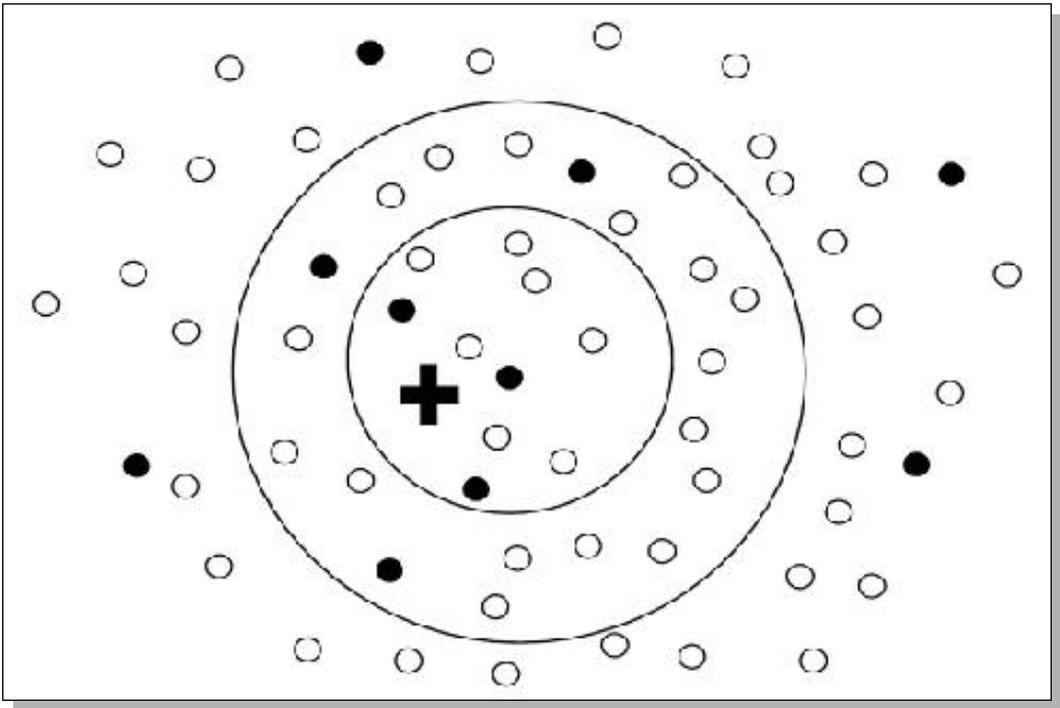


Figure 9. Exemple du risque d'infection parmi l'entourage proche (cercle intérieur), l'entourage épisodique (second cercle) et les contacts occasionnels. Le cas index est indiqué par une croix, les contacts infectés par des petits cercles pleins, les contacts non-infectés par des petits cercles évidés.

Circulation d'air et ventilation

A partir d'un nombre défini de bacilles de la tuberculose présents dans l'air, le volume d'air dans lequel les bacilles sont disséminés détermine la probabilité d'être infecté pour un individu respirant cet air. Les microgouttelettes ont une tendance négligeable à la chute ; elles se dispersent rapidement dans l'air d'une pièce et se déplacent au gré des courants d'air.

La tuberculose n'est pas aussi aisément transmissible que d'autres maladies à contamination aérienne [36]. Avant l'ère des antibiotiques, Riley a estimé qu'il fallait à un étudiant infirmier de 12 à 18 mois d'exposition aux patients tuberculeux, en moyenne, pour être infecté [25, 26].

L'enquête sur une épidémie de tuberculose à bord d'un navire de la marine américaine a apporté des informations sur l'importance de la ventilation et de la circulation d'air [37, 38]. A bord du navire en question, sur 308 personnes qui avaient auparavant un test tuberculinique négatif, 139 furent infectées par une seule source

contagieuse. Les hommes partageant la même cabine que le cas-index avaient la plus haute fréquence de virage du test tuberculinique. Néanmoins, une très large proportion de ceux qui ne partageaient pas la cabine du cas contagieux, ne travaillaient pas avec lui, n'avaient pas de rapports sociaux étroits avec lui, mais dont les cabines étaient reliées à celle de ce cas-index par un circuit fermé de ventilation, fut infectée. Les hommes soumis à une exposition similaire mais vivant dans des cabines qui n'étaient pas exposées directement à l'air du système de ventilation, eurent bien plus rarement un virage de leur test. Les virages se poursuivirent longtemps après l'éloignement du cas contagieux, ce qui suggère que des particules infectantes peuvent rester viables dans l'air d'un circuit fermé pendant une longue période de temps.

Une bonne ventilation raréfie considérablement la quantité de microgouttelettes. Lorsque cela est possible, ouvrir les fenêtres pendant et après des procédures exigeant de tousser, ou dans les services hospitaliers, représente un des moyens les plus efficaces, sinon le plus efficace, de réduire la probabilité d'infection des personnes exposées.

Le port d'un masque chirurgical par les personnes exposées est probablement moins efficace. En effet, la plupart de ces masques ne sont pas en mesure de filtrer les particules de moins de 5 microns, et ils ne sont en général pas placés de façon parfaitement hermétique autour de la bouche et du nez de celui qui le porte. Dans les pays industrialisés, l'émergence de cas de tuberculose multirésistante et l'exposition du personnel hospitalier – dans des conditions médiocres de ventilation et ordinairement sans apport direct d'air extérieur frais – ont amené à recommander au personnel de porter un masque spécial, appelé respirateur avec filtre à particules d'air de haute efficacité (masque HEPA) [39]. Ce masque a été conçu pour filtrer les microgouttelettes de 1 à 5 microns. Or il coûte plusieurs fois le prix d'un masque chirurgical ordinaire, et l'on a peu de données sur son étanchéité pour prévenir l'entrée de microgouttelettes entre masque et peau. Les répercussions financières d'une politique de mise en œuvre du port de ce type de masque peuvent être énormes [40].

Réduction de l'expulsion des gouttelettes infectantes par les sources contagieuses

Empêcher les cas contagieux de produire des gouttelettes infectantes représente le moyen le plus efficace de réduire la probabilité de transmission. Se couvrir la bouche (et le nez) quand on tousse peut être très efficace pour diminuer le nombre de gouttelettes infectantes projetées dans l'air. Le traitement des cas est l'intervention la plus efficace pour écourter la contagiosité ; même pour les cas à frottis positifs, la contagiosité est réduite en l'espace de quelques semaines, [4, 41-44].

Réponse immunitaire de l'hôte

Tous les facteurs déjà discutés ici sont liés à l'hypothèse sous-jacente que le risque d'infection est entièrement dû à des facteurs exogènes à l'hôte. Au sens le plus strict, cela signifie que, pour que s'installe l'infection, il est suffisant qu'un seul bacille de la tuberculose adhère à la paroi alvéolaire. Cependant ceci n'est pas nécessairement vrai et est même relativement invraisemblable. Un bacille de la tuberculose adhérant à la paroi alvéolaire n'a que deux issues possibles : ou bien il parvient à établir une infection tuberculeuse latente, ou bien il est rejeté avant d'avoir pu le faire. Après ingestion par des macrophages alvéolaires, les bacilles sont incorporés dans des phagosomes où ils sont susceptibles d'être détruits par une production accrue d'oxygène et d'enzymes lysosomiales. [45]. Il est évident que la fonction macrophage peut varier d'individu à individu et dans le temps ; elle représente donc un facteur de modification du risque associé à l'implantation des bacilles de la tuberculose et par conséquent de leur capacité à réussir l'infection tuberculeuse.

Autres modes de transmission : M. bovis

Le lait, ingrédient essentiel du régime alimentaire dans de nombreuses cultures, a été responsable d'une importante mortalité infantile dans le passé, et *M. bovis*, en tant qu'agent de la tuberculose, est l'un des plus importants éléments pathogènes transportés par le lait [46].

Dès 1846 on a observé que la tuberculose lymphatique périphérique était plus fréquente parmi les enfants nourris au lait de vache que parmi les enfants nourris au sein [47]. Koch courut le danger de s'isoler de plus en plus au sein de la communauté scientifique au début du vingtième siècle en minimisant le rôle des bacilles de la tuberculose bovine dans l'apparition de la maladie chez l'homme [47, 48]. Dans la première décennie du vingtième siècle, les vétérinaires, en particulier aux Etats-Unis, avaient déjà lancé un programme de tests tuberculiques sur les vaches laitières en vue d'abattre les cas identifiés [48]. En Europe, la bataille contre la tuberculose bovine commença beaucoup plus tard. En Grande-Bretagne, en 1932, 40 % des animaux présentaient des signes de tuberculose, et 0,5 % de toutes les vaches laitières produisaient du lait contenant des bacilles de la tuberculose [47]. Le test tuberculique et l'abattage des animaux infectés ont été introduits de manière systématique en Grande-Bretagne en 1935 [47]. En 1965, seulement 1 % des troupeaux était encore infecté [47]. La maladie était localisée au thorax dans la plupart des cas (80 à 90 %), puis par ordre de fréquence au foie, reins, rate, utérus et pis ; cette dernière localisation représentait 1 à 2 % des animaux malades [47]. Les vaches laitières

atteintes d'une mammite tuberculeuse sont à l'origine du lait infecté ; si celui-ci n'est ni pasteurisé ni bouilli, il peut transmettre des bacilles bovins à l'homme par voie digestive.

La relation entre fréquence de troupeaux infectés et tuberculose chez l'homme a été étudiée de manière intensive par Magnus, au Danemark [49-51]. En 1937 presque 50 % des troupeaux de bêtes laitières étaient infectés par les bacilles de la tuberculose, ce pourcentage n'était plus que de 0,3 % en 1950 (figure 10) [49]. La figure montre également que la survenue de la tuberculose dans le bétail était très variable selon les districts du pays. Il existe une très forte corrélation entre la proportion de troupeaux infectés et celle des réactions humaines positives à la tuberculine (figure 11) [50]. La contribution de *M. bovis* à la prévalence générale de l'infection tuberculeuse était donc importante.

Inversement, bovins, ovins, caprins et chevaux peuvent être infectés par *M. tuberculosis*, mais les cas de maladie sont rares dans cette population animale [28, 52].

Il existe de fortes preuves que *M. bovis* est beaucoup plus difficile à transmettre d'un humain à un autre que *M. tuberculosis* [53, 54].

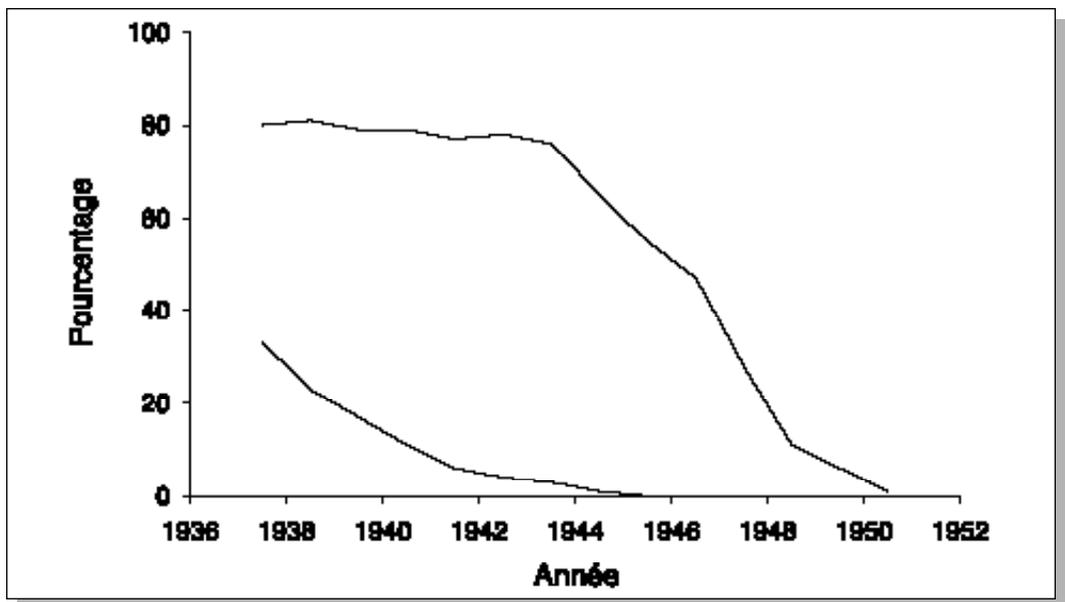


Figure 10. Pourcentage de troupeaux tuberculeux dans deux districts sélectionnés au Danemark, 1937-1950 [49].

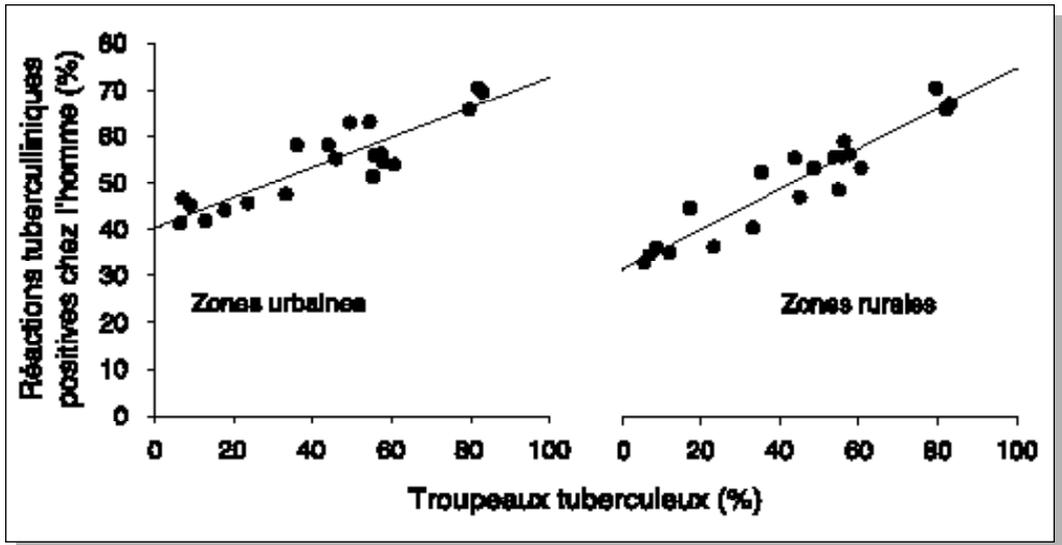


Figure 11. Corrélation entre le pourcentage de troupeaux tuberculeux (1937-1939) et le pourcentage de tests tuberculiques positifs chez l'homme (1950-1952), Danemark. Figure reproduite avec l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé [50].

Epidémiologie descriptive : incidence et prévalence de l'infection tuberculeuse

Questions méthodologiques pour mesurer l'infection

La tuberculine, concoction d'antigènes, produite à partir de bacilles de la tuberculose tués, a été d'abord introduite par Koch qui pensait avoir trouvé un traitement spécifique pour la tuberculose [55, 56]. Il comprit également le potentiel de cette tuberculine en tant qu'outil de diagnostic [56]. Les espoirs mis dans la tuberculine en tant que thérapeutique devaient rapidement s'éteindre, mais elle est restée un outil diagnostique majeur pour identifier l'infection par *M. tuberculosis*. Le test tuberculique cutané étant le seul outil actuellement disponible pour identifier l'infection, et celle-ci jouant un rôle central dans la compréhension de la dynamique de l'épidémie au sein d'une communauté, il est essentiel que ce test et ses développements soient discutés ici en détail.

Dans l'histoire du test tuberculique cutané on peut en gros distinguer trois périodes. Au cours de la première période, au début du siècle, les recherches se sont concentrées sur la sensibilité du test. Durant la seconde période, les recherches ont tenté d'affronter le problème de la spécificité du test. Aujourd'hui les recherches

s'intéressent à ces deux caractéristiques selon les prévalences, attendues et observées, de l'infection et donc à la valeur prédictive du test dans diverses circonstances. Les recherches pour identifier un meilleur outil de détermination de l'infection, outil qui permettrait de distinguer infection et maladie, sont pour l'instant restées infructueuses.

Evaluation de la sensibilité du test tuberculitique cutané

La sensibilité d'un test est définie comme la proportion correctement identifiée de personnes possédant une caractéristique donnée (tableau 1) [57]. Une sensibilité élevée est particulièrement importante si la caractéristique en question doit être exclue avec un haut degré de probabilité. Par exemple, l'approvisionnement d'un centre de transfusion en sang dépourvu d'agents transmissibles requiert un test de haute sensibilité.

Tableau 1. Caractéristiques opérationnelles d'un test

Résultat du test	Caractéristique véritablement		Total
	Présente	Absente	
Positif	a	b	a+b
Négatif	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	N= a+b+c+d
$a / (a+c)$	Sensibilité du test (proportion correctement identifiée parmi ceux qui ont la caractéristique)		
$d / (b+d)$	Spécificité du test (proportion correctement identifiée parmi ceux qui n'ont pas la caractéristique)		
$(a+c) / N$	Prévalence de la caractéristique		
$a / (a+b)$	Valeur prédictive positive du test		
$d / (c+d)$	Valeur prédictive négative du test		
$b / (a+b)$	Proportion des faux positifs parmi ceux qui ont un test positif (faux positifs relatifs)		
$b / (b+d)$	Proportion des faux positifs parmi ceux qui n'ont pas la caractéristique (faux positifs absolus)		
$c / (c+d)$	Proportion des faux négatifs parmi ceux qui ont un test négatif (faux négatifs relatifs)		
$c / (a+c)$	Proportion des faux négatifs parmi ceux qui ont la caractéristique (faux négatifs absolus)		

Au début du XX^e siècle, von Pirquet introduisit un test tuberculinique cutané [58]. Selon cette technique, la tuberculine était déposée sur peau propre, celle-ci étant ensuite égratignée. Il découvrit que la sensibilité de cette technique n'était pas de 100 % pour certaines formes graves de tuberculose.

Durant la même décennie, Moro introduisit un test cutané simplifié, employant une crème tuberculinique appliquée en la frottant sur la peau [59] ; la sensibilité de ce test s'est révélée comparable à celle de la méthode de von Pirquet.

Mendel [60] et Mantoux [61] introduisirent quasi simultanément la technique intradermique, qui permet l'administration d'une dose précise de tuberculine à l'aide d'une seringue et d'une aiguille.

Bien que ces trois techniques aient survécu sous des formes modifiées jusqu'à nos jours, une large préférence est donnée dans le monde entier à la technique intradermique. Dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques, les recommandations officielles ne font référence qu'à la technique intradermique [62-66]. Les raisons de ce choix sont évidentes si l'on considère les difficultés rencontrées, même avec cette technique qui est pourtant la mieux quantifiée.

Problèmes liés à la spécificité du test tuberculinique cutané en médecine vétérinaire

La spécificité d'un test est définie comme la proportion correctement identifiée de personnes ne possédant pas une caractéristique donnée [57]. Une haute spécificité est d'un intérêt particulier si l'on a besoin d'être certain de la présence d'une caractéristique donnée. Par exemple, pour informer un patient qu'il est infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), il faut en avoir la certitude afin de prévenir toute conséquence dramatique pour le sujet, à l'annonce d'une maladie mortelle, alors que les résultats des tests seraient erronés.

L'importance de la tuberculose dans le bétail a été constatée de bonne heure aux Etats-Unis, et un programme rigoureux d'abattage des animaux infectés a été mis en œuvre. La décision d'abattre un animal était prise sur le résultat positif d'un test tuberculinique cutané. Suite aux progrès du programme d'éradication, on a noté qu'un nombre croissant d'animaux ayant une réaction positive à la tuberculine ne présentaient aucune lésion tuberculeuse détectable [67-69]. Ces observations sont parmi les premières qui ont amené à considérer que la valeur prédictive d'une réaction positive à la tuberculine dépend de la prévalence de la condition : Hastings a constaté que la fréquence des réactions positives chez les animaux sans lésion tuberculeuse augmentait alors que décroissait la prévalence des réactions positives

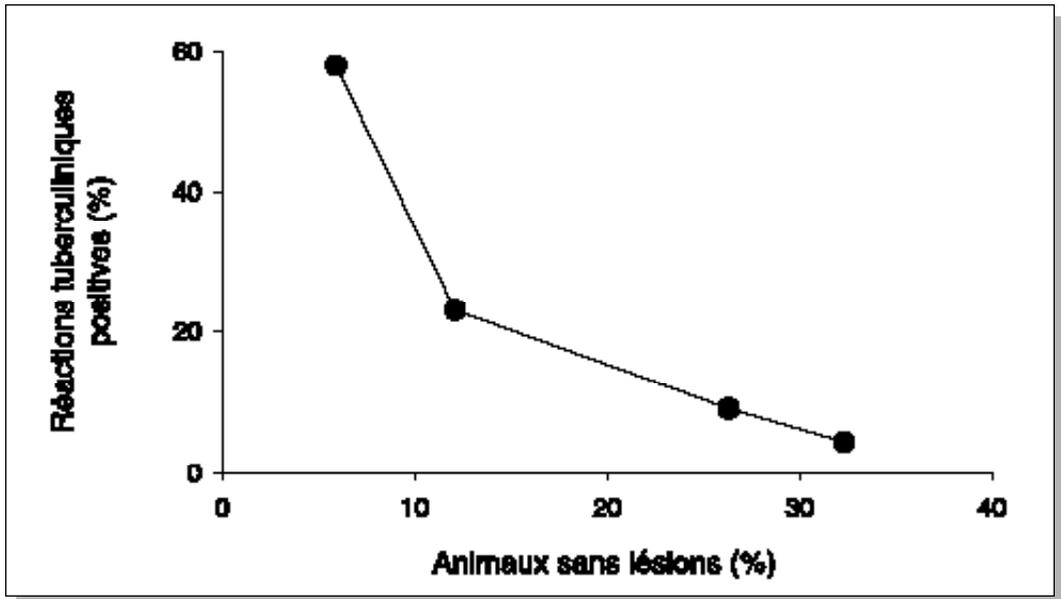


Figure 12. Corrélation entre la prévalence des réactions tuberculiques positives dans le bétail et la fréquence de résultats négatifs à l'autopsie parmi ce bétail [68].

(figure 12) [68]. Ces résultats ont été interprétés comme étant dus à des réactions causées par des mycobactéries environnementales.

Standardisation de la tuberculine et dosage pour les humains

C'est avec un certain retard qu'on a réalisé que le test tuberculique posait chez les humains des problèmes similaires à ceux rencontrés dans le cadre de la médecine vétérinaire. Pour améliorer la spécificité du test, on a tenté de purifier la tuberculine après avoir constaté que la préparation en usage (Vieille Tuberculine) contenait, selon la technique de production, des proportions variables de protéines différentes. On attribue à Florence Seibert la purification de la tuberculine et l'établissement d'un mécanisme de standardisation internationale [70-72]. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a en effet recommandé en 1951 que la tuberculine produite par Seibert constitue le standard international [73]. Le Lot no49608 de tuberculine PPD (Purified Protein Derivative) est donc l'étalon, et est dénommé PPD-S (S pour "standard") ou PPD-M (M pour "mammifère") [74].

L'unité internationale de tuberculine est définie comme l'activité biologique contenue dans 0,000028 mg de préparation standard, Lot 49608, ce qui représente 0,00002 mg de PPD et 0,000008 mg de sels. Un échantillon de cette préparation

standardisée est conservé comme étalon à Copenhague, Danemark, au Statens Serum Institut ; la préparation est distribuée en lots de 500.000 unités sous forme lyophilisée. Toute nouvelle tuberculine produite pour la vente doit être étalonnée sur des cobayes en référence à cette préparation standard.

La sensibilité et la spécificité étant interdépendantes – tout gain de sensibilité se soldant par une perte de spécificité et *vice versa* – il a été nécessaire de déterminer le dosage optimal de tuberculine PPD standardisée à appliquer selon la technique intradermique déjà standardisée. Des personnes réparties en groupes ayant et n'ayant pas été en contact avec un sujet tuberculeux ont reçu des doses séquentiellement croissantes de tuberculine, la proportion cumulative des réactions étant ensuite calculée (figure 13) [75]. Les personnes ayant eu des contacts réagissaient à des doses relativement faibles de tuberculine, et la dimension de leur réaction n'était pas accrue de manière significative au-delà d'une certaine dose administrée. Inversement, une petite proportion seulement des personnes n'ayant pas été en contact avec un cas de tuberculose réagissait à des faibles doses, seules des doses plus importantes pouvant provoquer une réaction.

Encore plus convaincante, peut-être, fut la démonstration apportée par le biais des différences de fréquence de réaction parmi des enfants sains et des tuberculeux [75]. Les enfants ont été choisis dans un orphelinat de l'Ohio, Etats-Unis, environnement

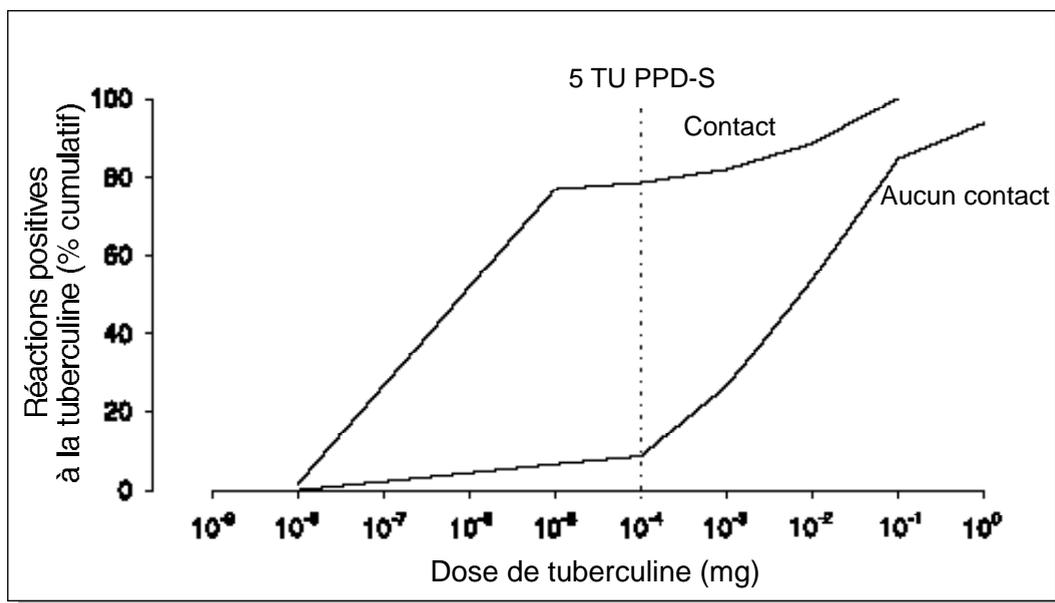


Figure 13. Fréquence cumulative des réactions en réponse à des doses croissantes de tuberculine, stratifiée selon l'existence ou non de contacts antérieurs avec des patients tuberculeux [75].

peu propice à l'exposition [76]. Le groupe des tuberculeux était constitué par la totalité des patients dont la tuberculose avait été constatée mais qui n'étaient pas trop sérieusement malades. Un dix millième de milligramme de tuberculine PPD-S causa une réaction positive chez presque tous les patients tuberculeux, alors que seuls réagirent 20 % des enfants non-exposés qui, incidemment, avaient grandi dans une zone où les réactions croisées dues à des mycobactéries de l'environnement n'étaient pas rares (figure 14) [75].

Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude [77], où le risque relatif de réaction à une dose plus importante que la dose standard établie de 5 UT (UT pour Unités de Tuberculine) PPD-S était beaucoup plus grand parmi les personnes n'ayant pas été en contact avec des tuberculeux que parmi les personnes l'ayant été (figure 15). On a conclu de ces études que la dose à laquelle on obtenait le meilleur équilibre entre sensibilité et spécificité était de 5 UT PPD-S.

En 1955, le Statens Serum Institut de Copenhague, Danemark, a accepté à la demande de l'UNICEF de produire un lot important de tuberculine pour un usage international, lot qui prit l'appellation de tuberculine PPD RT 23 [78, 79]. Un agent stabilisateur, le Tween 80 (un polyoxiéthylène dérivé du mono-oléate de sorbitol) fut ajouté à cette tuberculine, ce qui eut pour effet de doubler à peu près la puissance de cette dernière par rapport à la tuberculine PPD-S. Dans une étude réalisée

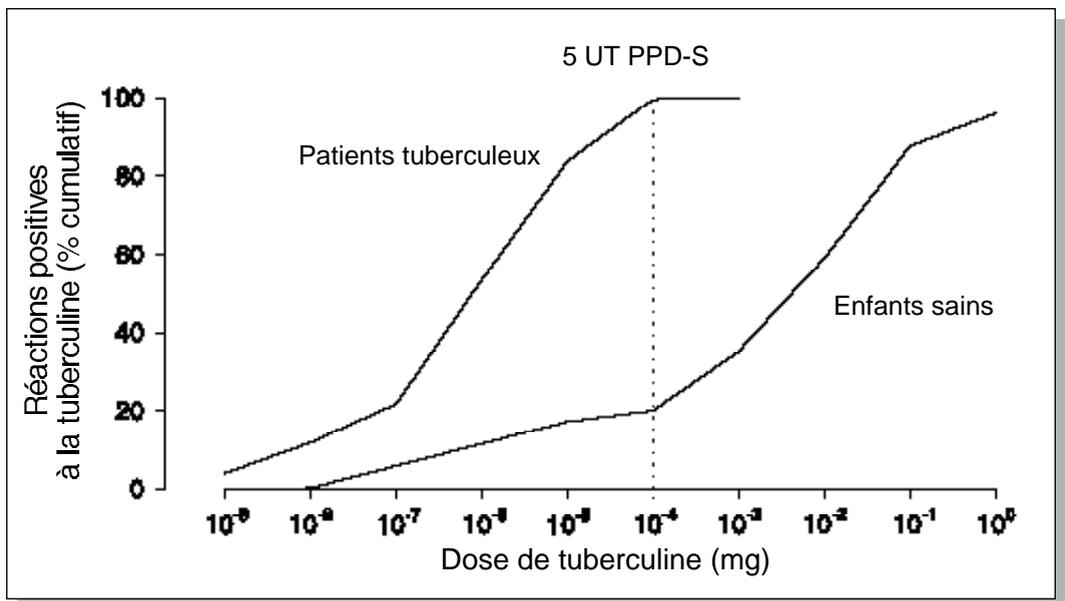


Figure 14. Fréquence cumulative des réactions en réponse à des doses croissantes de tuberculine, parmi des enfants sains et des patients tuberculeux [75].

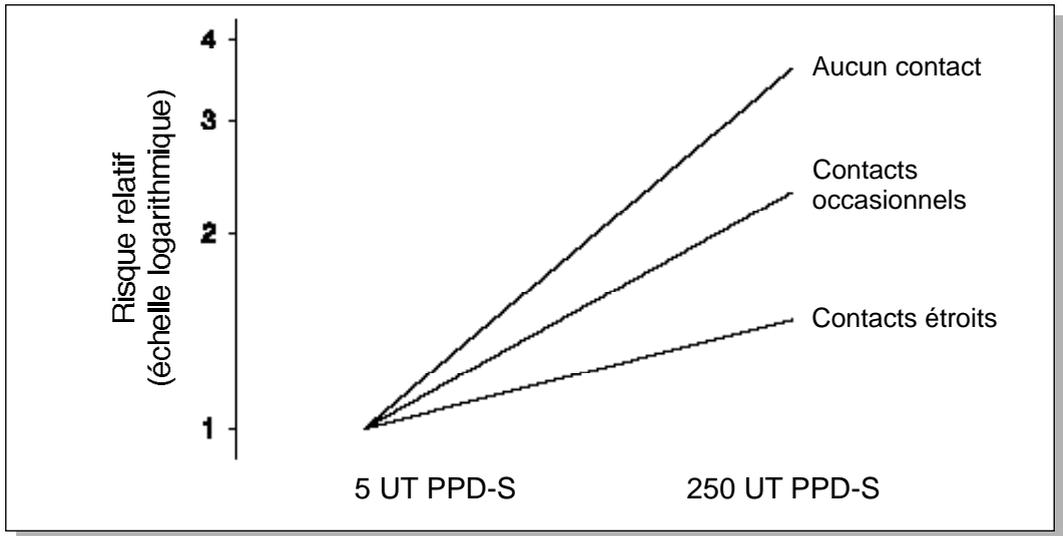


Figure 15. Risque relatif de réaction à une dose plus importante de tuberculine que la dose standard, selon les antécédents de contacts antérieurs avec des cas contagieux [77].

par la suite aux Etats-Unis, une comparaison a été faite entre une dose de 5 UT de tuberculine PPD-S et différentes doses de tuberculine PPD RT 23 [80]. Dans cette étude, il a été démontré que 2 UT de tuberculine PPD RT 23 et 5 UT de PPD-S donnaient une distribution des réactions similaire au sein d'une population d'enfants esquimaux en bonne santé, mais où la prévalence d'infection tuberculeuse était élevée et où la prévalence d'infection par des mycobactéries environnementales était faible (figure 16). Ces deux doses ont également donné des distributions similaires parmi des recrues de la marine américaine présentant une prévalence relativement faible d'infection tuberculeuse mais une prévalence relativement élevée d'infection par des mycobactéries environnementales. Cependant les auteurs ont noté que 2 UT de PPD RT 23 provoquaient une réaction intermédiaire (6 mm et davantage) dans une proportion considérablement plus importante de personnes (40 %) ; ceci a été constaté parmi les recrues des états du sud-est des Etats-Unis, ce qui indique une spécificité plus faible de la tuberculine PPD RT 23 dans les zones où la prévalence des infections par des mycobactéries de l'environnement est particulièrement élevée [80].

Variation de la spécificité du test tuberculinique pour une dose standard de tuberculine

En dépit des standardisations de la technique d'administration (intradermique) et de la dose administrée (équivalent de 5 UT de tuberculine PPD-S), on peut observer

d'importantes variations dans la distribution des dimensions des réactions tuberculiques, souvent à l'intérieur d'un même pays [81]. Ce fait a été illustré par des enquêtes menées dans le Minnesota et la Caroline du Nord, aux Etats-Unis (figure 17) [82]. Alors qu'au Minnesota il était relativement aisé de distinguer les personnes infectées des personnes non-infectées dans pratiquement toutes les classes d'âge, cela s'est avéré beaucoup plus difficile en Caroline du Nord.

La plus grande enquête tuberculique jamais réalisée a été menée dans la marine américaine de 1958 à 1965, enquête au cours de laquelle environ 700.000 recrues ont été testées [76]. Dans le cadre de cette enquête on a également testé 5.544 patients tuberculeux à l'aide de 5 UT de tuberculine PPD-S, et la distribution des dimensions des réactions parmi ces patients s'est révélée très proche d'une courbe "normale", avec un mode entre 16 et 17 mm (figure 18). Des résultats semblables de distributions normales, avec des modes d'une valeur similaire, avaient été obtenus lors d'enquêtes parrainées par l'OMS effectuées antérieurement parmi des patients tuberculeux [83]. Dans l'enquête menée aux Etats-Unis on a demandé aux recrues si elles avaient ou non jamais eu de contacts avec des patients tuberculeux.

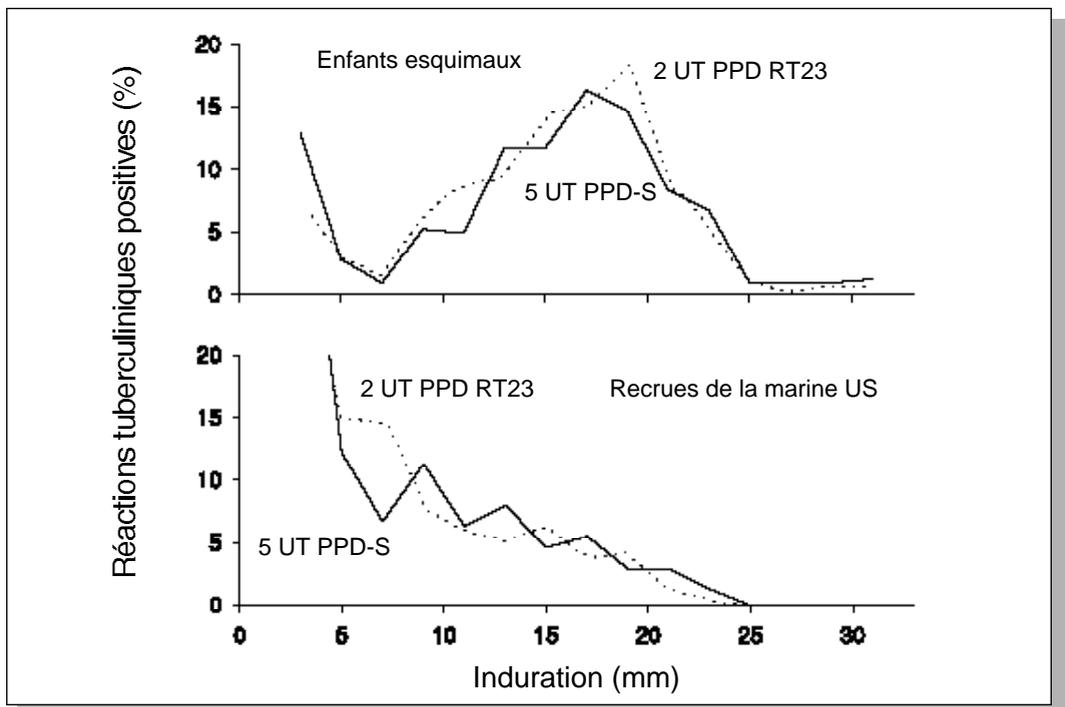


Figure 16. Résultats des tests tuberculiques avec 5 UT de tuberculine PPD-S (ligne continue) et avec 2 UT de tuberculine PPD RT 23 (ligne pointillée) parmi des enfants esquimaux et des recrues de la marine américaine. Figures reproduites avec l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé [80].

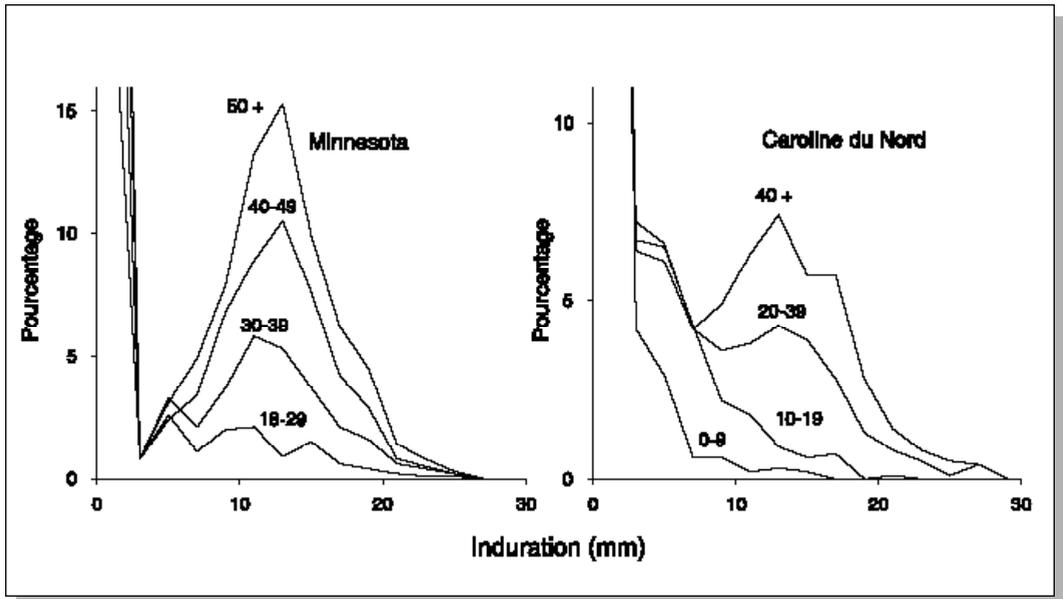


Figure 17. Résultats des tests tuberculiniques en fonction de l'âge, au Minnesota et en Caroline du Nord, Etats-Unis. Figures reproduites avec l'autorisation de l'European Respiratory Society Journal Ltd. [82].

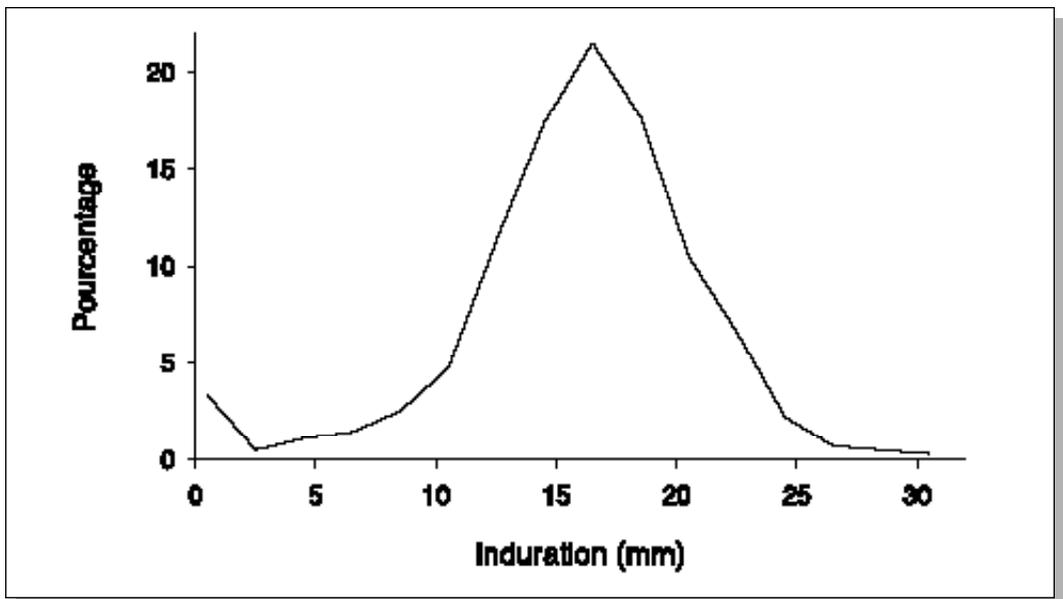


Figure 18. Résultats des tests tuberculiniques (5 UT de tuberculine PPD-S) chez 5.544 patients tuberculeux, Etats-Unis. Figure reproduite avec l'autorisation de l'American Thoracic Society/American Lung Association [76].

La distribution des dimensions des réactions dans les groupes respectifs selon leurs antécédents de contact est donnée figure 19 [76]. Environ 400 000 recrues ont déclaré n'avoir pas été en contact avec des tuberculeux, tandis que plus de 10 000 ont dit avoir eu un contact. Ces données apportent une base très solide pour tirer des conclusions. La différence entre les deux groupes est frappante. En particulier, la distribution des dimensions des réactions chez les recrues n'ayant à leur connaissance jamais été en contact avec un tuberculeux illustre l'impossibilité de distinguer celles qui sont infectées (malgré une absence déclarée de contact avec un tuberculeux) de celles qui ne le sont pas.

Dans le cadre de la même enquête, 300.000 recrues blanches de sexe masculin ayant résidé toute leur vie dans un seul district (les Etats-Unis comptent plus de 3.000 districts) ont également été testées avec la tuberculine PPD-B. Ce complexe antigénique (les complexes antigéniques obtenus à partir de mycobactéries de l'environnement sont aujourd'hui appelés "sensitines" [84-88]) a été préparé à partir d'une souche de *M. intracellulare* isolée la première fois au Battey Hospital (d'où le nom de PPD-B) à Rome, Géorgie, Etats-Unis. La distribution des dimensions des réactions à cette sensatine montre des différences géographiques frappantes parmi les recrues (figure 20) [76].

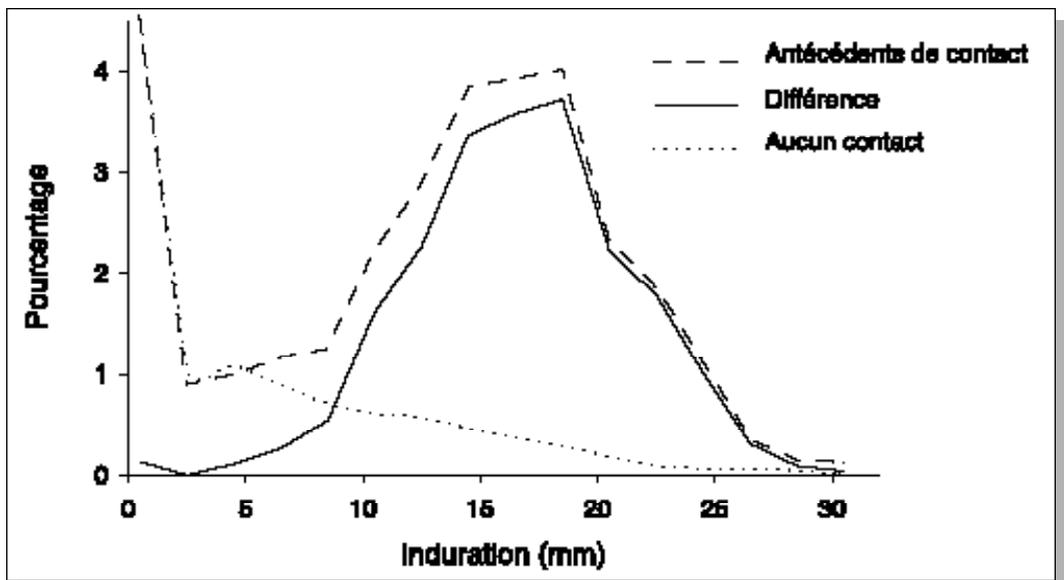


Figure 19. Résultats des tests tuberculiques (5 UT de tuberculine PPD-S) parmi les recrues de la marine américaine ayant eu (ligne discontinue) ou n'ayant pas eu (ligne pointillée) de contacts antérieurs avec un patient tuberculeux. La ligne continue indique la différence entre les deux groupes. Figure reproduite avec l'autorisation de l'American Thoracic Society/American Lung Association [76].

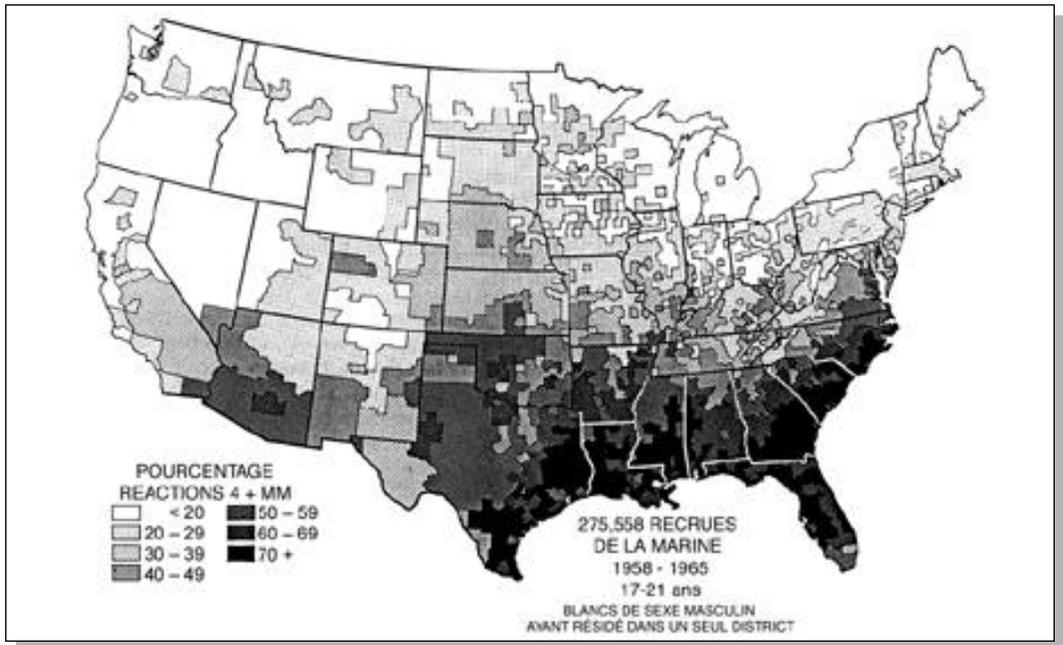


Figure 20. Fréquence des réactions à la tuberculine PPD-B parmi les recrues blanches de la marine américaine ayant résidé toute leur vie dans un seul district, par district d'origine. Figure reproduite avec l'autorisation de l'American Thoracic Society/American Lung Association [76].

Un même diamètre d'induration d'une réaction à la tuberculine peut indiquer une probabilité différente d'infection tuberculeuse, en fonction des situations. Ce fait est illustré dans le modèle élaboré par Rust et Thomas à partir des données recueillies parmi les recrues de la marine américaine [89]. La probabilité d'être infecté par le bacille de la tuberculose est nettement plus forte pour les personnes ayant été en contact avec des malades tuberculeux que pour celles qui ne l'ont jamais été (figure 21). Tandis qu'une induration de 10 mm, par exemple, indique une probabilité d'infection tuberculeuse supérieure à 70 % parmi les gens ayant eu des contacts avec des tuberculeux, la même induration indique une probabilité d'infection tuberculeuse de seulement 10 % chez les personnes n'ayant jamais eu de contact avec un tuberculeux. Cette étude révèle les limites de la valeur prédictive positive d'un test lorsque la spécificité du test et la prévalence de la condition recherchée sont faibles. L'application de ce test à des personnes qui ont été en contact avec des tuberculeux augmente la prévalence attendue de l'infection tuberculeuse par comparaison avec une population n'ayant pas de tels antécédents ; la valeur prédictive positive du test est augmentée (c'est-à-dire sa capacité, quand la réaction à la tuberculine est positive, de distinguer les infectés des non-infectés).

La spécificité du test tuberculinique est imprévisible dans différentes parties du monde, la présence de mycobactéries environnementales qui induisent des réactions croisées étant très variable. A Djibouti, par exemple, les réactions croisées à la tuberculine PPD sont virtuellement absentes (figure 22, données aimablement fournies par le Dr. Arnaud Trébuq, UICTMR). Dans une telle situation, l'erreur est donc minimale, même si toutes les réactions supérieures à 0 mm sont considérées comme indicatrices d'une infection à *M. tuberculosis*. Par contre, les données de la vaste enquête tuberculinique effectuée en Tanzanie montrent un mode inférieur à 10 mm d'induration, et le mode attendu résultant d'une infection tuberculeuse n'apparaît pas [90]. Une situation intermédiaire ressort d'une enquête menée en Corée en 1975 [91]. Parmi les sujets de sexe masculin âgés de 10 à 14 ans, on observe une nette dichotomie des dimensions de la réaction à la tuberculine (figure 23) [91].

Les indurations de 5 à 9 mm sont relativement peu nombreuses, et les erreurs de classification sont vraisemblablement très minimes, étant donné que seules les indurations de 10 mm ou davantage sont considérées comme révélatrices d'une infection tuberculeuse. La capacité de distinguer les personnes infectées des personnes qui ne le sont pas dépend largement du ratio des prévalences : infection par des mycobactéries de l'environnement (causant en général des réactions à la tuberculine modestes) sur infection par *M. tuberculosis* (provoquant en général des réactions plus importantes). Ce ratio peut changer dans le temps, rendant la distinction entre infectés et

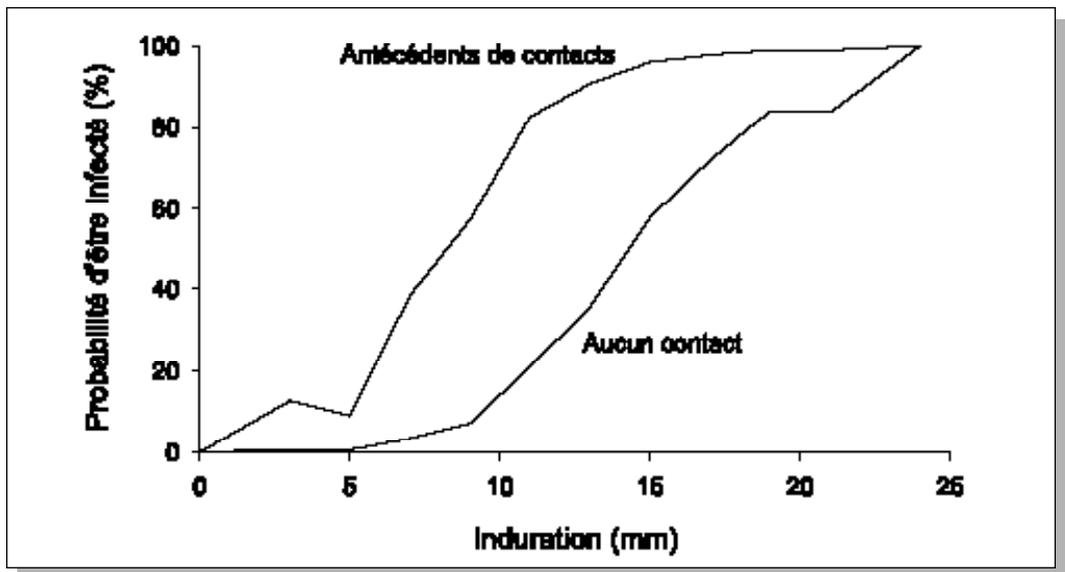


Figure 21. Probabilité d'être infecté par *M.tuberculosis* en fonction de la dimension de la réaction à la tuberculine et des antécédents de contact avec un patient tuberculeux [89].

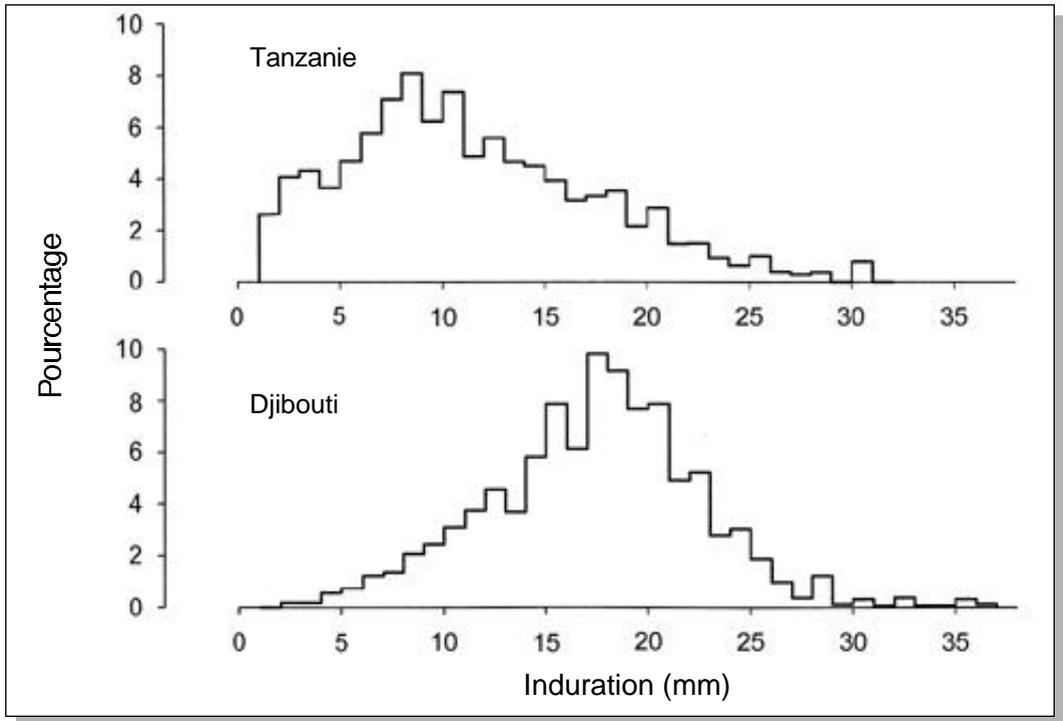


Figure 22. Résultats des tests tuberculiniques à 2 UT de PPD RT 23 dans les enquêtes menées à Djibouti et en Tanzanie. Les personnes présentant une réaction de 0 mm ont été exclues pour simplifier la figure ; données sur la Tanzanie tirées de [90] ; données sur Djibouti aimablement fournies par A.Trébucq, UICTMR.

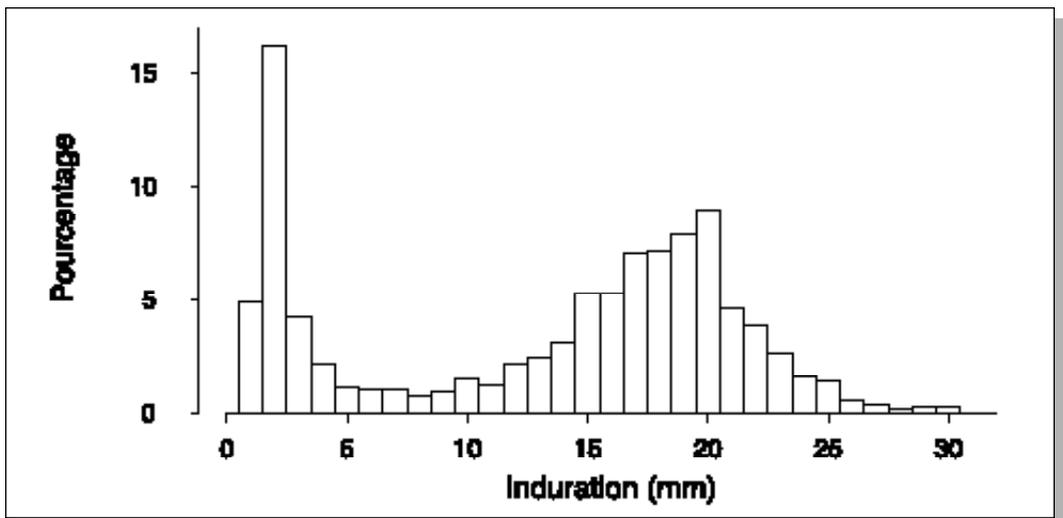


Figure 23. Résultats des tests tuberculiniques à 1 UT de PPD RT 23 en Corée, 1975. Les personnes présentant une réaction de 0 mm ont été exclues pour simplifier la figure [91].

non-infectés plus ou moins facile. Ceci est illustré par deux enquêtes menées en Corée, l'une en 1965, l'autre en 1995 (figure 24) [92-94]. En 1965, la différenciation des sujets infectés par *M. tuberculosis* et des sujets non-infectés était simple. En 1995, la prévalence de l'infection par *M. tuberculosis* ayant nettement diminué, la distinction est devenue beaucoup plus difficile, la zone indéterminée représentant à cette époque une part beaucoup plus importante de toutes les réactions.

La vaccination par le Bacille Calmette Guérin (BCG) entraîne une sensibilité variable à la tuberculine [95]. Le plus vaste essai clinique jamais effectué sur la vaccination par le BCG a été mené à Chingleput, en Inde [96]. Cet essai a également fourni des informations sur l'évolution de la sensibilité à la tuberculine après vaccination. La figure 25 donne un exemple de la distribution des dimensions de la

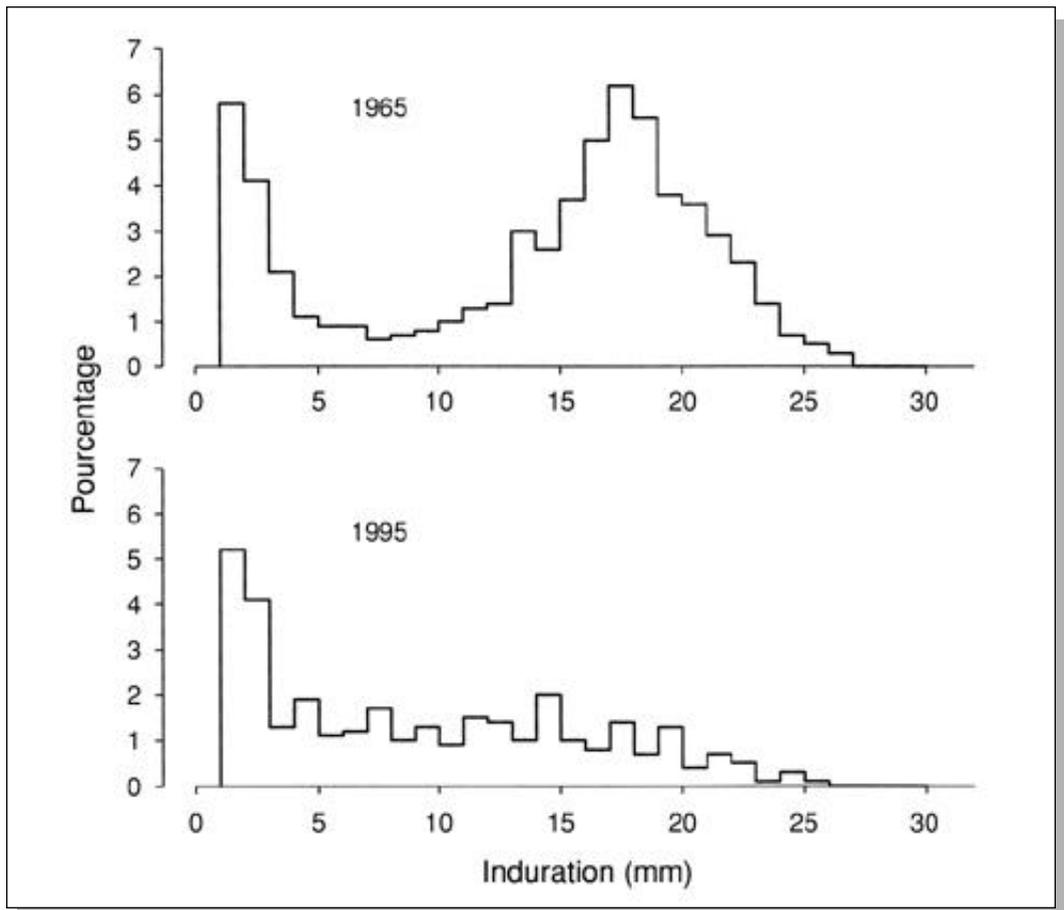


Figure 24. Résultats des tests tuberculiques à 1 UT de PPD RT 23 en Corée, 1965 et 1995. [93-94].

réaction à la tuberculine 2,5 mois et 4 ans après la vaccination d'enfants âgés de moins de 5 ans. Peu de temps après la vaccination, la distribution ne peut pas être distinguée de celle causée par l'infection naturelle par *M. tuberculosis*. Après quelques années, le mode s'est déplacé vers la gauche, une proportion importante d'enfants présentant cependant encore des réactions importantes. L'influence de la vaccination par le BCG sur les résultats du test tuberculinique est donc nettement liée au temps écoulé depuis la vaccination. A Porto Rico, un test tuberculinique a montré une diminution des réactions considérablement moins prononcée 4 à 5 ans après la vaccination (figure 25) [97].

A Porto Rico, les enfants étaient âgés de 1 à 18 ans au moment de la vaccination. A Chingleput, les souches de BCG 1331 (souche "de Paris") et 1173 P (souche "de Copenhague") ont été utilisées, alors qu'à Porto Rico c'est la souche Birkhaug-Albany qui avait été utilisée. Il a été prouvé que la réactivité post-vaccinale à la tuberculine varie non seulement selon la souche employée [95], mais également selon l'âge du sujet au moment de la vaccination et selon le temps écoulé depuis cette vaccination [96].

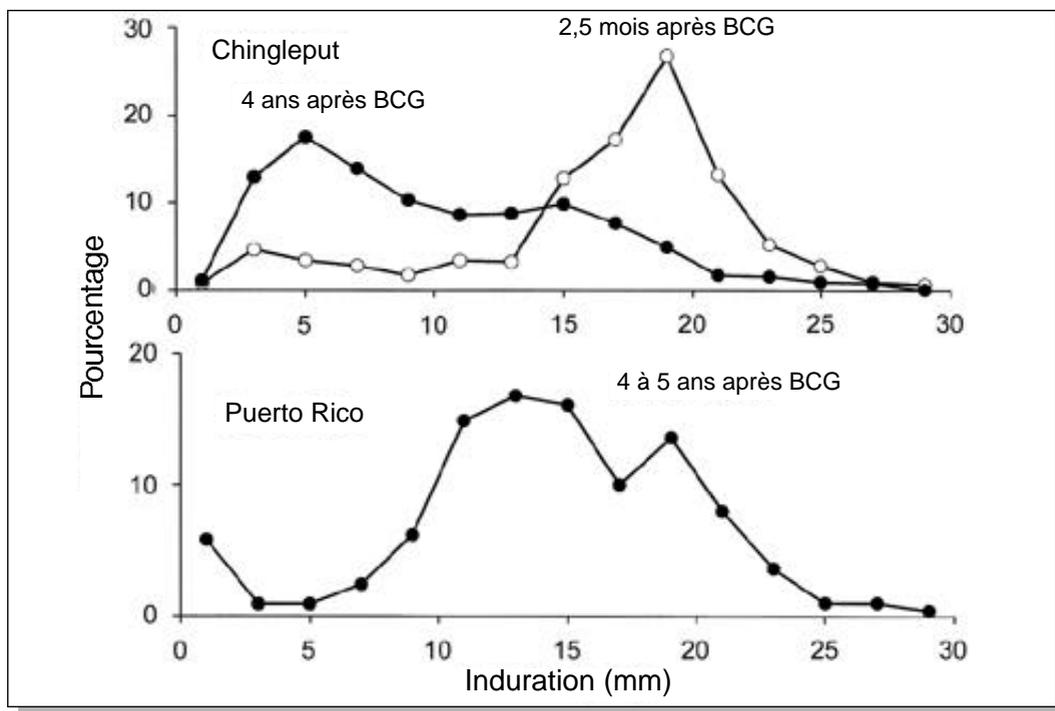


Figure 25. Résultats des tests tuberculiniques 2,5 mois et 4 ans après la vaccination par le BCG, à Chingleput, Inde, et 4 à 5 ans après cette vaccination à Puerto Rico. Figures reproduites avec l'autorisation de l'Indian Council of Medical Research [96] et de l'American Public Health Association [97].

Approches pour déterminer la prévalence de l'infection tuberculeuse en présence de réactions croisées attribuables à des mycobactéries de l'environnement

Le problème de la détermination de la prévalence de l'infection tuberculeuse en présence de réactions croisées attribuables à des mycobactéries environnementales est résumé dans la figure 26 [98]. Quelle que soit la valeur-seuil choisie, une certaine proportion des personnes testées est mal classée. Si on se déplace vers la gauche, c'est-à-dire vers une dimension d'induration plus petite, la sensibilité augmente par diminution de la proportion de résultats faussement négatifs parmi les sujets présentant la caractéristique donnée – tandis que la spécificité décroît par augmentation de la proportion de résultats faussement positifs parmi les sujets ne présentant pas la caractéristique donnée. Si, au contraire, on se déplace vers la droite, c'est-à-dire vers une dimension plus grande de l'induration, l'effet est inverse. La détermination de la prévalence de l'infection n'est possible que si sensibilité et spécificité

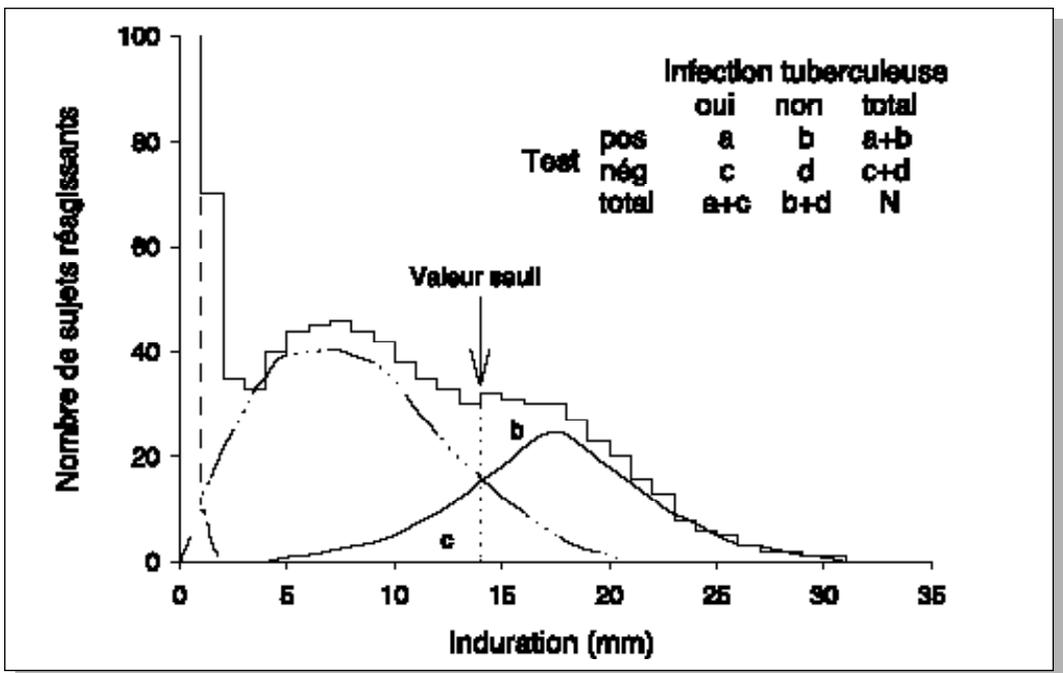


Figure 26. Modèle de la distribution composite des résultats des tests tuberculiques en présence de réactions non-spécifiques. La distribution composite observée (histogramme continu) est attribuable à au moins trois distributions différentes : les sujets infectés par *M.tuberculosis* (ligne continue), les sujets infectés par une autre mycobactérie que *M.tuberculosis* (ligne discontinue, de mode 6 à 7 mm) et les sujets non-infectés (ligne discontinue allant de 0 à 2 mm). Figure reproduite avec l'autorisation de Churchill Livingstone [98].

du test sont connues. Cependant, alors que la sensibilité du test tuberculinique est relativement bien caractérisée, sa spécificité demeure largement imprévisible.

Des valeurs-seuils arbitrairement choisies en vue de dénoter la présence ou l'absence de l'infection, telles que 10 mm, 14 mm, ou 18 mm d'induration, peuvent être adéquates dans certaines circonstances mais pas du tout dans d'autres.

Lors d'une enquête tuberculinique en Tanzanie continentale en 1957, on a remarqué que la fréquence des réactions non-spécifiques variait considérablement dans divers districts de la zone sud-est du pays [99]. Néanmoins, on a supposé que ces réactions non-spécifiques n'excédaient pas 14 mm d'induration. Ceci admis, la sensibilité pour cette valeur-seuil (en se basant sur des régions présentant peu de réactions croisées) était de 82 %, c'est-à-dire que 18 % des personnes infectées n'étaient pas identifiées à cette valeur-seuil de 14 mm. Pour tenir compte de cette perte de sensibilité, la prévalence de l'infection a ensuite été calculée en divisant le nombre de personne ayant une réaction à la tuberculine d'une dimension inférieure ou égale à 14 mm par 0,82. Comme indiqué dans le document en question, cette approche reposait sur la supposition que la spécificité du test au point d'intersection donné était de 100 %, supposition qui n'a pas pu être vérifiée dans le cadre d'enquêtes beaucoup plus vastes menées plus tard en Tanzanie [90].

La sensibilité du test tuberculinique est beaucoup mieux définie que sa spécificité. Ce fait est bien montré par les distributions similaires et proches de la normale des dimensions des réactions à la tuberculine parmi les patient tuberculeux [76, 83] et parmi les personnes saines dans des zones où les interférences des mycobactéries environnementales sont rares (enquête de Djibouti). Dans de telles conditions le mode apparaît pour des dimensions de réactions allant de 16 à 19 mm [81]. Ceci a amené certains à employer la technique dite du miroir [100]. Cette technique suppose que le nombre de personnes présentant des réactions à la tuberculine d'une dimension supérieure à celle du mode est égal à celui des personnes dont les réactions sont inférieures à celles du mode. Le nombre de personnes infectées est donc calculé en doublant le nombre de personnes présentant des réactions supérieures à celles du mode et en ajoutant le nombre de personnes ayant une réaction correspondant au mode. A nouveau, on suppose que la spécificité du test pour ce diamètre d'induration est de 100 %, supposition qui est certainement plus justifiée qu'avec un diamètre de 14 mm. Néanmoins, cette approche pose plusieurs problèmes. D'abord, une grande quantité d'information est perdue. Ensuite, il n'est pas toujours aisé d'identifier un mode, comme l'a montré l'exemple de l'enquête en Tanzanie. Cependant, le choix d'une localisation exacte du mode est crucial, le calcul de la prévalence de l'infection étant très sensible à cette localisation [98].

Les problèmes liés à la détermination de la prévalence de l'infection sont vraisemblablement insurmontables dans certaines conditions, mais mineurs dans d'autres. Une méthode attrayante, appelée "mixture analysis" (analyse entrecroisée), a été proposée par des statisticiens afin d'évaluer la contribution de deux distributions finies à une distribution composite observable [101]. Certaines tentatives préliminaires sont en cours pour appliquer cette analyse entrecroisée aux enquêtes tuberculiques. Un exemple tiré de l'enquête en Tanzanie est donné (figure 27, B.E. Neuenschwander, M. Zwahlen, H.L. Rieder, données inédites). Cette méthode est statistiquement et quantitativement exigeante, et elle mérite d'être encore testée pour évaluer son utilité dans l'interprétation des enquêtes tuberculiques menées dans des milieux où les mycobactéries environnementales et/ou le BCG sont fortement prévalents.

Prévalence de l'infection

Prévalence de l'infection en fonction de l'âge et du sexe

En dépit des précautions à prendre dans l'analyse des enquêtes tuberculiques, on dispose d'une foule d'informations pouvant être raisonnablement interprétées.

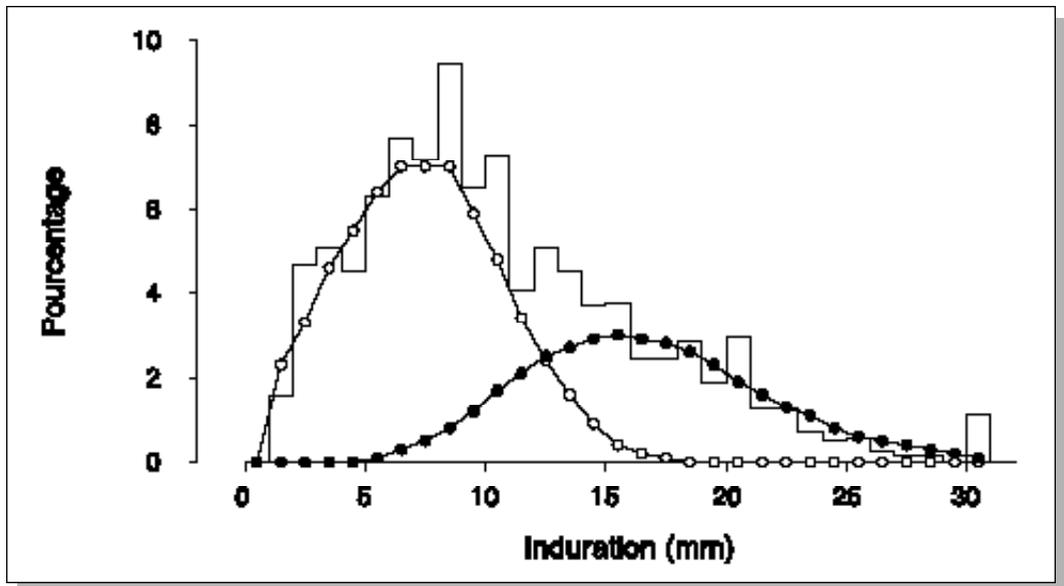


Figure 27. Analyse entrecroisée appliquée à une enquête tuberculique menée en Tanzanie [90]. L'histogramme représente les indurations enregistrées. Les réactions dues à des mycobactéries de l'environnement (ligne avec petits cercles évidés) et celles dues à l'infection par *M. tuberculosis* (ligne avec petits cercles pleins) sont modélisées ; données inédites (B.E. Neuenschwander, M. Zwahlen, H.L. Rieder).

La valeur prédictive du test tuberculinique étant bien meilleure lorsque la prévalence de l'infection est élevée, les résultats des premières enquêtes menées dans les pays industrialisés et ceux de celles menées dans des pays présentant actuellement une prévalence élevée de l'infection tuberculeuse, sont particulièrement intéressants.

Mantoux a mené la première enquête qui ait mesuré la prévalence de l'infection tuberculeuse en fonction de l'âge, à l'aide de la technique intradermique (avec la Vieille Tuberculine) sur des enfants sains à Paris, France [61]. La figure 28 montre qu'à l'âge de 5 ans, environ la moitié des enfants étaient déjà infectés par *M. tuberculosis*. Les figures 29 et 30 montrent la prévalence de l'infection en fonction de l'âge et du sexe, respectivement au Danemark [102] et en Inde [103]. Dans ces deux pays, la prévalence de l'infection augmente chez les enfants des deux sexes à peu près au même rythme, puis plus rapidement à partir de l'adolescence pour les sujets de sexe masculin. La différence de prévalence de l'infection parmi les adultes de sexe différent est relativement importante au Danemark et remarquable en Inde. Ceci est très clairement démontré par le sexe ratio de la prévalence de l'infection en fonction de l'âge dans les deux enquêtes (figure 31) [102, 103].

La prévalence de l'infection en fonction de l'âge dans les pays industrialisés a nettement régressé durant le XX^e siècle, comme le montre l'exemple de la Suisse (figure 32) [104, 107]. En 1920, pratiquement tout le monde était infecté par

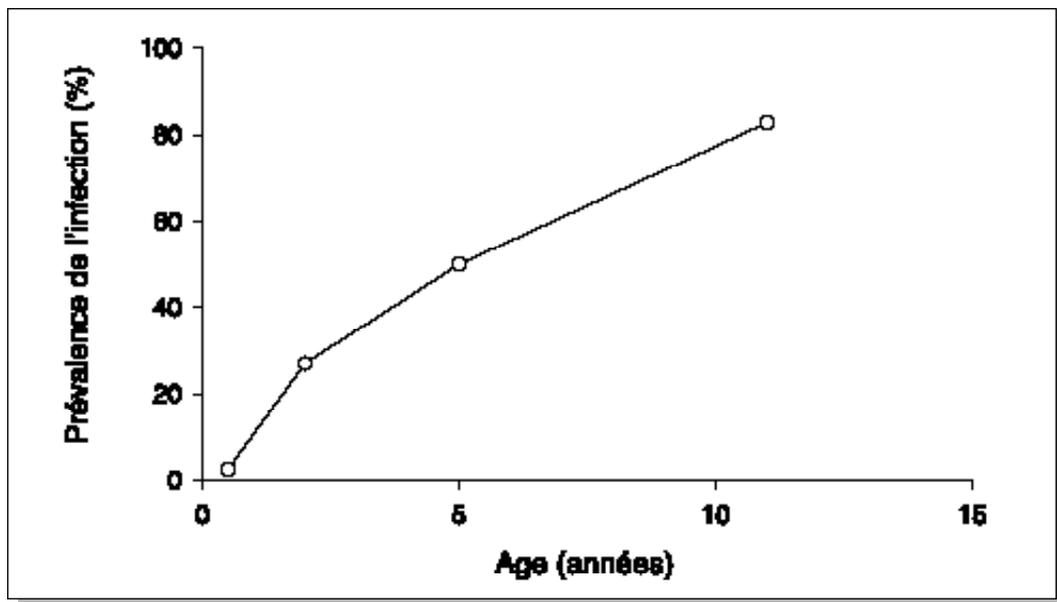


Figure 28. Prévalence de l'infection tuberculeuse en fonction de l'âge chez les enfants, Paris, France, 1910 [61].

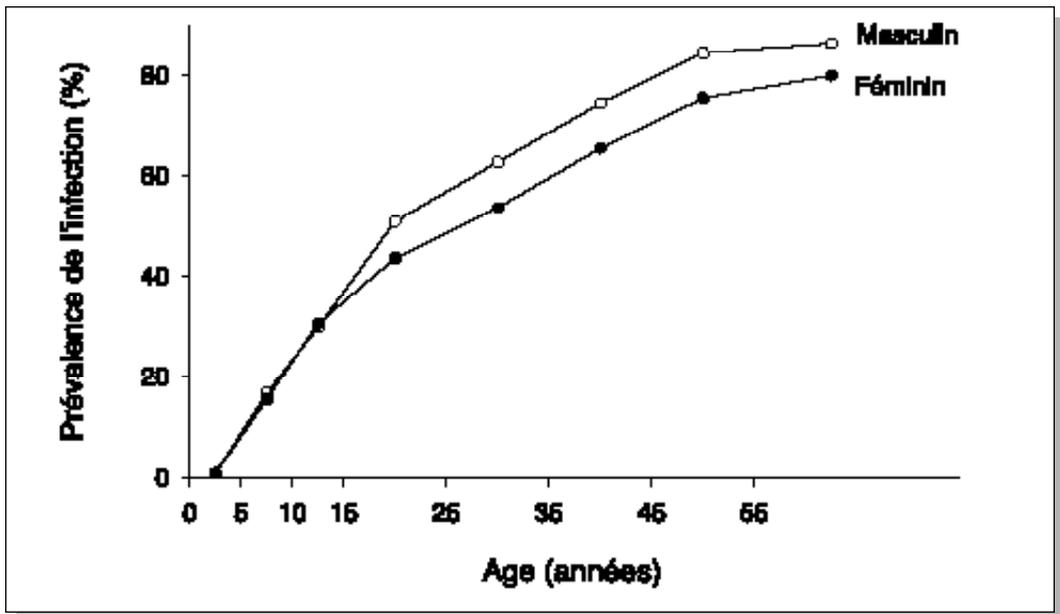


Figure 29. Prévalence de l'infection tuberculeuse au Danemark en fonction de l'âge et du sexe, 1950-1952 [102].

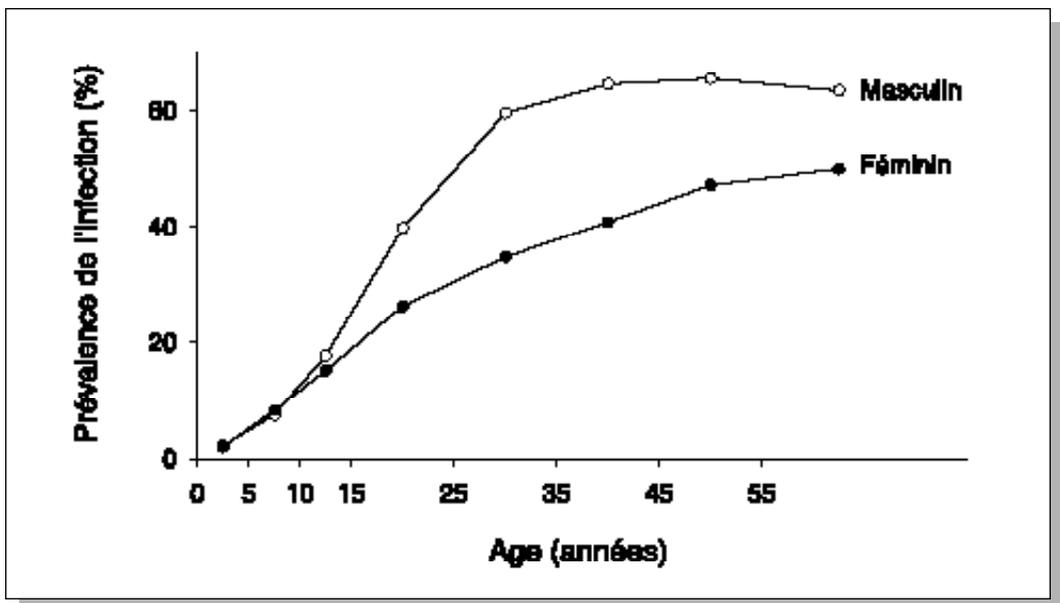


Figure 30. Prévalence de l'infection tuberculeuse en Inde en fonction de l'âge et du sexe, 1961-1962 [103].

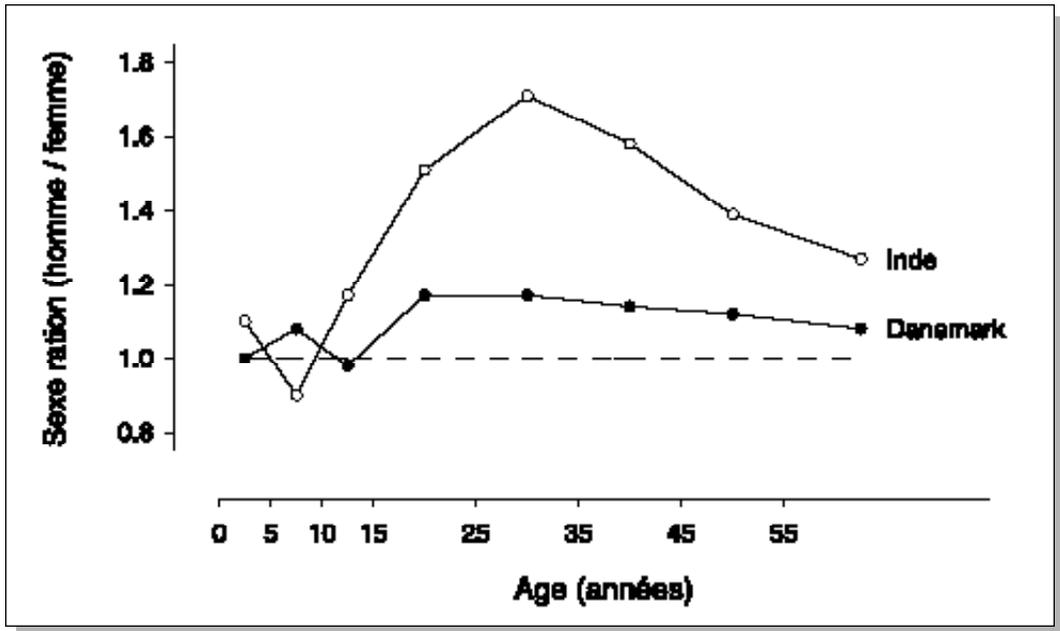


Figure 31. Sexe ratio hommes/femmes de la prévalence de l'infection tuberculeuse en fonction de l'âge au Danemark et en Inde [102] et [103].

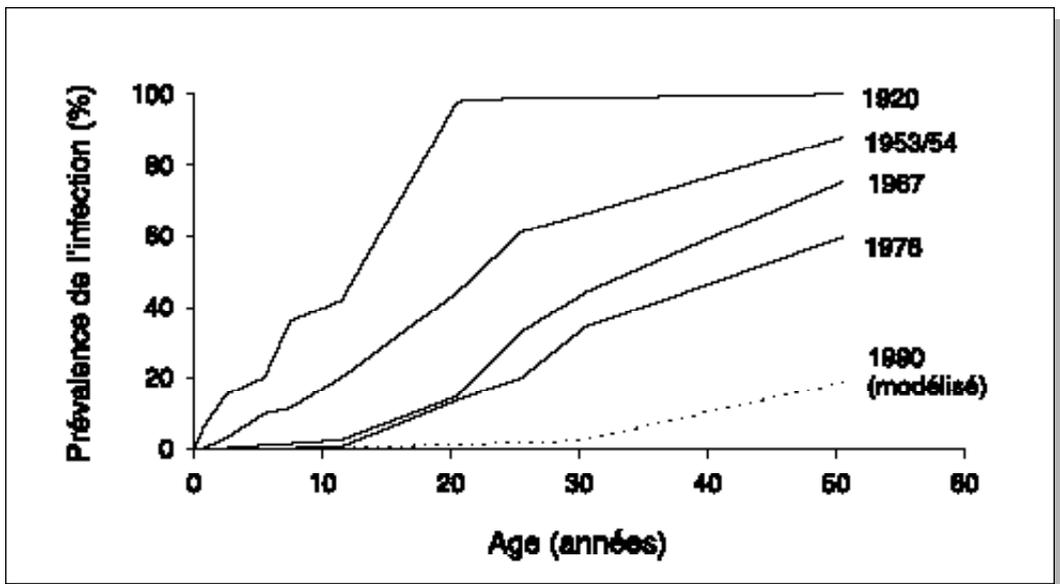


Figure 32. Prévalence de l'infection tuberculeuse en fonction de l'âge en Suisse, de 1920 à 1990 [104-107].

M. tuberculosis à l'âge de 20 ans. En 1978, la proportion de personnes infectées à l'âge de 20 ans n'était plus que de 10 %. De manière similaire, dans un pays à revenus moyens comme la Corée, la prévalence en fonction de l'âge des personnes présentant une réaction à la tuberculine égale ou supérieure à 10 mm a rapidement décliné de 1965 à 1995 (figure 33) [91, 93, 94, 108, 109].

Prévalence de l'infection et densité de population

La densité de population étant différente selon le cadre de vie, rural ou urbain, on s'attend à ce que la probabilité d'être exposé, et donc le risque d'être infecté, varie également. Il n'est donc pas surprenant que la prévalence de l'infection observée en milieu rural diffère de celle observée dans les zones urbaines. Une prévalence de l'infection tuberculeuse plus élevée dans les zones urbaines a été constatée en Corée (figure 34) [93], et de manière encore plus prononcée à Zanzibar (figure 35) [101].

Infection tuberculeuse et indicateurs socio-économiques

La prévalence de l'infection ne varie pas uniquement en fonction du sexe et de l'âge dans la communauté, mais également en fonction des diverses strates socio-économiques dont est constituée la population.

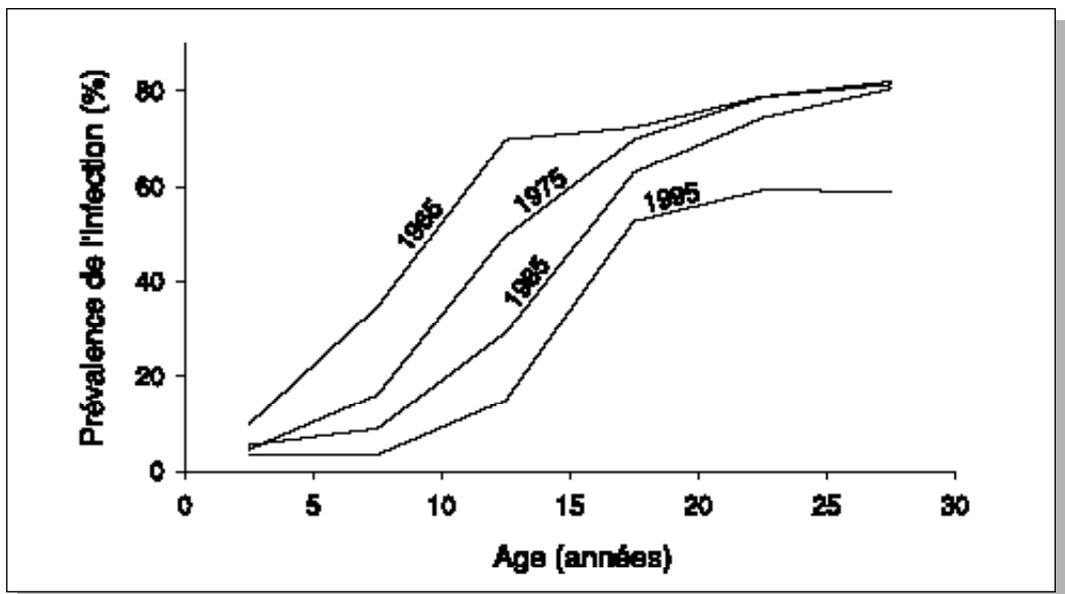


Figure 33. Prévalence de l'infection tuberculeuse en fonction de l'âge en Corée, 1965-1995 [91, 93, 94, 108, 109].

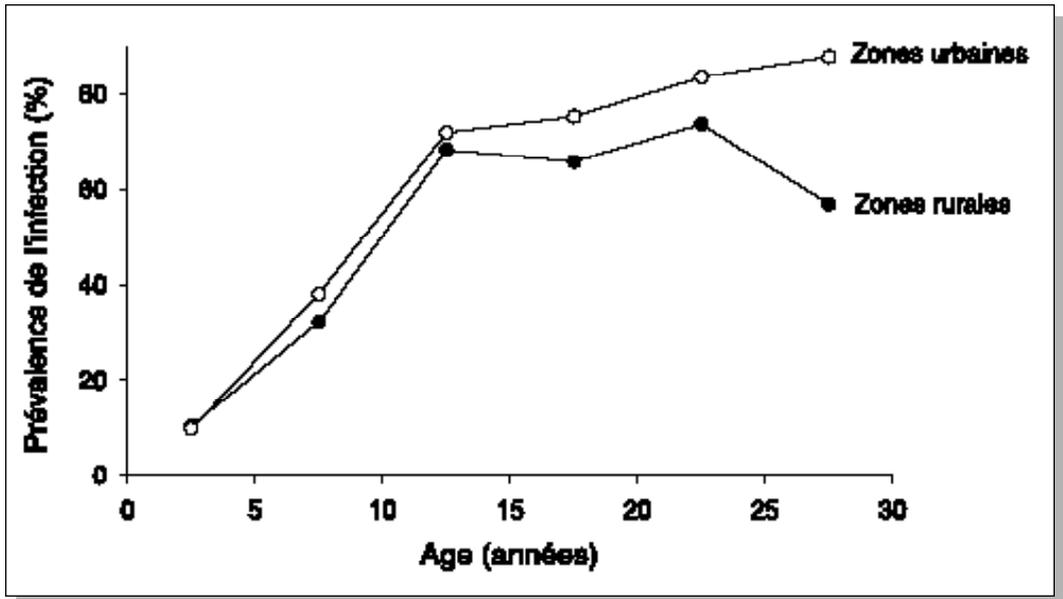


Figure 34. Prévalence de l'infection tuberculeuse en fonction de l'âge (≥ 10 mm d'induration) en zones urbaines et rurales en Corée, 1965 [93].

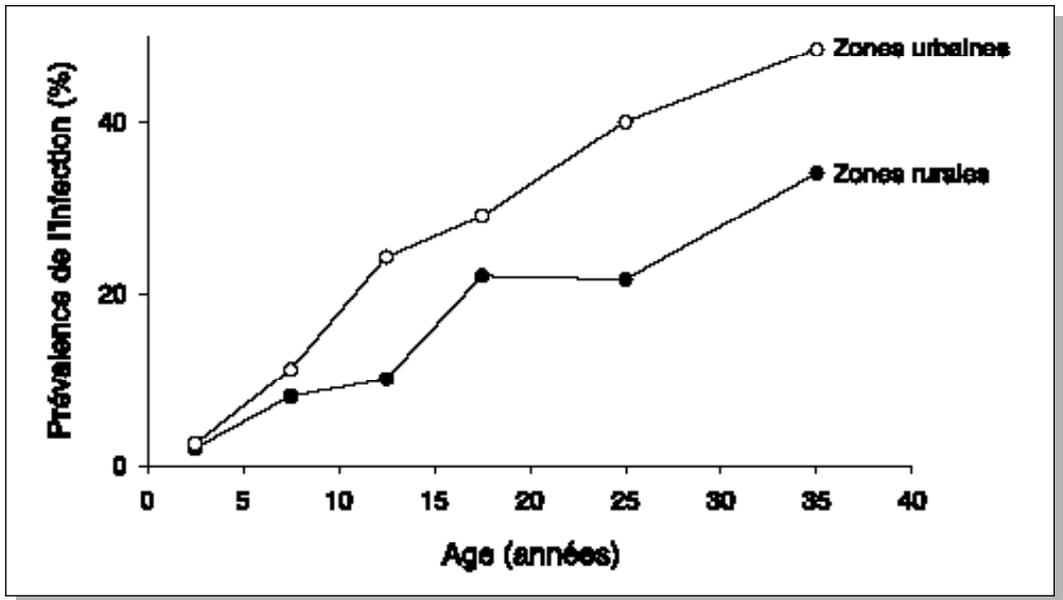


Figure 35. Prévalence de l'infection tuberculeuse en fonction de l'âge (seules les réactions ≥ 16 mm d'induration sont incluses) en zones urbaines et rurales à Zanzibar, 1961 [110].

Les premières études indiquant ces variations ont été effectuées au début du XX^e siècle. D'Arcy Hart a repris trois de ces études, menées à Trondheim en Norvège, Heidelberg en Allemagne, et Hué au Vietnam (figure 36) [111]. En tenant compte de l'âge, les différences de prévalence de l'infection tuberculeuse entre les couches les plus aisées et les plus pauvres de la population sont importantes. Il est remarquable de constater que ces différences sont en fait plus grandes qu'entre les pays eux-mêmes.

Kuemmerer et Comstock ont examiné les variations de prévalence de l'infection parmi des lycéens du district de Washington, Etats-Unis, en fonction du niveau de scolarité de leurs parents et des caractéristiques de leur habitat (figure 37) [112]. La promiscuité au sein du logement s'est avérée être un bon indicateur prédictif de réactions de grandes dimensions.

Epidémiologie prédictive : modélisation du risque d'infection

L'incidence de l'infection par *M. tuberculosis* est virtuellement impossible à mesurer. En effet, elle demande de tester de manière répétée un grand nombre d'individus ; or, la réactivation provoquée chez un même individu par des tests tuberculiniques répétés [113] (qui mène à des réactions allant en augmentant) et

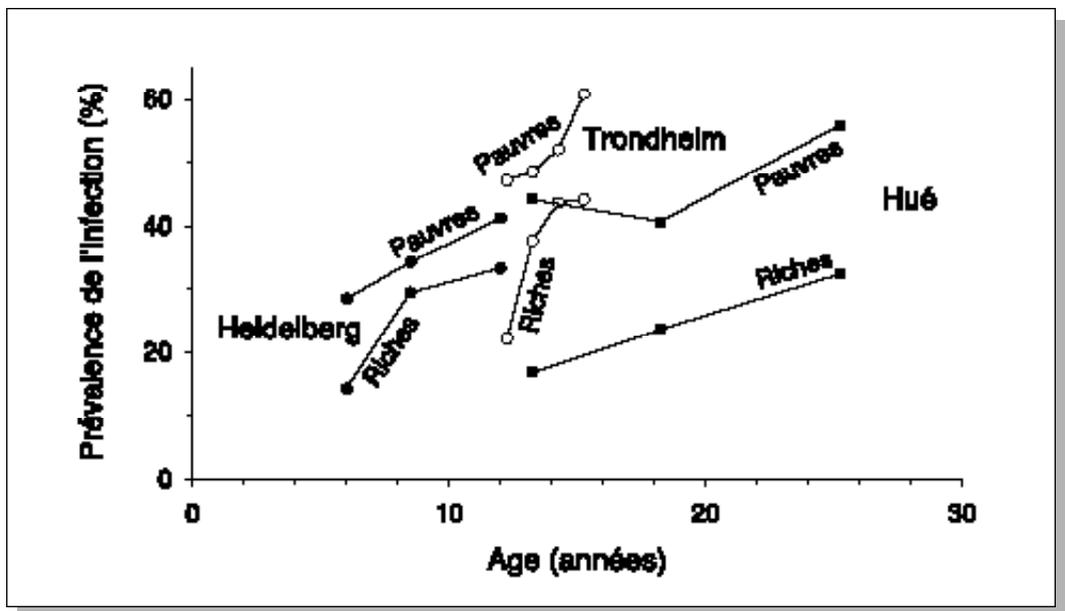


Figure 36. Prévalence de l'infection tuberculeuse en fonction de l'âge et du statut socio-économique dans trois pays. Enquêtes menées de 1910 à 1920 à Heidelberg (Allemagne), Trondheim (Norvège) et Hué (Vietnam). Figure reproduite avec l'autorisation du British Medical Research Council [111].

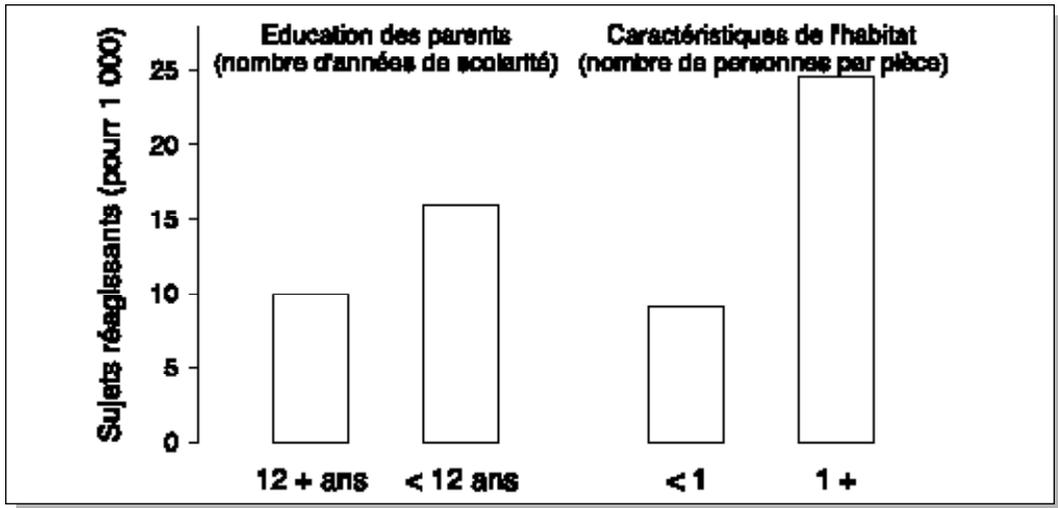


Figure 37. Prévalence des réactions tuberculiques de grande dimension chez des collégiens du District de Washington, en fonction du nombre d'années d'éducation reçues par leurs parents et des caractéristiques de l'habitat, Etats-Unis, 1963 [112].

la réversion [114-116] (qui mène à des réactions allant en s'amenuisant ou devenant négatives) rendent ce test difficile à interpréter [117]. De plus, il existe des problèmes liés aux caractéristiques opérationnelles du test. Pour toutes ces raisons, on préfère en général mesurer la prévalence de l'infection à un âge donné, pour ensuite calculer algébriquement la probabilité annuelle moyenne de l'infection (risque annuel moyen). Le calcul du risque annuel moyen est relativement simple. Il est basé sur la probabilité annuelle moyenne d'échapper à l'infection. La dérivation du risque annuel d'infection (RAI) à partir de la prévalence de l'infection est exposée dans le tableau 2. Par exemple, si le risque d'infection est de 10 % par an, c'est que 90 % des enfants échappent à l'infection durant la première année de leur existence. En conséquence, 90 % de ces 90 %, c'est-à-dire 81 %, de ces enfants resteront non-infectés à la fin de la seconde année, 90 % de 81 %, c'est-à-dire 72,9 %, resteront non-infectés à leur troisième anniversaire, et ainsi de suite. Ce principe, faisant dériver le risque d'infection à partir de la prévalence de l'infection est explicité plus en détail dans le chapitre ci-dessous.

Calcul du risque d'infection à partir de la prévalence de l'infection

A supposer que la prévalence de l'infection par *M. tuberculosis* ait été évaluée de manière satisfaisante, l'objectif de l'analyse de toute enquête tuberculique est l'estimation du risque annuel d'infection. Ce risque annuel d'infection se réfère au

risque d'infection au moment $b+x$, où b indique le moment auquel la cohorte étudiée dans l'enquête est née, et x est un nombre entre 0 et a , où a est l'âge de la cohorte au moment $b+a$, moment où l'enquête a été menée. On ne peut pas connaître avec exactitude à quel moment ce risque moyen a existé sans le déduire d'enquêtes faites en série [118, 119]. Lorsque les données d'une seule enquête sont disponibles, le risque pouvant changer dans le temps, on estime que x se trouve approximativement à mi-chemin entre l'année de naissance de la cohorte et l'année où l'enquête a été menée [119, 120] :

$$R_{b+a/2} \approx 1 - (1 - P_{b+a})^{1/a}$$

où $R_{b+a/2}$ est le risque annuel d'infection à mi-chemin entre l'année de naissance de la cohorte et l'année où a été menée l'enquête, et P_{b+a} la prévalence de l'infection au moment de l'enquête ; risque et prévalence sont exprimés en pourcentages. Exemple : supposons une prévalence de l'infection de 10 % parmi des enfants âgés de 10,5 ans à mi-chemin de la période d'enquête (fin juin 1997, par exemple, c'est-à-dire 1997,5), alors le risque d'infection sera :

$$R_{1992,25} \approx 1 - (1 - 0,1)^{1/10,5} = 0.010$$

c'est-à-dire 1 % approximativement à la fin mars 1992.

Tableau 2. Calcul du risque annuel moyen d'infection

Légende			
b	=	Année calendaire de la naissance de la cohorte	
a	=	Age de la cohorte lors de l'enquête	
P_{a+b}	=	Prévalence de l'infection dans la cohorte lors de l'enquête	
R	=	Risque annuel moyen d'infection entre les temps calendaires b et $b+a$	
NB: Tous les calculs doivent être basés sur la probabilité d'échapper à l'infection !			
à la naissance	$1-P_b$	=	1
pour l'âge = 1	$1-P_{b+1}$	=	$1 (1-R)_1$
pour l'âge = 2	$1-P_{b+2}$	=	$1 (1-R)_1 (1-R)_2$
...			
pour l'âge = a	$1-P_{b+a}$	=	$1 (1-R)_1 (1-R)_2 \dots (1-R)_a$
	$1-P_{b+a}$	=	$(1-R)^a$
	$(1-P_{b+a})^{1/a}$	=	$(1-R)$
	R	=	$1 - (1-P_{b+a})^{1/a}$

Même des enquêtes en séries menées à quelques années d'intervalle n'apporteront pas forcément d'informations sur les modifications du risque d'infection. Si, dans notre exemple, une enquête précédente, en 1988 par exemple, a également fourni un risque annuel moyen d'infection de 1 % (au moment approximatif 1983), le risque d'infection n'est pas nécessairement resté inchangé depuis ce temps-là et jusqu'à la seconde enquête de 1997. Il a bien pu décroître les premières années après la naissance de la seconde cohorte, par exemple par suite de la mise en œuvre d'un programme efficace de dépistage et de traitement des cas contagieux. Mais le nombre de cas contagieux peut avoir ensuite commencé à augmenter en raison d'une prévalence croissante d'infection par le VIH parmi les personnes infectées par le bacille tuberculeux, ce qui a pu mener à un accroissement du nombre des transmetteurs, et donc du risque d'infection dans la communauté. Le résultat net d'un déclin initial, suivi par une augmentation du risque d'infection, peut bien être une prévalence similaire de l'infection mesurée dans les deux enquêtes. Seules des estimations réalisées en série permettraient de déterminer une tendance. Cependant, les enquêtes tuberculiques étant par nature incapables d'identifier les modifications à court terme du risque d'infection dans une communauté, leur espacement doit être suffisamment important pour ne pas gaspiller les ressources.

Tendances évolutives du risque d'infection dans le temps

Que le risque d'infection à un moment donné (mesure ponctuelle) soit de moindre importance que sa modification dans la durée (tendance) pour déterminer la dynamique de l'épidémie, apparaît clairement lorsqu'on regarde les changements qui se sont produits en Europe. Styblo, Sutherland et les collaborateurs du Tuberculosis Surveillance Research Unit [118, 119, 121] ont été les premiers à analyser pour l'Europe les tendances séculaires du risque d'infection.

Styblo *et al.* ont constaté que les modifications du risque d'infection dans le temps étaient d'une importance primordiale dans l'évolution de l'épidémie de tuberculose. Même lorsque le risque d'infection est initialement très élevé, si sa diminution régulière peut être obtenue, l'effet de cohorte se mettra à jouer avec une force considérable. Par effet de cohorte on entend ici qu'à un groupe de personnes nées une certaine année (cohorte d'année de naissance) succèdera une cohorte (née l'année suivante) présentant un risque d'infection légèrement plus faible, tandis que dans le même temps une partie des personnes appartenant aux cohortes les plus âgées (qui ont vécu lorsque le risque d'infection était le plus élevé et qui ont la prévalence d'infection la plus élevée de la communauté) est emportée par la mort. Avec un déclin annuel de 5 % du risque annuel d'infection, le risque sera déjà réduit à 60 % de sa valeur initiale 10 ans plus tard, et donc une proportion considérablement plus

faible de la nouvelle génération sera infectée. En d'autres termes, l'effet est comparable à celui des intérêts en langage bancaire, mais orienté vers la baisse si le risque d'infection décroît. Selon ce scénario, dans le temps, des cohortes ayant des niveaux successifs d'infection de plus en plus bas remplacent les cohortes les plus âgées. Styblo [122] calcula rétrospectivement les prévalences de l'infection, cohorte par cohorte, en se basant sur de longues séries tirées du risque d'infection des Pays-Bas ; il fut ainsi en mesure, à partir de ces données hollandaises, d'effectuer des projections de la courbe d'infection en supposant qu'aucun bouleversement particulier n'intervienne. On montre ainsi [122] qu'un changement rapide intervient dès que le risque d'infection commence à décroître, même modestement.

Le risque annuel d'infection au début du XX^e siècle était si élevé qu'il était improbable qu'une personne ait pu échapper à l'infection lorsqu'elle arrivait à l'âge adulte. Aux Pays-Bas, le risque d'infection était de l'ordre d'au moins 10 % [122], et ce risque était probablement très proche dans la plupart des autres pays d'Europe, comme le montre une comparaison des analyses de plusieurs pays (figure 38) [107, 118, 121-125]. La courbe du déclin dans tous ces pays est parallèle, et la réduction annuelle moyenne est de l'ordre de 10 à 12 %. Bien qu'un même niveau de risque

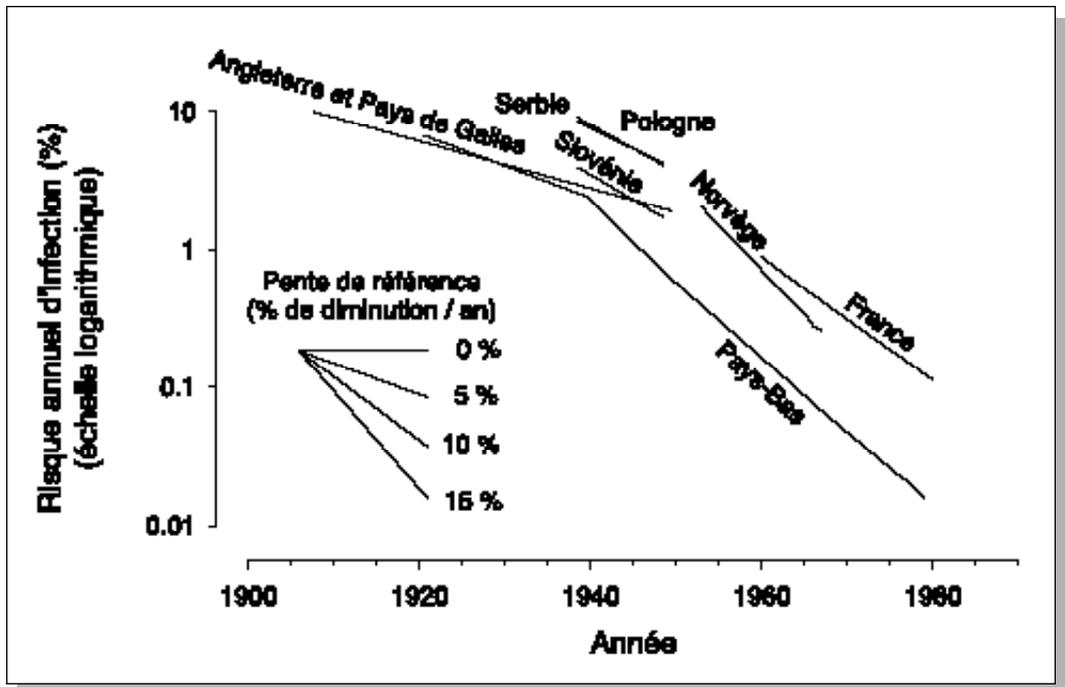


Figure 38. Tendances évolutives séculaires du risque annuel d'infection dans des pays choisis d'Europe [107, 118, 121-125].

d'infection ne puisse pas être atteint dans les divers pays avant un délai de 15 ou 20 années, ce fait est moins important que le taux même du déclin. Ceci a eu, par exemple, pour résultat que le risque annuel d'infection aux Pays-Bas est passé de 10 pour cent habitants en 1910 à moins de 10 pour 100 000 en 1990.

Cauthen et ses collaborateurs ont analysé les tendances évolutives du risque annuel d'infection à partir des enquêtes tuberculiques disponibles dans plusieurs pays à faibles revenus [120]. Une récapitulation des estimations les plus récentes du risque d'infection montre d'importantes différences entre les régions et les pays (figure 39) [120]. Des exemples de résultats de cette analyse sont récapitulés pour différentes régions de l'OMS : l'Afrique (figure 40), la Méditerranée Orientale (figure 41) et l'Asie du Sud-Est (figure 42). Dans la région Afrique de l'OMS, le déclin annuel du risque est inférieur à 5 % dans tous les pays pour lesquels les données sont disponibles. Dans la région Méditerranée Orientale, le déclin annuel moyen est de 5 à 10 %, et dans la région Asie du Sud-Est il est difficile de faire la preuve de ce déclin, mais les données suggèrent comme en Afrique un déclin annuel inférieur à 5 %.

Cette analyse montre que la diminution du risque annuel d'infection varie grandement entre les différentes zones du globe. Dans aucun pays on ne connaît actuellement un risque aussi élevé que celui qu'a connu l'Europe au début de ce

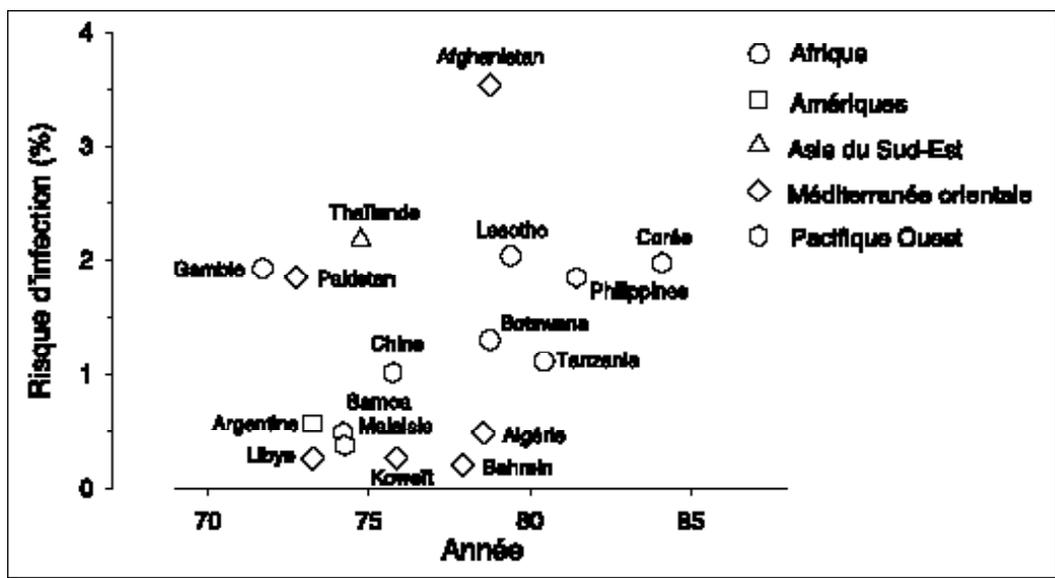


Figure 39. Estimations récentes du risque annuel d'infection dans divers pays et régions. Figure reproduite avec l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé [120].

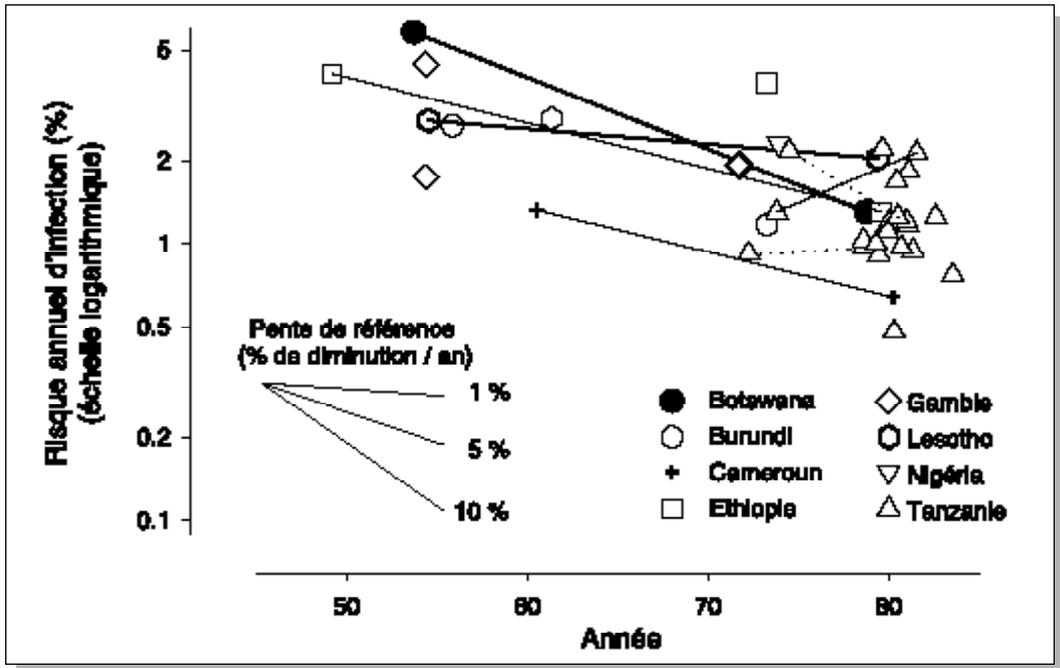


Figure 40. Tendances évolutives du risque annuel d'infection dans la région Afrique de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les symboles et lignes en gras représentent les estimations et les tendances évolutives du risque pour la population totale du pays ou pour de larges parts de sa population ; les symboles évidés et lignes en maigre représentent les estimations du risque pour des unités sous-nationales ; les lignes continues relient les enquêtes qui représentent strictement la même population ; les lignes en pointillé relient les enquêtes qui représentent approximativement la même population. Figure reproduite avec l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé [120].

siècle. Cependant, le taux de diminution du risque d'infection est si faible dans certains pays que les perspectives d'accélération de sa réduction dans un avenir proche sont minimales.

En outre, l'augmentation rapide du nombre de cas contagieux observée dans de nombreux pays, surtout en Afrique subsaharienne, va très probablement mener à une augmentation du risque d'infection. Le risque d'infection et ses modifications dans le temps affectant la prévalence de l'infection au moment de l'entrée dans l'âge adulte, la rapidité de la diminution du risque d'infection a d'importantes répercussions sur la morbidité subséquente dans diverses régions du monde. Pour faire diminuer davantage et très vite le risque d'infection, une approche de lutte anti-tuberculeuse beaucoup plus agressive que l'approche actuellement en vigueur est nécessaire [126].

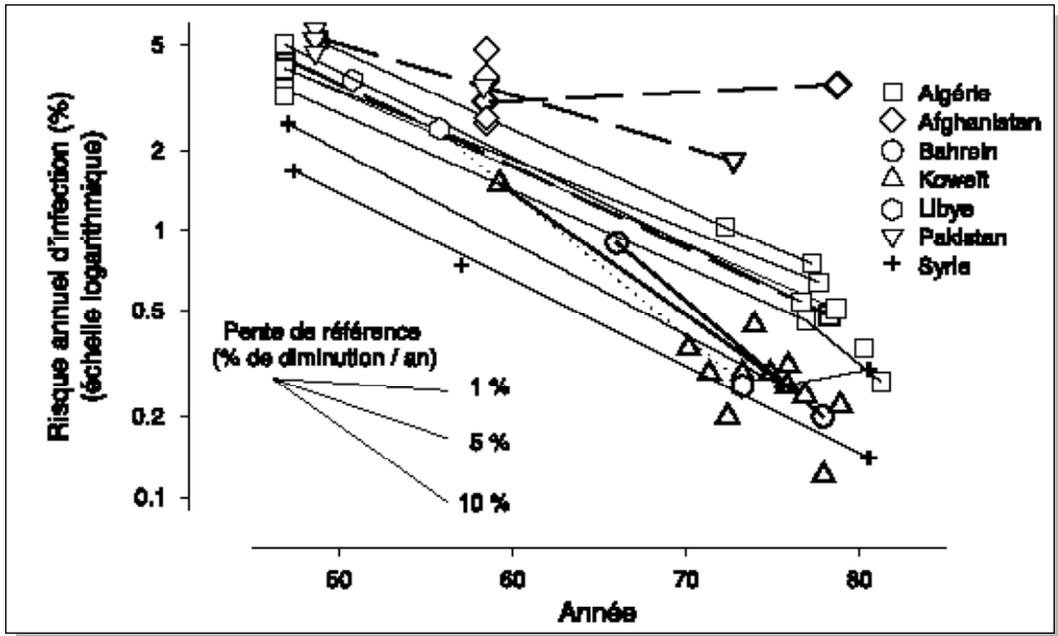


Figure 41. Tendances évolutives du risque annuel d'infection dans la région Méditerranée Orientale de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les symboles et lignes en gras représentent les estimations et les tendances du risque pour la population totale du pays ou pour de larges parts de sa population ; les symboles évidés et lignes en maigre représentent les estimations du risque pour des unités sous-nationales ; les lignes continues relient les enquêtes qui représentent strictement la même population ; les lignes en pointillé relient les enquêtes qui représentent approximativement la même population. Figure reproduite avec l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé [120].

Extrapolation du risque d'infection à la prévalence de l'infection par classes d'âge

Les résultats d'enquêtes sur la prévalence de l'infection en fonction de l'âge sont rarement disponibles, mais il est important de connaître la proportion de personnes infectées dans chaque segment de la pyramide des âges d'un pays. Exploitant les analyses de Cauthen et collaborateurs ainsi que les données sur l'Europe, ten Dam a calculé rétrospectivement la prévalence attendue de l'infection en fonction de l'âge en 1990, dans différentes régions du monde (données provenant de Gérard ten Dam 1990, OMS, aimablement fournies par Mario C. Raviglionne, OMS, communication écrite, 17 mai 1993).

Pour l'Europe Occidentale, par exemple, une très grande proportion des personnes âgées de plus de 60 ans reste encore infectée (figure 43), ceci en raison du fait que ces cohortes sont nées à une époque à haut risque d'infection et qu'elles ont

vécu suffisamment longtemps pour qu'elles aient eu peu de chances d'échapper à l'infection, c'est-à-dire pour que le risque d'avoir été infectées soit élevé. Par contre, la génération la plus jeune est pratiquement exempte d'infection tuberculeuse, la probabilité d'avoir été infectée durant une année étant devenue minime. Avec la tendance actuelle du risque d'infection, chaque cohorte qui meurt est remplacée par une cohorte présentant un moindre niveau d'infection : l'aire striée de la figure 43 se déplace sans cesse vers la droite sur l'abscisse du graphique.

En Afrique subsaharienne, la situation est entièrement différente (figure 44). D'abord, la distribution de la population en fonction de l'âge est fortement décalée vers les jeunes, avec une population des moins de 15 ans approchant les 50 %. Selon ce modèle, au moins la moitié de la population âgée de 15 à 49 ans est infectée par le bacille tuberculeux. Si l'on tient compte du faible taux de diminution du risque d'infection, et même peut-être de l'augmentation de ce risque dans certains pays, il est peu probable que cette situation s'améliore substantiellement dans les décennies à venir.

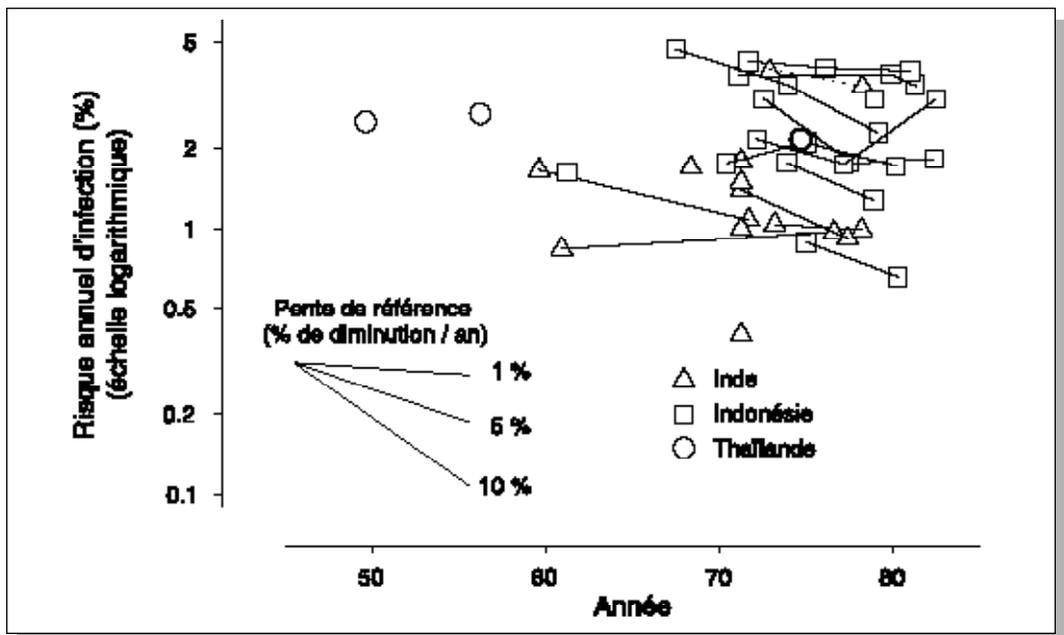


Figure 42. Tendances évolutives du risque annuel d'infection dans la région Asie du Sud-Est de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les symboles et lignes en gras représentent les estimations et les tendances évolutives du risque pour la population totale du pays ou pour de larges parts de sa population ; les symboles évidés et lignes en maigre représentent les estimations du risque pour des unités sous-nationales ; les lignes continues relient les enquêtes qui représentent strictement la même population ; les lignes en pointillé relient les enquêtes qui représentent approximativement la même population. Figure reproduite avec l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé [120].

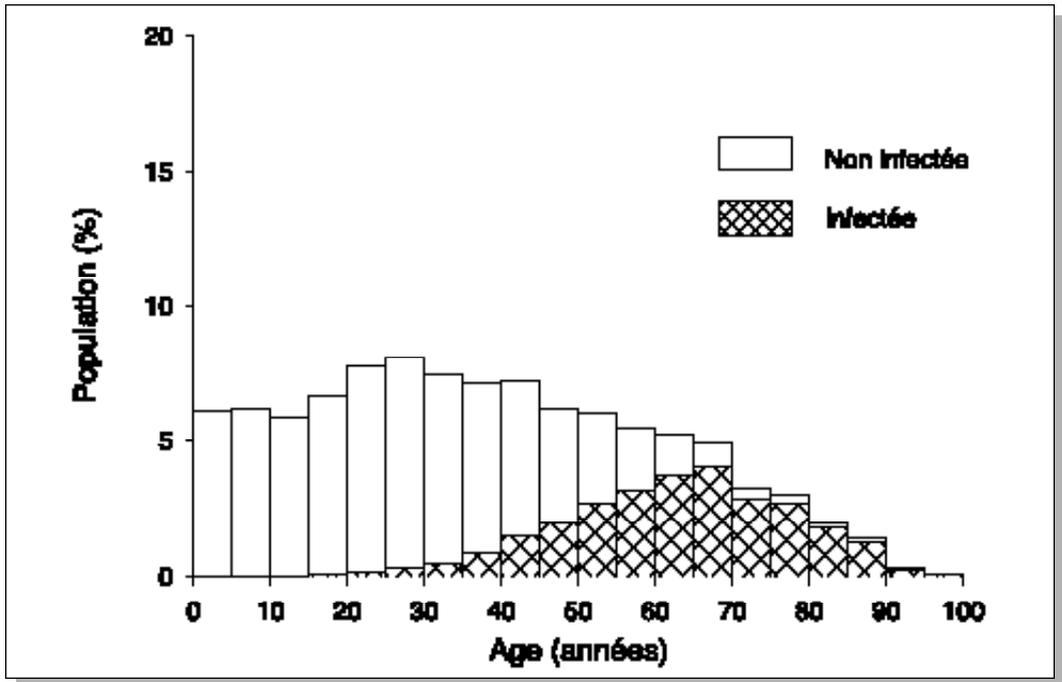


Figure 43. Prévalence estimée de l'infection tuberculeuse en fonction de l'âge en Europe occidentale en 1990 ; données aimablement fournies par H.G. ten Dam, 1990.

En Asie du Sud-Est, la distribution de la population en fonction de l'âge ressemble à celle de l'Afrique subsaharienne, mais avec une proportion légèrement plus faible des classes les plus jeunes (figure 45). Dans cette région, la proportion des sujets infectés parmi la population économiquement productive (de 15 à 49 ans) est encore plus grande qu'en Afrique subsaharienne. Tout changement de cette situation dépendra de la tendance du risque d'infection.

Dans toutes ces analyses, le rôle que le VIH peut jouer dans la dynamique de la transmission de *M. tuberculosis* n'a pas été pris en compte. Comme le montrera la discussion sur l'accroissement de la morbidité dans les pays à incidence et prévalence élevées de VIH, le risque d'infection et la prévalence de l'infection tuberculeuse sont probablement en augmentation dans certains pays. Ceci crée un cercle vicieux: une croissance de la prévalence de l'infection tuberculeuse entraîne une augmentation des cas incidents (et donc des transmetteurs), qui à son tour mène à une nouvelle augmentation du risque d'infection.

Cette situation est encore aggravée si certaines des personnes infectées par le bacille de la tuberculose sont ou deviennent infectées par le VIH.

Ces estimations de la prévalence de l'infection tuberculeuse calculées à partir du risque d'infection doivent cependant être interprétées avec prudence. Les estimations du risque d'infection sont d'ordinaire dérivées d'enquêtes sur une seule classe d'âge, et on a supposé un risque constant d'infection pour toutes les classes d'âge, ce qui n'est pas nécessairement le cas, comme l'ont démontré Sutherland [12] et, plus récemment, Nagelkerke [127]. En effet, si le risque d'infection varie de manière importante en fonction de l'âge, les extrapolations à partir d'une seule classe d'âge peuvent être erronées.

Globalement, les estimations disponibles suggèrent qu'approximativement un tiers de la population mondiale est actuellement infectée par *M. tuberculosis*. Cette proportion brute est très similaire dans les différentes régions du monde, mais les analyses en fonction de l'âge montrent qu'il existe d'importantes différences.

Dans la plupart des pays industrialisés (comme on l'a montré pour l'Europe Occidentale), l'infection tuberculeuse est concentrée parmi les personnes âgées, tandis qu'en Amérique Latine, en Asie du Sud-Est et en Afrique subsaharienne, ce sont les jeunes classes d'âge procréatrices et économiquement productives qui constituent la masse de population infectée la plus importante.

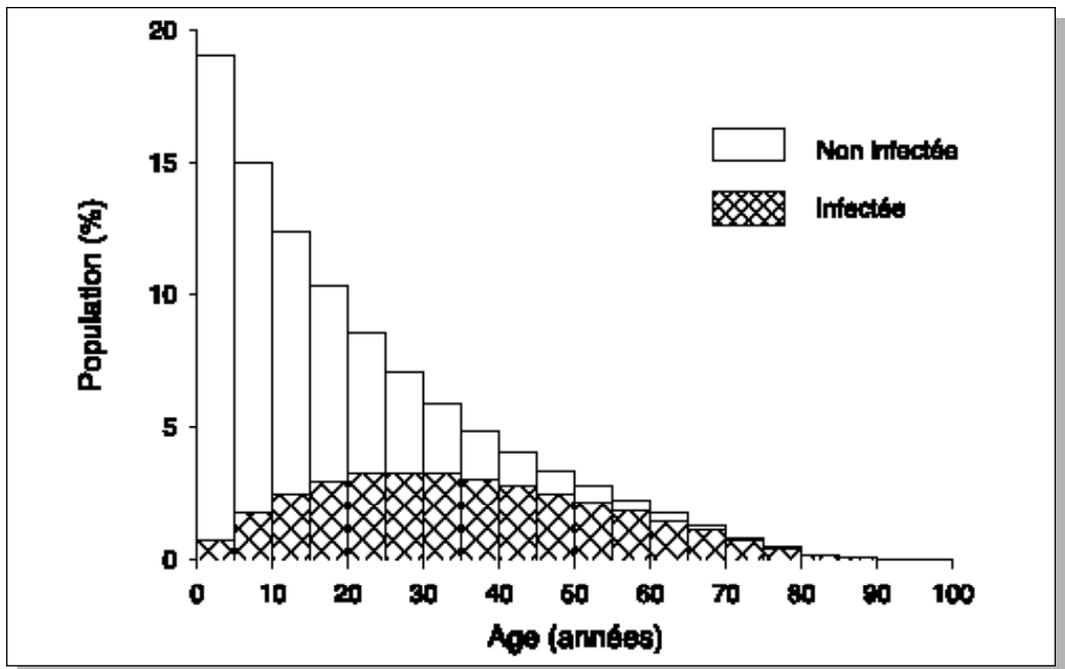


Figure 44. Prévalence estimée de l'infection tuberculeuse en fonction de l'âge en Afrique subsaharienne en 1990 ; données aimablement fournies par H.G. ten Dam, 1990.

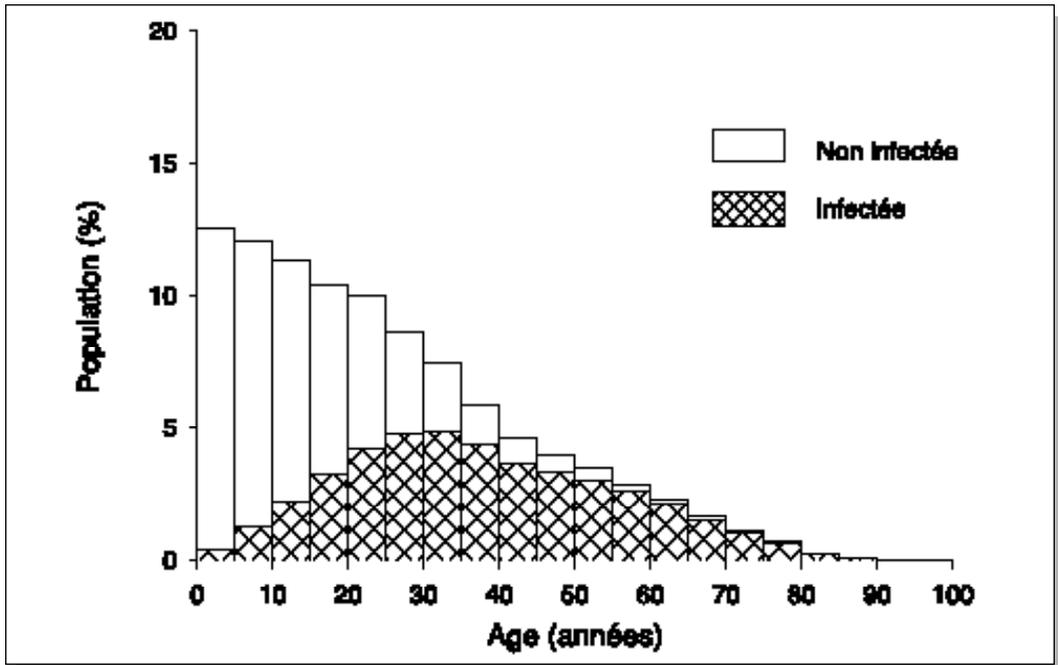


Figure 45. Prévalence estimée de l'infection tuberculeuse en fonction de l'âge, en Asie du Sud-Est/Océanie (Australie et Nouvelle-Zélande non comprises) en 1990 ;données aimablement fournies par H.G. ten Dam, 1990.

En outre, alors que le rapide déclin du risque d'infection est susceptible d'accélérer la disparition de l'infection tuberculeuse en tant que problème de santé publique dans les pays industrialisés, ce risque ne diminue que lentement, et il est même probable qu'il augmente dans certaines parties du monde, ce qui aura pour conséquence que la prévalence de l'infection chez les jeunes adultes continuera à être élevée dans les régions en question.

Risque d'infection et cas contagieux

Il est évident que le taux de transmission des bacilles tuberculeux dépend du nombre de sources de contagion dans une société donnée. Le nombre de transmissions réussies des cas contagieux aux individus réceptifs pendant une période de temps définie (en général une année) à une époque donnée détermine le risque d'infection dans la communauté durant la période en question.

Styblo estimait que durant l'ère pré-chimiothérapie, une source contagieuse infectait 20 personnes en moyenne durant les deux années pendant lesquelles le cas restait contagieux avant que n'intervienne le décès ou une négativation bactériolo-

gique spontanée [122]. Si, de plus, on suppose que le risque à vie de développer une tuberculose contagieuse après infection est de 5 %, alors deux cas prévalents correspondent annuellement à un cas incident, et effectuent chacun 10 transmissions réussies par an.

Donc, dans une communauté comportant 100 cas contagieux prévalents pour 100 000 habitants, 1 000 transmissions se produisent en un an, soit 1 % de la population est infectée. L'incidence étant la moitié de la prévalence dans notre modèle, 1 % de risque d'infection correspond à environ 50 cas contagieux incidents [128].

Cependant, il ne s'ensuit pas nécessairement que l'incidence de la tuberculose puisse être extrapolée avec exactitude de la connaissance du risque actuel d'infection. En effet, le risque d'infection est intrinsèquement lié à la durée pendant laquelle une tuberculose transmissible est restée non-diagnostiquée et non-traitée, c'est-à-dire au temps de contagiosité d'un cas dans la communauté. Ce temps de contagiosité peut varier, sauf en cas d'absence d'intervention au sein d'une population standardisée en équilibre épidémiologique. La durée de la contagiosité, jointe à l'incidence des nouveaux cas contagieux, se reflète dans la prévalence de ces cas (c'est-à-dire que la prévalence est fonction de l'incidence et de la durée de contagiosité). Dès qu'une intervention efficace est mise en œuvre, la durée de la contagiosité est réduite, la transmission diminue et la relation entre prévalence et incidence est bousculée.

Ce fait est montré dans les figures 46 et 47. Dans le premier exemple, la prévalence instantanée est le double (24 cas) de l'incidence (12 cas) ; la durée cumulative de la contagiosité ou prévalence de période (somme des périodes de contagiosité auxquelles chaque cas contribue) à la troisième année est de 288 personnes-mois. Dans le second exemple, la durée moyenne de contagiosité pour chaque cas est de seulement 6 mois, et la prévalence de période à la troisième année est de 72 personnes-mois. Si dans ces exemples les cas de tuberculose sont contagieux, la première situation décrite peut refléter une absence d'intervention, alors que dans la seconde, des interventions ont réduit la période de contagiosité. Bien que l'incidence soit la même dans les deux exemples, la période de contagiosité (totalisée en tant que durée cumulative de contagiosité) dans le cas où une intervention a été mise en œuvre est seulement le quart de celle mise en évidence en l'absence de toute intervention. En dépit, donc, d'une incidence égale, le risque d'infection dans une communauté est susceptible d'être considérablement plus faible dans la seconde situation que dans la première. Le rapport entre les cas contagieux et le risque d'infection est donc plus déterminé par la durée de contagiosité que par l'incidence des cas.

Une remarque de prudence s'impose. Le modèle décrit ici constitue une simplification, puisqu'il suggère que la contagiosité est constante dans le temps. Or ceci

est peu vraisemblable, elle peut augmenter dans le temps (figure 48) [129], et l'excrétion bacillaire peut être irrégulière et intermittente.

On peut discuter le fait que dans les pays où la prise en charge des cas est inadéquate, le nombre de patients contagieux (à frottis positifs) peut rester essentiellement le même après deux années, car l'impact majeur d'une intervention mal faite réside dans une réduction de la létalité, au prix du maintien en vie de cas contagieux [130].

En outre, le risque de tuberculose-maladie consécutive à une infection par *M. tuberculosis* peut varier selon les populations. Il est, par exemple, fortement accru chez les personnes infectées par le VIH (voir le chapitre 3).

L'équilibre épidémiologique ordinairement observé entre l'hôte et le bacille est donc rompu dans ces circonstances, chaque cas de tuberculose pouvant produire plus d'un nouveau cas contagieux dans la partie de la population infectée par le VIH.

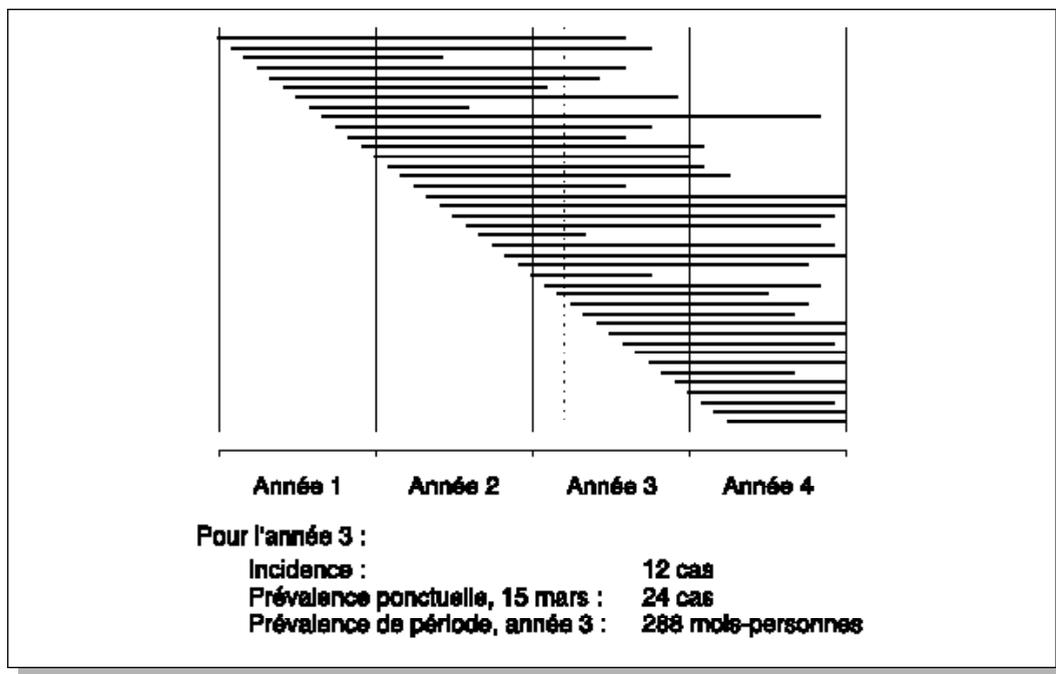


Figure 46. Représentation schématique de la relation entre incidence, prévalence ponctuelle et prévalence de période. La figure illustre une situation où la prévalence est le double de l'incidence. Les droites horizontales symbolisent chaque cas incident et la durée de sa contagiosité. Les droites verticales continues représentent le début et la fin de chaque année, et la droite verticale en pointillé est un point de l'enquête de prévalence arbitrairement choisi au 15 mars.

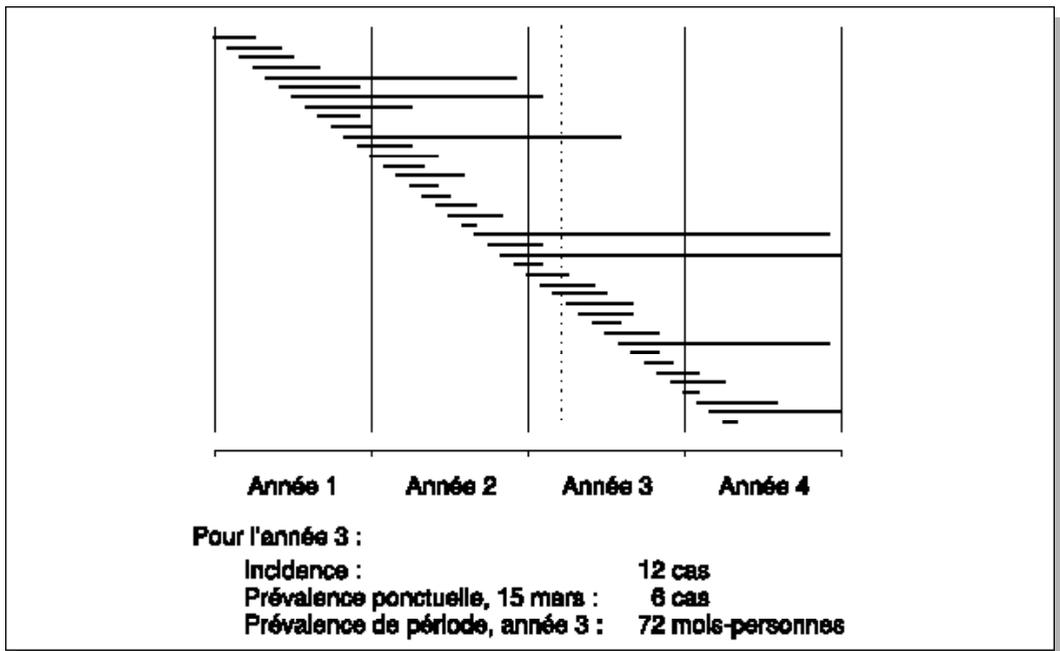


Figure 47. Représentation schématique de la relation entre incidence, prévalence ponctuelle et prévalence de période. La figure illustre une situation où la prévalence est la moitié de l'incidence. Les droites horizontales symbolisent chaque cas incident et la durée de sa contagiosité. Les droites verticales continues représentent le début et la fin de chaque année, et la droite verticale en pointillé est un point de l'enquête de prévalence arbitrairement choisi au 15 mars.

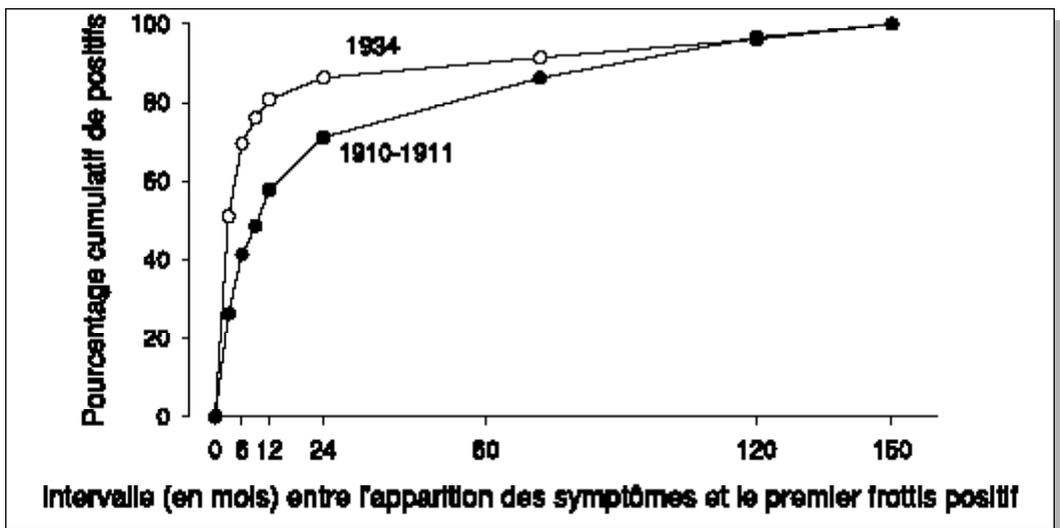


Figure 48. Pourcentage cumulé en fonction du temps des cas à frottis positifs après apparition des symptômes d'une tuberculose pulmonaire ultérieurement confirmée comme étant à frottis positifs, Suède, 1910-1911 et 1934 [129].

Inversement, dans les pays où une intervention interrompt de manière efficace la chaîne de transmission, le nombre de transmissions causées par un cas sera réduit. Donc, pour produire un risque annuel d'infection de 1 %, un nombre plus important de cas incidents est requis, la durée cumulative de la contagiosité étant réduite. Ceci a été montré pour les États-Unis avant que l'épidémie de VIH ait un impact sensible sur la tuberculose. Une extrapolation, dans ce cas, indiquait qu'il fallait 400 cas incidents par 100 000 habitants pour obtenir un risque d'infection de 1 % [131].

CHAPITRE 3

La tuberculose-maladie

Epidémiologie étiologique : facteurs de risque de maladie, l'infection ayant eu lieu

Pour développer la tuberculose, il faut avoir été infecté par des bacilles de la tuberculose. Néanmoins, les bacilles de la tuberculose sont une cause nécessaire mais non suffisante pour développer une tuberculose-maladie. En effet, si le risque d'être infecté est largement exogène, déterminé par les caractéristiques de la source d'infection, l'environnement et la durée de l'exposition, le risque de développer une tuberculose-maladie – l'infection ayant eu lieu – est largement endogène, déterminé par l'intégrité du système immunitaire cellulaire.

Le plus souvent, on ne peut pas déterminer pourquoi un individu particulier développe ou non une maladie après avoir été infecté par des bacilles de la tuberculose. D'un autre côté, on a identifié une multitude de facteurs accroissant le risque de passage d'une infection par *M. tuberculosis* cliniquement latente à la tuberculose-maladie [132]. Quelques-uns de ces facteurs sont listés dans la figure 49. Certains d'entre eux peuvent avoir un impact considérable, non seulement parce qu'ils sont de puissants facteurs de risque, mais également parce qu'ils sont très prévalents dans la population générale. D'autres facteurs, bien qu'en mesure de multiplier le risque, sont rares et doivent être considérés comme des curiosités médicales. L'importance de tout facteur de risque, en matière de santé publique, est déterminée tant par la force de l'association que par la prévalence de ce facteur dans la population.

Temps écoulé depuis l'infection

L'existence d'un rapport temporel entre infection et passage à la maladie a été constatée depuis longtemps [133]. Ce rapport est très frappant pour la tuberculose primaire (figure 50) et la méningite tuberculeuse (figure 51). Des informations sur le risque de tuberculose consécutif à une infection sont également disponibles à partir des essais cliniques de chimiothérapie préventive effectués au sein de l'entourage

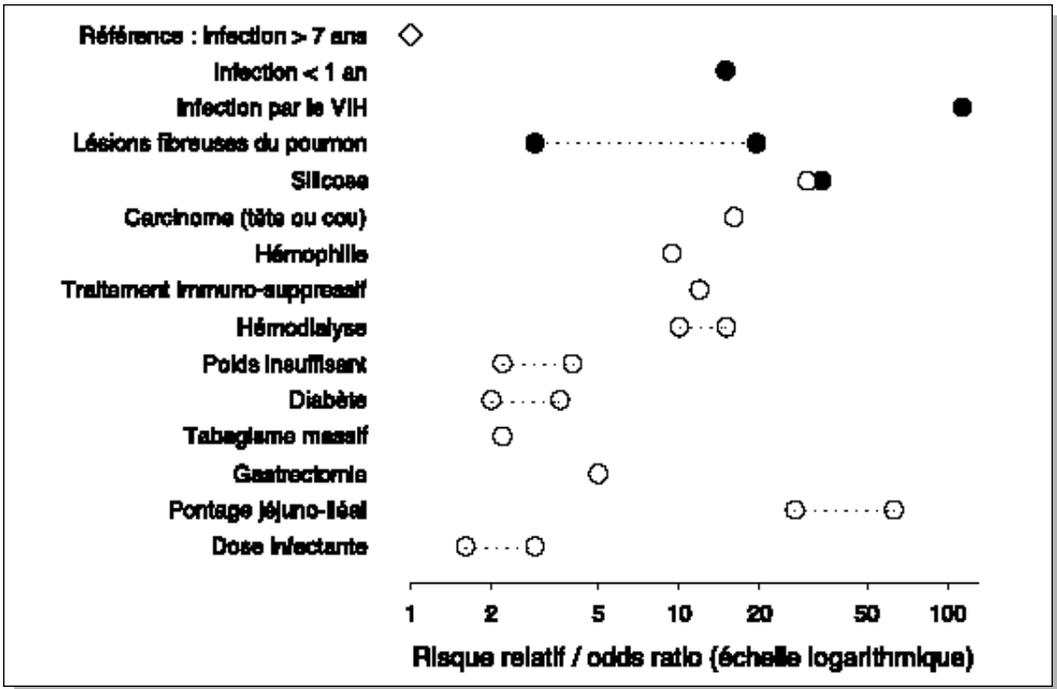


Figure 49. Facteurs de risque sélectionnés pour la tuberculose-maladie, l'infection ayant eu lieu ; données tirées de [132] et diverses autres sources (voir texte). Le losange représente la référence (infection datant de plus de 7 ans), les petits cercles pleins représentent le risque relatif (dans les études de populations), les petits cercles évidés représentent l'odds ratio (études cas-témoins), et les lignes en pointillé reliant les cercles représentent les extrêmes des données des diverses sources.

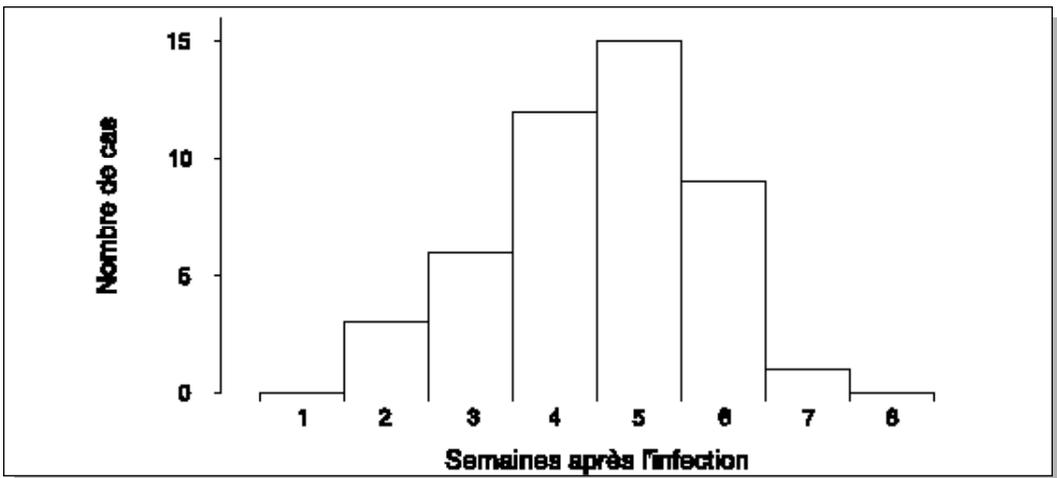


Figure 50. Apparition des manifestations de la tuberculose primaire après infection. Figure reproduite avec l'autorisation de Churchill Livingstone [133].

familial des cas contagieux. Ces essais montrent très clairement que ce risque est élevé durant les premières années suivant l'infection, qu'il chute ensuite rapidement pour demeurer faible mais mesurable durant une longue période de temps (figure 52) [134]. Les données recueillies au cours du suivi du groupe tuberculino-positif recevant un placebo dans le cadre d'essais cliniques sur la vaccination BCG, indiquent également que l'incidence de la tuberculose est plus élevée durant les premières années qui suivent l'infection, puis chute rapidement (figure 52) [135]. Sur les 140 cas observés dans ce groupe, lors de l'essai clinique mené par le British Medical Research Council comprenant un suivi sur 20 ans, 64 (45,7 %) développèrent une tuberculose durant les 2,5 premières années du suivi – et 95 (67,9 %) durant les 5 premières années du suivi. On doit ici souligner que, dans cet essai clinique, on ignorait à quel moment l'infection avait en fait eu lieu avant inclusion dans l'étude.

La qualité de l'information sur l'incidence de la tuberculose varie considérablement selon les études et les époques. Les différences observées sont attribuables à des différences dans la définition des cas de tuberculose primaire, dans le temps écoulé après infection, dans l'âge des patients au moment de l'observation, ainsi qu'à d'autres facteurs. Une règle approximative communément utilisée est que le risque à vie de développer la maladie, pour un jeune enfant nouvellement infecté, est de 10 % [136], et que ce risque diminue de moitié dans les cinq premières années consécutives à l'infection. Les mots importants ici sont "jeune enfant" (1 à 3 ans dans ce cas), car il est clair que plus le temps qui reste à vivre est court, plus le risque cumulatif à vie est faible. A des fins opérationnelles, le terme de "tuberculose primaire"

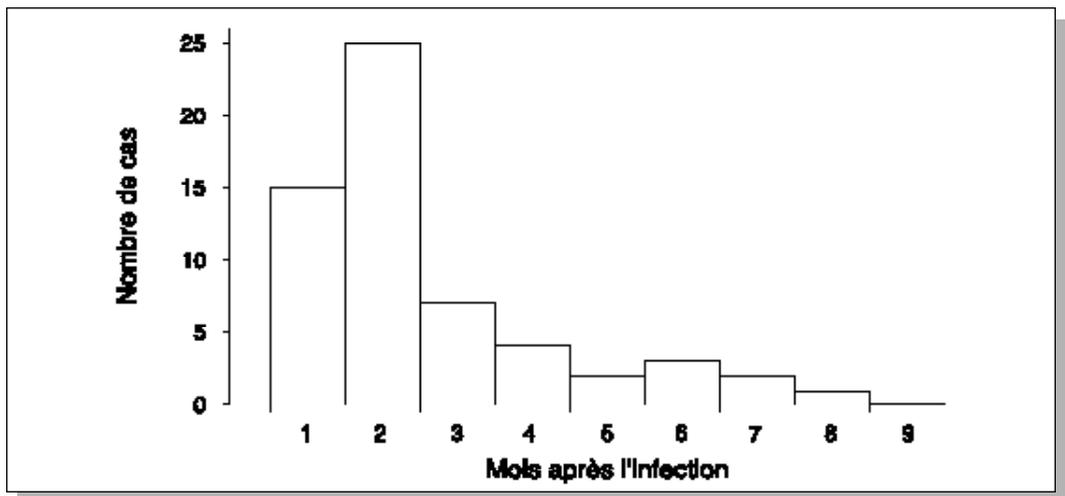


Figure 51. Apparition de la méningite tuberculeuse après infection. Figure reproduite avec l'autorisation de Churchill Livingstone [133].

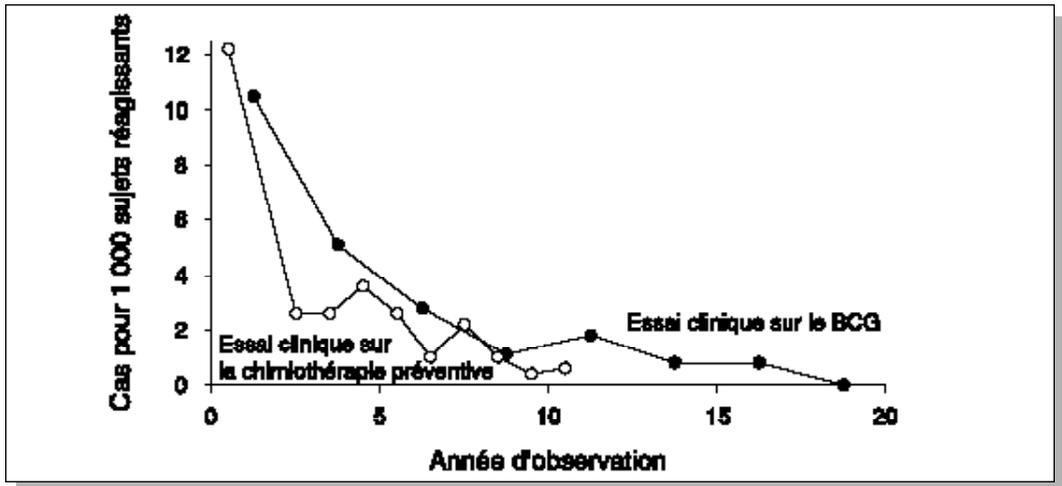


Figure 52. Incidence de la tuberculose parmi les sujets-contacts familiaux (de cas de tuberculose) recevant soit un traitement placebo soit de l'isoniazide en chimiothérapie préventive [134], et nombre de cas de tuberculose parmi les sujets non vaccinés présentant une réaction tuberculinique importante, par intervalles de temps, dans le cadre d'un essai clinique contrôlé sur la vaccination par le BCG en Grande-Bretagne [135].

a été proposé pour désigner la maladie qui se développe dans un délai de 5 années après l'infection [122, 137]. Bien que ce seuil de 5 ans puisse paraître quelque peu arbitraire, il représente à peu près la durée requise pour obtenir la médiane du risque cumulatif à vie d'un enfant.

Que le risque de tuberculose soit plus élevé immédiatement après l'infection, est très vraisemblablement dû à un effet "de filtre" : les sujets disposant des plus mauvaises défenses contre un passage de l'infection à la tuberculose-maladie sont susceptibles de développer la maladie rapidement après l'infection. *A contrario*, ne pas développer la maladie immédiatement après l'infection peut indiquer de meilleurs mécanismes de défense.

La période écoulée depuis l'infection est probablement un des plus importants facteurs de risque de tuberculose-maladie. C'est un facteur puissant, une infection récente étant 10 fois plus susceptible de produire un cas qu'une infection ancienne. En outre, virtuellement chaque nouveau cas de tuberculose contagieuse s'accompagne de nouvelles infections pouvant mener à leur tour à de nouveaux cas. La contribution des cas de maladie résultant d'une infection récente à la morbidité générale de la tuberculose dans une communauté variera cependant en fonction du risque d'infection au sein de cette communauté et de la prévalence préexistante de l'infection tuberculeuse. Il est nécessaire de définir ce que l'on entend par infection récente

comme facteur de risque. On ne se réfère ici qu'au risque annuel moyen de développer une tuberculose durant chacune des 5 années suivant la primo-infection, cette période de temps correspondant à la définition donnée ci-dessus de tuberculose primaire, car le risque cumulatif de maladie provenant d'une infection éloignée dans le temps (plus de 5 années), peut lui aussi devenir considérable si la période d'observation est suffisamment longue.

Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Dans une étude réalisée parmi les toxicomanes utilisateurs de seringues dans un programme de substitution par la méthadone dans la ville de New-York, Etats-Unis, l'incidence de la tuberculose chez les sujets ayant initialement une réaction positive à la tuberculine a été évaluée de manière prospective [138]. Sur les 49 personnes séropositives et réagissant à la tuberculine, 7 développèrent la tuberculose durant la période d'observation de 2 ans (7,9 pour 100 personnes-années). Le risque de développer la maladie parmi les personnes déjà infectées peut être considérablement plus élevé, car 13 des 49 sujets en question avaient suivi une chimiothérapie préventive et aucun cas de maladie ne s'était déclaré parmi eux. Cette étude a démontré que l'infection par le VIH est actuellement le facteur connu le plus puissant pour passer d'une infection à *M. tuberculosis* préexistante à une tuberculose-maladie [132]. Dans une étude de cohorte rétrospective menée au Zaïre [139], le risque relatif de tuberculose parmi les femmes séropositives était 26 fois celui des femmes séronégatives.

Le risque de développer une tuberculose chez les personnes déjà infectées n'est pas constant tout au long de l'infection par le VIH. Une étude menée en Floride, Etats-Unis, avant que la définition du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ne comprenne la tuberculose [140], et une autre menée dans la ville de New-York [141], ont éclairé l'association dans le temps entre la tuberculose et la survenue d'autres maladies opportunistes. Dans l'étude menée en Floride [140] la tuberculose apparut plus d'un mois avant d'autres maladies opportunistes dans 50 % des cas ; dans 30 % d'autres cas elle apparut entre un mois avant et un mois après d'autres maladies opportunistes, et elle fut diagnostiquée plus d'un mois après la survenue d'autres maladies opportunistes dans les 20 % restant des cas (figure 53). De même, à New-York [141], la tuberculose précéda les autres maladies opportunistes d'une médiane de 2 mois. La tuberculose a commencé à apparaître avec une fréquence accrue environ 3 ans avant que ne se déclarent d'autres maladies opportunistes ; sa fréquence augmentait avec des intervalles de temps allant en diminuant, la distribution des cas formant une courbe en forme de cloche autour du moment du diagnostic d'autres maladies opportunistes. Ce fait est biologiquement plausible, l'immuno-

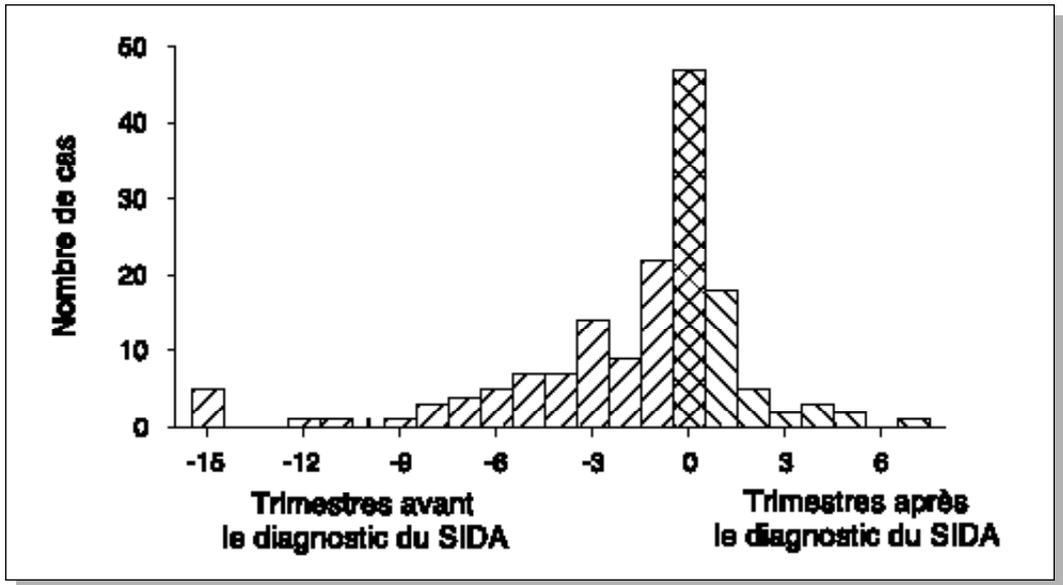


Figure 53. Association temporelle entre tuberculose et autres maladies opportunistes définissant le SIDA, en Floride, Etats-Unis. Figure reproduite avec l'autorisation de l'American Medical Association [140].

déficience due à l'infection VIH augmente avec la durée de cette infection, accroissant donc la probabilité d'une rupture de l'équilibre précaire entre le bacille de la tuberculose et le système immunitaire cellulaire de l'hôte.

Le risque de tuberculose parmi les personnes infectées par le VIH est en étroite corrélation avec le nombre de lymphocytes CD4+, comme le montre une étude menée en Italie parmi des personnes infectées par le VIH et présentant une réaction à la tuberculine de 5 mm ou plus (figure 54) [142]. De Cock a passé en revue la relation entre le degré d'immunodéficience et le type de manifestation de la tuberculose [143]. Si la tuberculose chez un sujet infecté par le VIH se déclare relativement tôt au cours de l'infection par le VIH, c'est la forme pulmonaire qui est la manifestation la plus fréquente de la maladie. Avec la progression de l'immunodéficience, la tuberculose ganglionnaire et d'autres formes graves se déclarent (tuberculose pleurale, péritonéale et péricardique), suivies par la méningite tuberculeuse. Lorsque les cellules CD4 sont très peu nombreuses, la tuberculose disséminée est une forme qui apparaît communément (figure 55). Ces faits concordent avec les résultats d'études menées sur des modèles animaux par Lurie [144]. Ayant sélectionné des lapins pour leur réceptivité à la tuberculose bovine on a montré que les animaux les plus réceptifs étaient considérablement moins susceptibles de

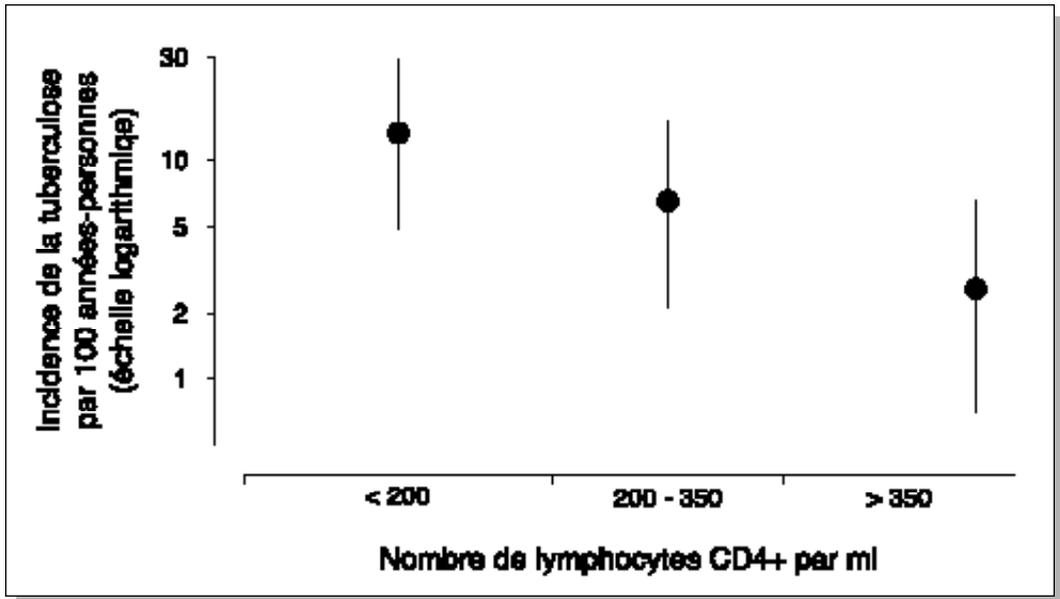


Figure 54. Risque de tuberculose (nombre de cas pour 100 années-personnes) parmi les sujets infectés par le VIH, en fonction du nombre de lymphocytes CD4+ [142].

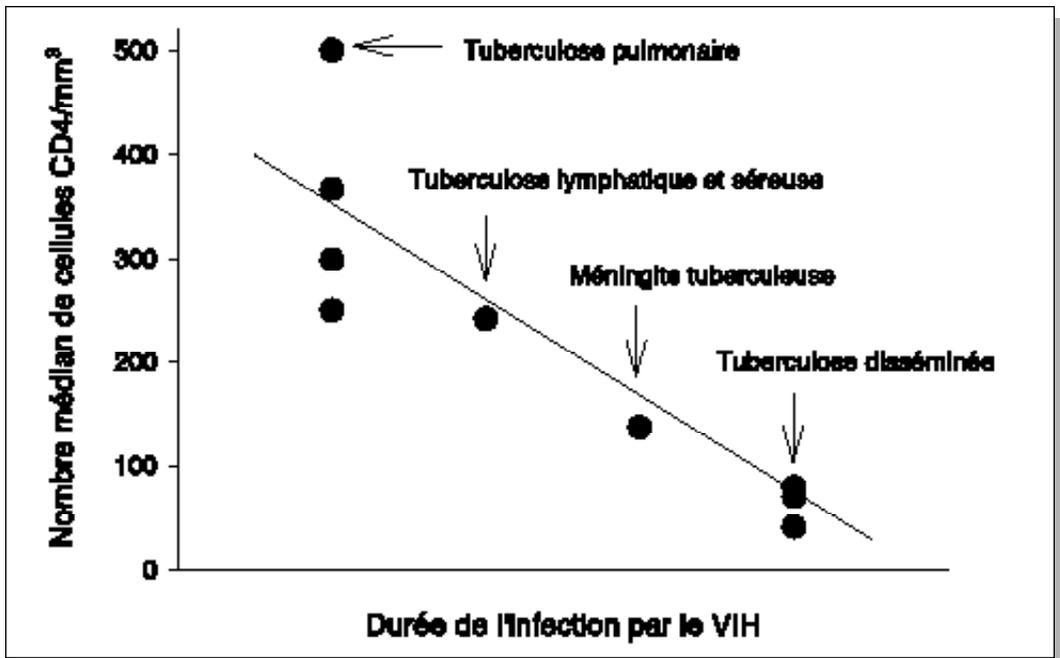


Figure 55. Evolution clinique et immuno-pathologique de la tuberculose associée au virus de l'immunodéficience humaine. Figure reproduite avec l'autorisation de l'American Medical Association [143].

faire des cavités, mais développaient plutôt des formes ganglionnaire et disséminée. De même, les enfants qui développent une tuberculose progressive sont davantage susceptibles de développer des formes ganglionnaire et disséminée [145, 146].

Le risque annuel de passage d'une tuberculose sub-clinique latente à une tuberculose-maladie est de l'ordre de 5 à 15 % si une infection par le VIH se surimpose à l'infection tuberculeuse [138, 139, 147, 148]. Les réactions tuberculiques de 5 à 9 mm étant moins souvent dues à une infection tuberculeuse, le risque est probablement même plus important chez les individus réellement doublement infectés. Ceci a été montré dans une autre étude prospective réalisée en Italie (figure 56) [149].

L'évaluation du risque de tuberculose parmi les sujets infectés par le VIH dépend donc de la certitude de la présence d'une infection tuberculeuse coexistante, et ensuite du degré d'immunodéficience.

Ce risque est probablement beaucoup plus important si l'infection par le VIH est suivie de l'infection tuberculeuse : dans ce cas, l'hôte peut être complètement dépourvu de défense contre l'organisme envahisseur. Les différences individuelles en matière de risque peuvent donc être énormes, comme le montre la figure 57.

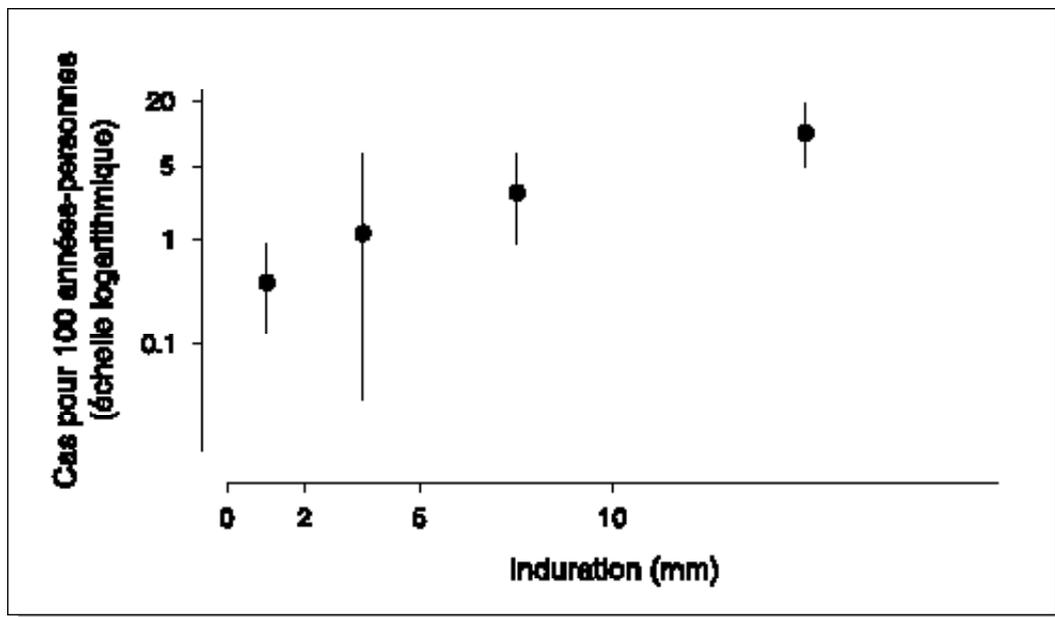


Figure 56. Risque de tuberculose parmi les personnes infectées par le VIH en fonction de la dimension de la réaction tuberculique [149].

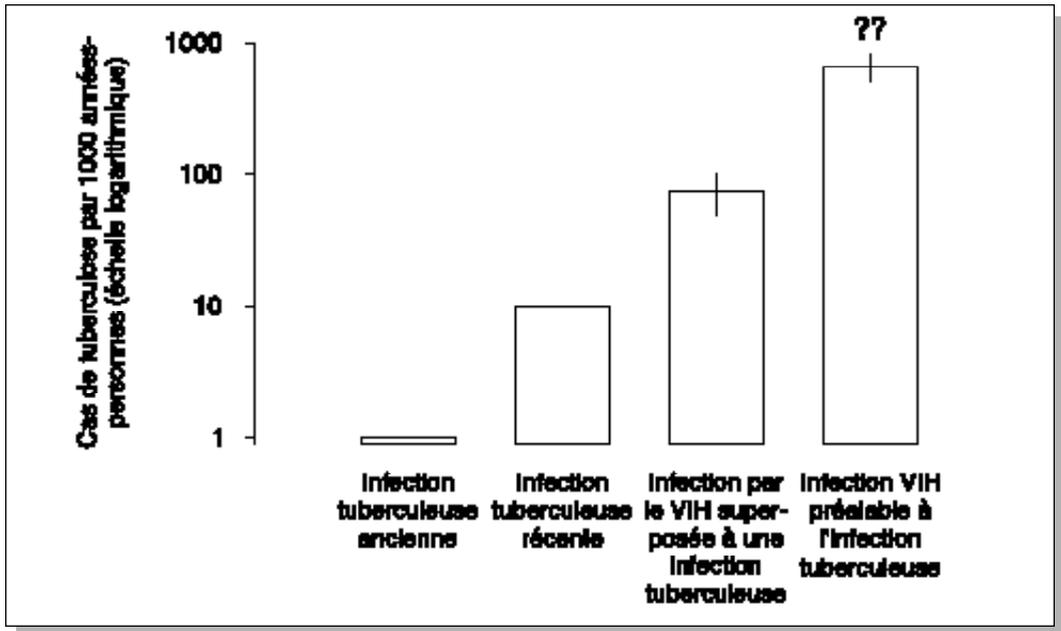


Figure 57. Exemples de risque de tuberculose-maladie après infection tuberculeuse parmi des sujets présentant différents facteurs de risque.

Tuberculose spontanément guérie avec résidus fibreux

La tuberculose peut guérir spontanément, sans traitement. Cependant, si elle n'est pas traitée, la maladie est susceptible de réapparaître dans une grande proportion des cas. Les personnes atteintes d'une tuberculose guérie spontanément et laissant des résidus fibreux ("lésions fibreuses" est un autre terme couramment utilisé) présentent un risque élevé de développer à nouveau la maladie [150-152].

Le suivi sur 5 années de l'essai clinique sur la thérapie préventive mené par l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires a fourni des données permettant d'estimer l'incidence de la tuberculose parmi les personnes présentant des lésions fibreuses stables, évocatrices d'une ancienne tuberculose guérie [152]. On peut estimer, à partir d'un suivi de 5 ans du groupe placebo non-traité, que l'incidence naturelle est de 2,9 pour 1 000 personnes-années, ce qui est semblable aux résultats obtenus par Falk et Fuchs [151], qui ont estimé cette incidence à 2 cas par 1.000 personnes-années. Cependant cette incidence varie considérablement (2,6; 4 et 13,6 par 1 000 personnes-années) dans trois autres études passées en revue par Edwards *et al.* [150].

La dimension de la lésion observée par radiographie, résultant d'une tuberculose guérie, est un déterminant important du risque de réactivation [152]. Les personnes présentant des lésions de 2 cm ou plus de diamètre se sont révélées deux fois plus susceptibles de développer une nouvelle tuberculose que les personnes présentant des lésions plus petites.

Age

Il existe de grandes différences d'incidence de la tuberculose selon l'âge. Théoriquement ces disparités peuvent être attribuées à des différences en matière de risque d'infection ou de prévalence de l'infection, à des différences de risque de développer la maladie une fois que l'infection a eu lieu, ou bien aux deux. La tendance communément observée d'une incidence de la maladie s'élevant avec l'âge peut être en partie expliquée par la dynamique cumulative de la prévalence de l'infection tuberculeuse. Les adolescents et les jeunes adultes apparaissent comme particulièrement susceptibles de passer d'une infection tuberculeuse latente à la tuberculose-maladie (figure 58) [156], tandis que les enfants âgés de 10 ans environ le sont moins. L'explication de ces variations en termes d'étapes de la maturité ne semble pas constituer une explication probante de l'augmentation constante du taux

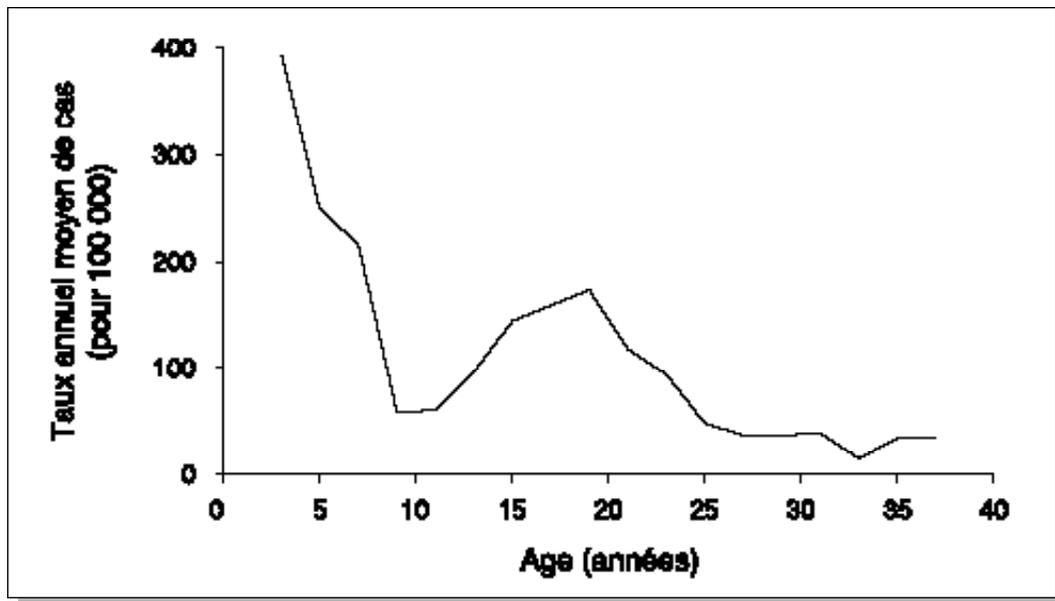


Figure 58. Incidence de la tuberculose parmi des sujets présentant initialement une réaction positive à la tuberculine, en fonction de l'âge auquel la tuberculose a été diagnostiquée. Figure reproduite avec l'autorisation de l'American Journal of Epidemiology [136].

d'incidence parmi les adultes jusqu'à l'âge de 60 ans. Il existe cependant des indices montrant que le risque de développer une tuberculose-maladie suite à une infection augmente au-delà de 60 ans [153].

Une étude sur la survenue de diverses formes de tuberculose extrapulmonaire aux Etats-Unis [145] pose de nouveau la question d'éventuelles différences dans l'expression de la tuberculose selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique. On voit d'un côté que la probabilité de tuberculose ganglionnaire décroît avec l'âge tandis que celle de la tuberculose uro-génitale augmente. La tuberculose ganglionnaire, surtout intrathoracique, est communément perçue comme l'expression d'une réceptivité accrue, en raison d'une immunodéficience [141, 154] ou d'une relation entre durée écoulée depuis l'infection et facteurs de maturation du sujet. Inversement, on croit que la tuberculose uro-génitale est le plus souvent le résultat de la réactivation de foyers tuberculeux longtemps latents [155]. Pour ce qui est de la pleurésie tuberculeuse, elle est virtuellement absente chez les enfants en bas âge ; elle est généralement perçue comme une réaction retardée d'hypersensibilité aux antigènes de *M. tuberculosis*, menant souvent à la séquestration des lymphocytes T antigéno-réactifs dans l'espace pleural [157]. Il est possible que l'absence de pleurésie tuberculeuse chez les enfants en très bas âge soit due à une sensibilité plus faible à la tuberculine.

Facteurs génétiques

Une nouvelle analyse des données de l'enquête Proplit, ajustées pour divers facteurs potentiellement confondants, a montré une concordance du risque de tuberculose significativement plus élevée au sein des paires de jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes [158], ce qui indique qu'une réceptivité héréditaire est un facteur important de risque de tuberculose.

Il existe de nombreux autres facteurs génétiques identifiables, pouvant affecter le risque de tuberculose. Certains d'entre eux sont répertoriés ci-dessous.

Sexe

Il semble qu'il y ait des différences entre sujets masculins et féminins en matière de taux d'incidence de la tuberculose-maladie après infection. Parmi les participants ayant une réaction positive à la tuberculine dans l'essai clinique sur le BCG à Porto Rico, l'incidence parmi les sujets de sexe féminin excédait de 18 % celle des sujets masculins [136]. Dans l'enquête nationale menée au Danemark [102], le risque de tuberculose parmi les femmes infectées était également supérieur à celui des hommes pour les sujets âgés de 15 à 44 ans, mais par contre inférieur chez les sujets femmes après 44 ans.

Dans une étude sur les cas de tuberculose extra-pulmonaire chez les réfugiés cambodgiens en Thaïlande, la tuberculose ganglionnaire était également fréquente chez les enfants des deux sexes, mais beaucoup plus commune parmi les femmes adultes que parmi les hommes (figure 59) [159], ce qui suggère que des facteurs génétiques sous-jacents de maturation peuvent avoir un impact sur l'expression de la tuberculose.

Une étude sur ce sujet, effectuée aux Etats-Unis, a mis en évidence une différence frappante entre les sexes, quant à la probabilité de développer une tuberculose extrapulmonaire [145]. Parmi les formes de tuberculose extra-pulmonaire, seule la pleurésie tuberculeuse était susceptible de se développer avec une égale fréquence chez les patients des deux sexes (après ajustements pour l'âge, l'origine ethnique et le pays d'origine). Toutes les autres formes de tuberculose extra-pulmonaire (ganglionnaire, ostéo-articulaire, péritonéale, péricardique, méningée et autres formes plus rares) avaient plus de probabilité d'apparaître chez les patients de sexe féminin que chez ceux de sexe masculin. La prépondérance de la tuberculose ganglionnaire parmi les patients de sexe féminin a également été notée dans le cadre d'une importante étude très documentée [160]. L'enquêteur a noté que cette prépondérance était relativement plus élevée dans la classe des 20 à 24 ans, et considérablement plus importante dans la classe des 10 à 14 ans. Ces données laissent

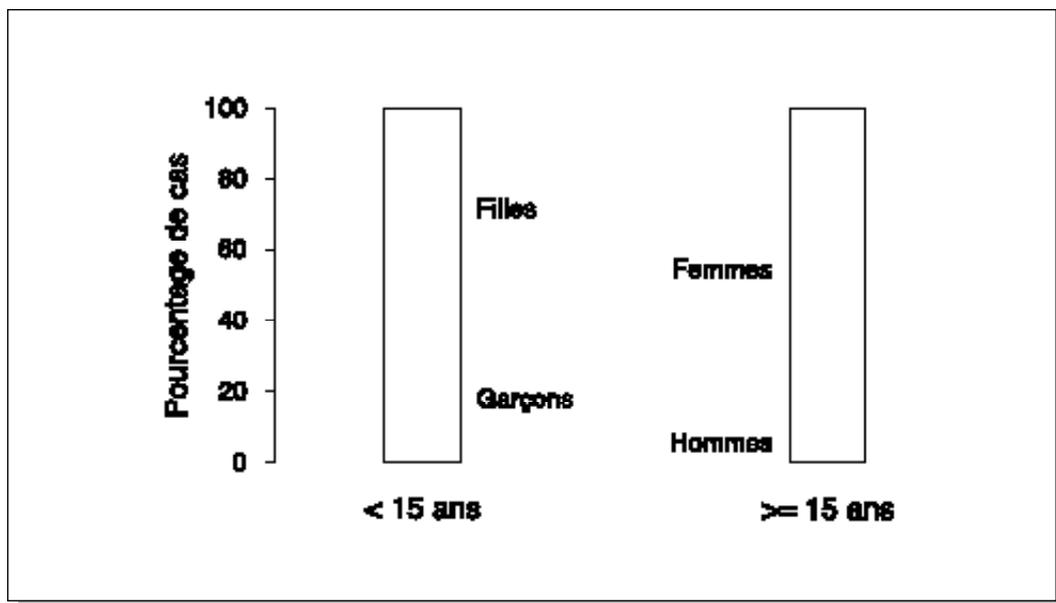


Figure 59. Tuberculose des ganglions périphériques en fonction de l'âge et du sexe, parmi les réfugiés cambodgiens en Thaïlande, 1981-1984 [159].

supposer que des facteurs de maturation et des facteurs hormonaux peuvent jouer un rôle dans le risque de tuberculose et ses manifestations.

Masse corporelle

Manifestement, l'incidence de la tuberculose est étroitement liée à la masse corporelle des sujets [161]. Les données des études menées parmi les recrues de la marine américaine [162, 163] et de l'essai clinique sur le BCG effectué en Géorgie et en Alabama, Etats-Unis [164], suggèrent que l'incidence de la tuberculose parmi les personnes d'un poids inférieur au poids idéal était de 2,2 à 4 fois plus élevée que parmi les personnes présentant un rapport poids/taille normal. Dans ces études, des ajustements ont été opérés sur le statut tuberculinique.

En Norvège, Tverdal [165] a étudié l'association entre indice de masse corporelle et incidence de la tuberculose parmi 1,2 millions de personnes âgées de plus de 14 ans suivies pendant des périodes allant de 8 à 19 ans. Lorsque l'indice de masse corporelle augmente, l'incidence de la tuberculose pulmonaire (mais pas extra-pulmonaire) décroît selon une tendance grossièrement linéaire sur l'échelle logarithmique. L'incidence ajustée pour l'âge parmi les 17 % de personnes ayant l'indice de masse corporelle le plus bas était 3,1 fois plus élevée que celle relevée parmi les 12 % de personnes ayant le plus haut indice, et 2,5 fois plus élevée que celle du groupe à indice médian de masse corporelle (qui comprenait 22 % des personnes suivies). L'incidence de la tuberculose contagieuse en fonction de l'indice de masse corporelle parmi les personnes de 30 à 49 ans, selon le sexe, est montrée figure 60 [165].

Types de HLA

Parmi les traits génétiques qui ont été évoqués comme facteurs de risque de la tuberculose, le rôle des types de HLA (Human Leukocyte Antigen) a été étudié d'une manière très approfondie. On a montré dans certaines études que la probabilité de développer une tuberculose était 1,5 à 3,5 fois plus élevée pour les HLA de type A11-B15 et DR2 [166-168]. On ne retrouve cependant pas constamment une association entre le type de HLA et la survenue de la tuberculose.

Hawkins *et al.* [169] n'ont trouvé aucune association statistique significative en la matière dans une vaste étude menée parmi les Chinois de Hong-Kong (256 cas de tuberculose pulmonaire et 100 sujets témoins sains). De plus, Hawkins *et al.* n'ont trouvé aucune trace d'une telle association par analyse de ségrégation effectuée parmi 93 descendants et 38 parents venant de 21 familles ayant des cas multiples de tuberculose.

Groupe sanguin

Dans une étude de Overfield et Klauber [170] sur des patients tuberculeux esquimaux, la maladie s'est révélée plus fréquente parmi les personnes de groupe sanguin AB et B que parmi celles des groupes sanguins O et A.

Hémophilie

Lors d'une épidémie de tuberculose dans une clinique de soins pédiatriques, les enfants souffrant d'hémophilie se sont révélés plus susceptibles de développer la maladie que les enfants souffrant d'autres troubles [171, 172]. Sur les 16 enfants hémophiles exposés, six développèrent une tuberculose, contre trois enfants sur 75 souffrant d'autres troubles. Si l'on exclut de l'étude les deux enfants infectés par le VIH, le risque relatif des hémophiles était de 7,1. L'incidence observée parmi les hémophiles exposés était similaire à celle des enfants traités par chimiothérapie cytotoxique pour leucémie ou autres cancers (10 sur 21 exposés).

Populations vierges

Il existe des indices montrant que le risque de développer une tuberculose à la suite d'une infection peut être considérablement plus élevé chez des populations n'ayant jamais auparavant été en contact avec la tuberculose [173, 174].

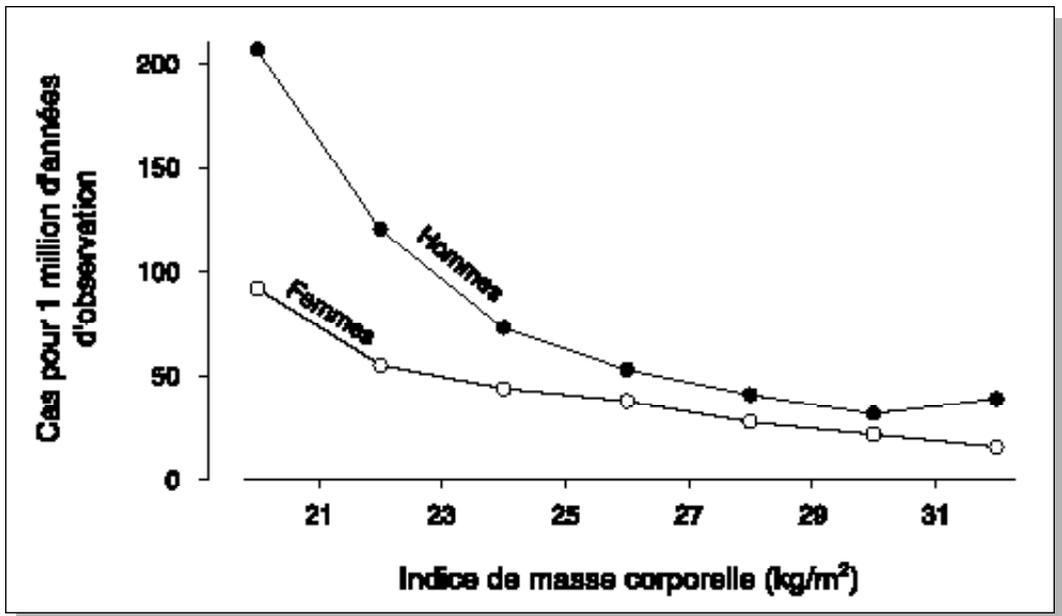


Figure 60. Incidence de la tuberculose contagieuse en fonction de l'indice de masse corporelle et du sexe, Norvège [165].

Autres facteurs génétiques

Le fait que certains facteurs génétiques jouent un rôle favorisant pour passer de l'infection à la tuberculose-maladie est évident. On a également noté que certains facteurs mal définis peuvent affecter l'expression clinique de la tuberculose. Une anecdote illustre ce sujet : une famille était particulièrement susceptible de développer une forme rare de tuberculose cutanée, *lupus vulgaris*, et pratiquement aucune autre forme (figure 61) [175]. Il a été postulé que la résistance naturelle à passer à la maladie après infection était influencée par le gène de la protéine macrophage 1 associé à la résistance naturelle (*nramp1*), comme il a été montré dans une étude cas-témoins sur la tuberculose menée en Gambie, Afrique de l'Ouest [176]. Cependant, les résultats de cette étude ont été contestés car ils n'ont pas été ajustés pour une éventuelle infection tuberculeuse préexistante, et pour la présence ubiquitaire probable de mycobactéries environnementales dans le pays où l'étude a été menée [177]. Des expériences sur les animaux suggèrent en outre que les mécanismes de défense déterminés par *nramp1* sont subordonnés à d'autres mécanismes de défense anti-tuberculeuse [178].

On a également dit que, une fois infectés, les Américains noirs seraient plus à même de développer la tuberculose-maladie que les Américains blancs [179, 180],

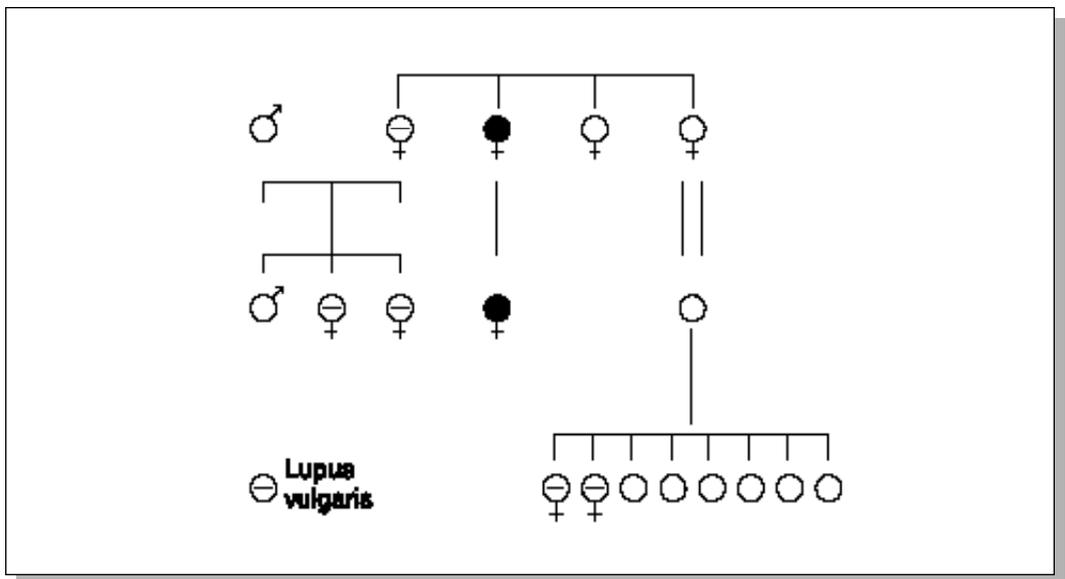


Figure 61. Excès de fréquence de *lupus vulgaris* au sein d'une famille. Les symboles pleins indiquent les décès dus à la tuberculose, la double ligne verticale indique une descendance non spécifiée, et les petits cercles vides indiquent les sujets de sexe inconnu. Figure reproduite avec l'autorisation de la Springer-Verlag GmbH [175].

mais ceci a été contesté [181, 182]. Les différences en matière de fréquence de la maladie observées parmi différents groupes ethniques semblent être principalement attribuables à des différences d'incidence et de prévalence de l'infection. Le suivi d'un grand nombre de participants lors d'un essai clinique sur le BCG à Porto Rico n'a révélé aucune différence majeure en matière d'incidence de la tuberculose entre noirs et blancs réagissant à la tuberculine [97, 136]. Dans une étude sur le suivi des recrues de la marine américaine ayant une réaction positive à la tuberculine, les taux d'incidence parmi les noirs et les blancs étaient également similaires. Cependant, une incidence bien plus élevée a été observée parmi les asiatiques (presque tous en provenance des Philippines) que parmi les noirs ou les blancs [183]. Les disparités noirs/blancs en matière d'incidence de la maladie une fois infectés sont donc relativement mineures aux Etats-Unis. Pour ce qui est de la diminution à long terme de l'incidence de la tuberculose, les inégalités entre races noire et blanche observées dans les classes d'âge adultes semblent refléter les disparités des taux de diminution du risque d'infection tuberculeuse.

Cependant, dans l'étude sur la tuberculose extra-pulmonaire menée aux Etats-Unis, des différences considérables ont pu être observées entre groupes ethniques en ce qui concerne la localisation de la maladie [145]. Par exemple, la probabilité des patients noirs tuberculeux de développer une localisation urogénitale était la moitié de celle des blancs non-hispaniques, mais la probabilité était le double pour la tuberculose miliaire. Les Indiens américains tuberculeux avaient un risque semblable à celui des blancs non-hispaniques pour la tuberculose ganglionnaire, mais ce risque était 11 fois supérieur pour la tuberculose péritonéale. Ces différences restent en grande partie inexplicables, mais suggèrent qu'il existe des facteurs sous-jacents génétiques ou environnementaux qui déterminent la localisation de la maladie.

Facteurs environnementaux

Abus de substances diverses

Tabagisme

Deux études menées en Angleterre se sont intéressées au rapport entre la cigarette et le risque de tuberculose [184, 185]. Ces études cas-témoins ont mis en évidence que les risques d'être atteint de tuberculose augmentent avec le nombre de cigarettes fumées (figure 62) [185].

Une étude à Shanghai a montré que l'incidence de la tuberculose était plus élevée parmi les fumeurs que parmi les non-fumeurs [186]. Ce résultat a été confirmé après

ajustement pour l'âge, le sexe, le type de travail, l'existence ou non de contacts passés avec des tuberculeux, et la surface du logement.

Abus d'alcool

Les cliniciens mettent souvent l'accent sur la relation entre consommation d'alcool et incidence de la tuberculose. Néanmoins, aucune preuve épidémiologique concluante n'a été apportée à cette relation causale. Des facteurs confondants environnementaux (au moins dans les pays industrialisés) contribuent à une augmentation de la transmission, et donc de l'infection par *M. tuberculosis*. Cependant, les mécanismes immunitaires affectés par l'alcool sont également ceux qui sont essentiels pour résister à la tuberculose-maladie ; il est donc fort possible qu'une consommation excessive d'alcool augmente réellement le risque de maladie.

Toxicomanie

Reichman et ses collègues ont postulé (2 ans avant la découverte du SIDA) que, suite à une infection, le risque de tuberculose-maladie était plus élevé parmi les usagers de drogues par injection que chez les non-usagers [188]. Leur raisonnement était basé sur le fait que la proportion de réactions positives à la tuberculine n'était pas tellement différente entre les participants au programme de sevrage sous

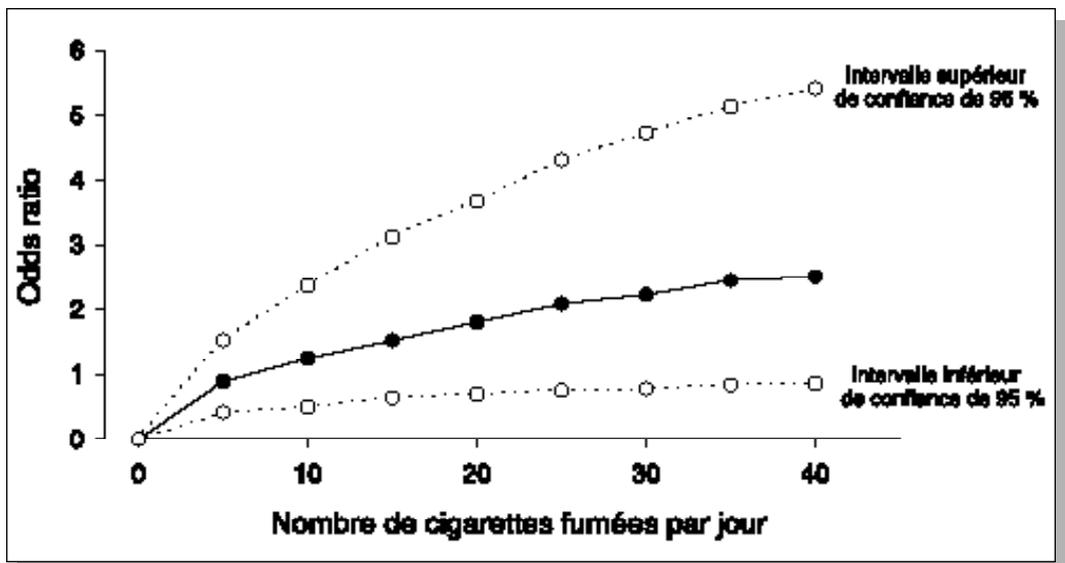


Figure 62. Risque relatif de tuberculose parmi les fumeurs hommes de 30 ans et plus, en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour, Grande-Bretagne. Figure reproduite avec l'autorisation du BMJ Publishing Group [185].

méthadone et la population générale, alors que l'incidence de la maladie était beaucoup plus élevée au sein des usagers de drogues.

Nutrition

Malnutrition

Il est communément admis que la malnutrition affecte défavorablement le système immunitaire. En Allemagne, la mortalité due à la tuberculose a augmenté rapidement durant la Première Guerre Mondiale, elle a ensuite décliné, puis augmenté à nouveau durant la période 1922-1923, période d'inflation monétaire accompagnée de graves pénuries alimentaires [189]. Ce second pic a été attribué à son association à la malnutrition.

Aux Pays-Bas, la mortalité due à la tuberculose a augmenté au début de la Seconde Guerre Mondiale, mais cette augmentation s'est accentuée lorsque l'embargo alimentaire de l'Allemagne a provoqué une chute brutale du nombre de calories disponibles [189].

La Suisse, épargnée par la Seconde Guerre Mondiale, a cependant dû instaurer un rationnement, et si l'augmentation de la mortalité due à la tuberculose y a été plus modeste qu'en Allemagne ou aux Pays-Bas, elle a tout de même été remarquée [189].

Régime alimentaire

Dans une étude, le régime alimentaire végétarien a été identifié comme facteur de risque de tuberculose [190]. Dans cette étude cas-témoins, on a constaté une tendance à la hausse du risque lorsque la consommation de viande ou de poisson diminue. La plus grande probabilité a été constatée parmi les lacto-végétariens. Dans ce contexte, il a été recommandé d'enrichir le régime alimentaire par la prise de vitamine D, ceci étant particulièrement important chez les personnes qui sont rarement exposées à la lumière du soleil [191].

En effet, le métabolite actif de la vitamine D, la hydroxy-vitamine D₃-1,25, promeut la maturation et l'activation des monocytes et macrophages humains, et son action inhibitrice sur la multiplication des bacilles virulents de la tuberculose dans les macrophages humains a été démontrée [192].

L'hypothèse a été émise que certaines des caractéristiques de la tuberculose parmi les immigrants en Grande-Bretagne (particulièrement la fréquence des tuberculoses non-respiratoires) pourraient être partiellement liées à une déficience en vitamine D [193]. Cependant, la présence d'un grand nombre d'effets confondants empêche toute conclusion définitive sur ce sujet.

Circonstances médicales particulières

Silicose

Le fait que la tuberculose est fréquente parmi les mineurs de fond et les patients atteints de silicose est connu depuis longtemps [194]. Paul a estimé que l'incidence de la tuberculose parmi les mineurs de fond atteints de silicose était 26 fois supérieure à celle des mineurs non touchés par la silicose [195]. Westerholm *et al.* ont publié les résultats d'une étude sur la tuberculose menée à partir du National Swedish Pneumoconiosis Register, montrant une probabilité de tuberculose parmi les patients atteints de silicose 30 fois plus élevée que parmi le groupe témoin non atteint de silicose [196]. Dans une étude de suivi à long terme sur des mineurs extracteurs d'or en Afrique du Sud, le risque relatif de tuberculose des hommes atteints de silicose était de 2,8 [197]. Seuls 55 % de ceux atteints de la forme la plus grave de silicose étaient encore non tuberculeux après 7 années de suivi, ce qui représente un risque moyen annuel de 6,3 % (figure 63) [197]. Une étude minutieuse sur les facteurs de risque parmi des mineurs extracteurs d'or en Afrique du Sud a également mis en évidence l'importance du type précis d'activité exercée par ces mineurs : le forage,

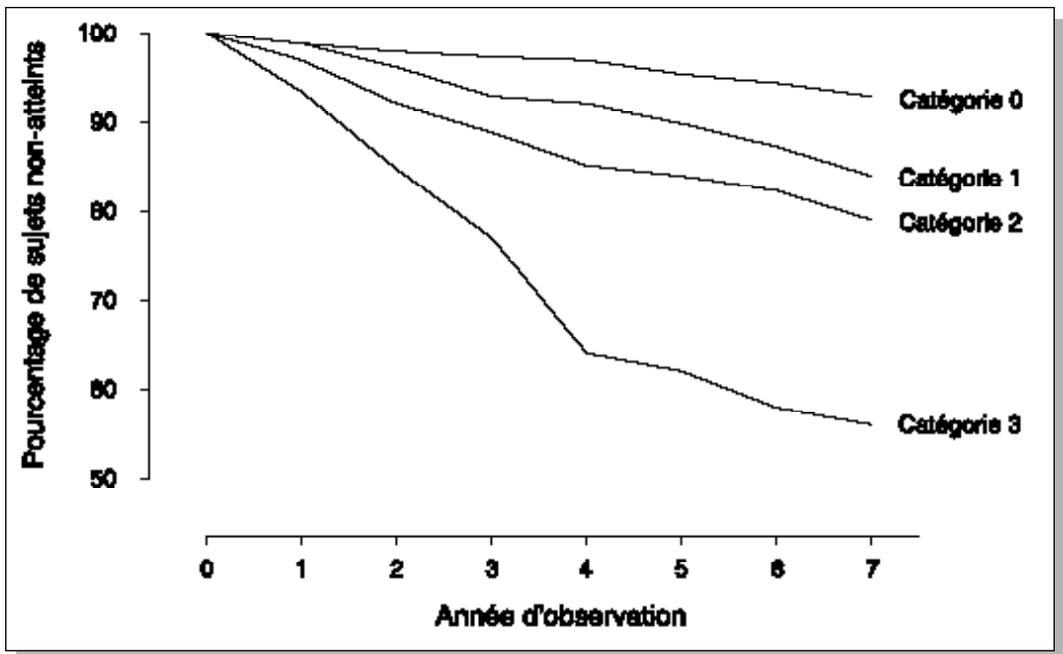


Figure 63. Pourcentage de sujets atteints de silicose et restant non-tuberculeux, parmi des mineurs extracteurs d'or d'Afrique du Sud, en fonction de la gravité de la silicose. Figure reproduite avec l'autorisation de l'American Thoracic Society/American Lung Association [197].

par exemple, était associé à un risque de tuberculose plus de deux fois supérieur à celui d'activités minières exercées dans un environnement moins poussiéreux.

Diabète

L'idée selon laquelle le diabète et la tuberculose sont associés est si ancienne et si banale qu'on a longtemps considéré comme allant de soi que cette association était plus qu'une coïncidence. Il n'existe pourtant que quelques enquêtes d'envergure permettant la détermination de l'incidence de la tuberculose parmi les diabétiques et sa comparaison avec des groupes témoins corrects. Dans une vaste enquête menée à Philadelphie, Etats-Unis, au milieu des années 1940, cette incidence chez les diabétiques a été évaluée à 8,4 %, à comparer aux 4,3 % parmi des employés non-diabétiques de l'industrie [199]. En Suède, Silwer et Oscarsson [200, 201] ont découvert une tuberculose pulmonaire chez 3,6 % de leurs patients diabétiques, à comparer avec 0,88 % au sein d'un groupe témoin représentant la population générale. Après ajustement pour l'âge et le sexe, le risque relatif a été estimé à 3,6 %. Opsahl *et al.* ont constaté que l'incidence de la tuberculose parmi les diabétiques était le triple de celle de la population générale [202]. On ne peut cependant pas exclure l'hypothèse d'une différence dans le risque d'infection entre diabétiques et non-diabétiques, car ces enquêtes souffrent d'un manque d'ajustement pour l'infection tuberculeuse. Néanmoins, les études majeures en la matière se basant sur la population, ce biais potentiel pourrait ne pas être assez grave pour invalider leurs résultats. De plus, on doit noter que le diabète est positivement corrélé à l'augmentation de l'indice de masse corporelle alors que le risque de tuberculose lui est négativement corrélé [162, 165, 203], ce qui peut mener à une sous-estimation du risque de tuberculose parmi les diabétiques, si un ajustement pour le poids n'est pas opéré.

Cancers

Il est connu que les lymphomes néoplasiques sont associés à une morbidité élevée de la tuberculose [204]. La tuberculose est fréquente parmi les patients atteints de cancer du poumon, et de lymphosarcome ainsi que de réticulosarcome [205]. Feld *et al.* ont enquêté sur la survenue de la tuberculose chez des patients atteints de cancers et ont constaté une fréquence étonnamment élevée de tuberculose, surtout chez les patients atteints d'un carcinome de la tête ou du cou [206]. Une incidence de 10 cas de tuberculose pour 1 366 patients (7 cas sur 1 000) atteints d'épithélioma spinocellulaire de la tête et du cou suggérerait un risque relatif de l'ordre de 16, si on le comparait avec l'incidence annuelle de 45 cas pour 100 000 dans la population générale d'âge similaire (de 45 à 65 ans). Les cas de tuberculose ont été notés dès

le diagnostic du cancer primaire, mais on ne connaît pas la durée du suivi de ces malades. Cependant, la tuberculose était beaucoup plus rare parmi les patients atteints d'autres types de cancers, ce qui conforte, au vu de la spécificité des effets constatés, l'idée que l'association observée n'est pas le résultat de biais dus aux études menées en milieu hospitalier.

Insuffisance rénale

Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale et les patients sous hémodialyse présentent régulièrement un risque accru de tuberculose [207-212]. L'incidence parmi de tels patients est estimée être 10 à 15 fois plus élevée que dans la population générale.

Rougeole

On a constaté que la rougeole diminue la réaction au test tuberculinique [213, 214]. Une opinion couramment partagée veut que la rougeole augmente le risque de tuberculose. Un examen critique des données disponibles suggère qu'il existe peu d'arguments permettant d'étayer cette hypothèse [215].

Gastrectomie

La gastrectomie a été associée à une morbidité élevée de la tuberculose [216]. Bien que de nombreuses études aient montré une incidence plus élevée de la maladie parmi les patients ayant subi une gastrectomie que dans la population générale, elles ont comme défaut majeur l'absence d'un groupe témoin valable. Thorn *et al.* ont en partie remédié à ce défaut dans une étude au cours de laquelle ils ont constaté une incidence de la tuberculose parmi des patients de sexe masculin ayant subi une gastrectomie, 5 fois plus élevée que chez les hommes du même âge de la même région [217]. Cependant le fait de savoir si la gastrectomie est en elle-même un facteur de risque ou si elle est seulement associée de manière secondaire à d'autres facteurs de risque, comme une déviation par rapport au poids idéal, reste incertain. Dans l'étude de Thorn *et al.*, par exemple, il a été noté que les patients ayant subi une gastrectomie et pesant moins que 85 % de leur poids idéal étaient 14 fois plus susceptibles de développer une tuberculose que ceux présentant un rapport poids/taille normal [217].

Pontage jéjuno-iléal

Les quelques données disponibles en la matière suggèrent qu'une opération de pontage jéjuno-iléal pour traiter l'obésité peut être un facteur de risque de tuberculose [218]. Bien qu'une prévalence et une incidence étonnamment élevées aient été rapportées parmi de tels patients [219, 220], le nombre total de cas reste minime.

Traitement aux corticostéroïdes

L'importance relative du traitement aux stéroïdes, en tant que facteur de risque de tuberculose, est une question controversée. Lurie a démontré au cours de plusieurs expériences que des doses massives de glucocorticoïdes réduisent la résistance à une infection d'épreuve par des bacilles de la tuberculose chez le lapin [221]. Dans une revue des données sur la tuberculose en tant que complication thérapeutique des corticostéroïdes, Horne conclut que le risque est minime [222]. Pareillement, Haanaes et Bergmann ont conclu, sur la base d'une vaste enquête sur les patients tuberculeux en Norvège, que le risque de réactivation de la maladie reste bas durant un traitement prolongé à 10 mg ou moins de corticostéroïdes par jour, ou si ceux-ci sont donnés à une dose élevée sur des périodes courtes [223]. Schatz *et al.* n'ont constaté aucun cas de tuberculose parmi des patients asthmatiques traités aux stéroïdes systémiques [224]. Smyllie et Connolly ont étudié de manière prospective 555 patients hospitalisés recevant des corticostéroïdes et les ont comparés à 499 patients qui n'en recevaient pas [225]. Après un suivi de 1,5 à 7 années, ils ont enregistré un seul cas de tuberculose parmi les patients sous corticostéroïdes et deux cas dans le groupe témoin. Cependant, à la lumière de résultats probants en laboratoire [221, 226] et de rapports sur des cas individuels tendant à prouver que des doses élevées de stéroïdes peuvent aggraver une tuberculose [227, 228], on considère généralement le traitement aux corticostéroïdes comme un facteur de risque exigeant une action préventive [229].

Grossesse

Le rôle de la grossesse sur le développement de la tuberculose a longtemps été débattu [230]. En étudiant cette question, Snider conclut qu'il n'existe aucune preuve solide d'une relation entre grossesse et tuberculose [230]. Cependant, certains éléments indiquent que le risque de passage à la tuberculose-maladie augmente en période post-partum [231]. Une étude a montré que sur 65 cas de tuberculose survenus entre un début de grossesse et 6 mois après l'accouchement, 37 cas sont apparus durant la période post-partum, suggérant que le risque de passage à la maladie durant cette dernière période est double de celui durant la grossesse.

Facteurs associés à l'agent étiologique

Effet de la dose infectante

Les études expérimentales de Ratcliffe et Palladino sur de petits mammifères montrent que pratiquement chaque bacille de la tuberculose inhalé en tant qu'organisme isolé, atteint les alvéoles pulmonaires et produit un tubercule [232]. En

conséquence, aucun effet-dose n'affecterait le risque de tuberculose, une fois que l'infection a eu lieu ; c'est-à-dire que la maladie ne dépendrait pas du nombre de bacilles de la tuberculose inhalés. Néanmoins, une étude menée par Grybowski *et al.* en Colombie Britannique et au Saskatchewan, Canada, semble montrer que le risque d'apparition de la maladie, une fois que l'infection a eu lieu, est plus important si l'infection provient d'un cas à frottis positifs que si elle provient d'un cas à frottis négatifs [30]. Cet effet est maintenu après ajustement pour le groupe ethnique et le sexe (figure 64) [32, 132]. Cependant, ces données doivent être interprétées avec précaution. Il semble en effet que dans cette étude le test tuberculinique était considéré positif si le diamètre de l'induration excédait 5 mm [233]. Or, à ce seuil, il est peu probable que la spécificité du test ait été de 100 %. Comme on s'attend à une prévalence de l'infection tuberculeuse plus élevée en cas de contacts étroits avec un tuberculeux qu'en cas de contacts occasionnels, la valeur prédictive d'une induration supérieure ou égale à 6 mm est plus basse dans le deuxième cas que dans le premier. Le risque de tuberculose parmi les cas ayant une réaction positive à la tuberculine devrait donc être plus bas en cas de contact occasionnel.

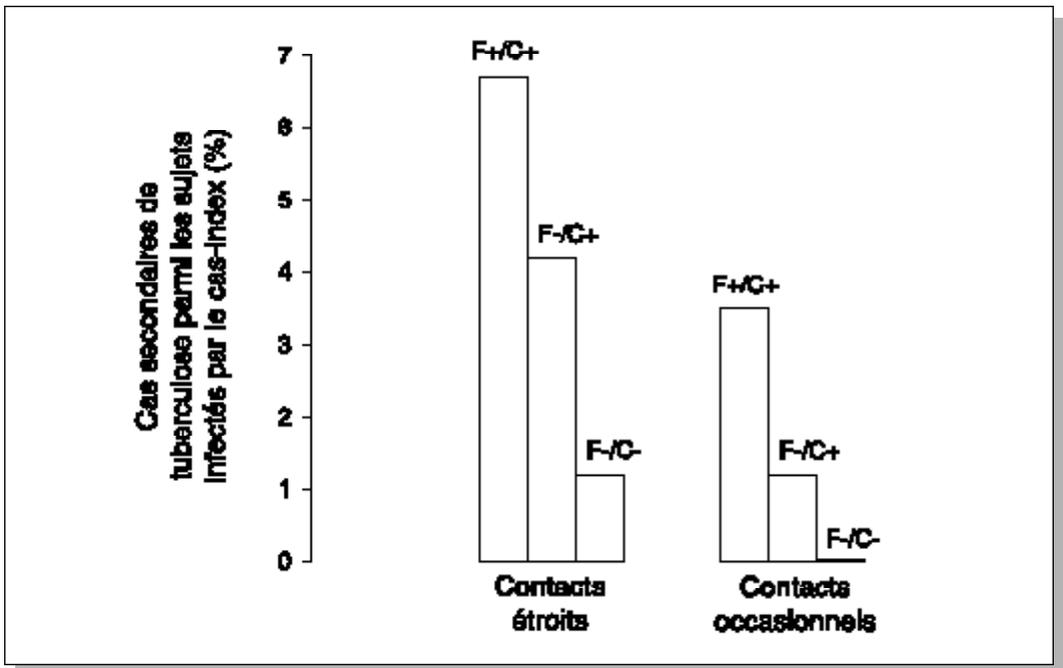


Figure 64. Cas secondaires de tuberculose bactériologiquement confirmée parmi les sujets-contacts infectés des cas-index, en fonction du type de contact et du statut bactériologique de ce cas index, Colombie britannique et Saskatchewan, Canada, 1966-1971; fr+ et fr- indiquent respectivement un frottis positif et négatif; cul+ et cul- indiquent respectivement une culture positive et négative. Résultats ajustés pour l'origine ethnique et le sexe, calculés à partir de [30] et publiés dans [132].

Cependant, les réactions croisées dues à des mycobactéries de l'environnement étant probablement d'importance minime en Colombie Britannique et au Saskatchewan – si on se réfère aux résultats de l'étude menée parmi les recrues de la marine américaine dans les états voisins (Washington, Idaho, Montana) [76] –, le problème de savoir si la non-spécificité du test peut expliquer entièrement les différences constatées n'est pas résolu.

Virulence de la souche

La virulence du bacille de la tuberculose diffère selon la souche comme les expériences pratiquées sur les animaux l'ont montré [234-239]. Des faits plus probants récemment observés indiquent que les souches les plus virulentes dans les modèles animaux le sont également pour les humains [240], et il semble que certaines souches virulentes présentent une propension particulière à provoquer la méningite tuberculeuse [241].

Chez le cobaye, des organismes à catalase négative hautement résistants à l'isoniazide se sont révélés de faible virulence [242]. Cependant, dans le cadre d'une expérience récente sur des souris, des souches de bacilles résistants aux médicaments ont montré toute une gamme de virulence [239]. Chez la souris, l'effet d'une injection intraveineuse de souches de *M. tuberculosis* résistants à l'isoniazide dont le gène codant pour la protéine catalase-péroxydase (*katG*) avait été effacé, a été comparé à une infection par des bacilles de la tuberculose dont le gène *katG* avait été restitué ; on a constaté que le gène *katG* restaurait l'activité de catalase-péroxydase et augmentait la persistance du bacille dans les tissus [243]. Ces résultats indiquent que le gène *katG* contribue à la capacité de *M. tuberculosis* de croître et de survivre dans les tissus de l'hôte. La perte du gène *katG* dans une autre expérience chez le cobaye a entraîné une perte de virulence d'une souche de *M. bovis* ; la réintégration d'un gène *katG* fonctionnel a restauré ensuite la totalité de la virulence de cette souche [244].

Dans la ville de New-York, Etats-Unis, la mise en place de mesures de lutte efficaces a entraîné une diminution de 19 % des cas de tuberculose de 1991-1992 à 1993-1994 [245]. Cependant, durant la même période, le nombre de cas multirésistants (résistants à l'isoniazide et à la rifampicine) a chuté de 44 % ; cette disparité s'est poursuivie en 1994 [246]. Cela était inattendu, puisqu'on pouvait penser que les mutants multirésistants jouiraient d'un avantage sélectif en matière de transmission (en raison d'une transmission prolongée due à l'échec du traitement) et provoqueraient donc proportionnellement davantage de cas secondaires de maladie. Les patients présentant des souches multirésistantes aux médicaments restent, en

moyenne, plus longtemps contagieux que les patients qui ont un bacille entièrement sensible puisque la chimiothérapie est certainement moins efficace pour réduire rapidement la transmissibilité.

Des expériences sur les animaux semblent confirmer que certaines mutations génétiques rendant les bacilles de la tuberculose résistants à l'isoniazide, réduisent également la virulence de ces derniers. Cependant, différentes mutations pouvant, indépendamment les unes des autres, provoquer une résistance à l'isoniazide [247], on ne peut pas en conclure que toutes les souches résistantes à l'isoniazide sont moins virulentes que les souches pleinement sensibles.

Infection par M. bovis

Comme le montre la figure 11, le rapport entre l'infection tuberculeuse chez les humains et la prévalence de la tuberculose dans les troupeaux de bétail est étroit. Cependant, le nombre de cas de tuberculose-maladie pour 1 000 réactions tuberculiques positives chez l'homme décroît avec l'augmentation de la fréquence des troupeaux infectés (figure 65) [50]. Ce fait indique que le risque de maladie, l'infection par *M. bovis* ayant eu lieu, est considérablement plus faible que celui consécutif à une infection par *M. tuberculosis*. A partir d'un modèle mathématique, Magnus [50] a évalué les différences de fréquence d'apparition de la maladie consécutivement à une infection par une souche bovine ou par une souche humaine (figure 66). Le risque de maladie consécutif à une infection par *M. tuberculosis* est de 7 à 12 fois plus élevé que celui consécutif à une infection par *M. bovis*. Ces données démontrent donc que la tuberculose bovine est un facteur puissant de prévalence de l'infection, mais qu'elle a beaucoup moins d'impact sur la morbidité consécutive à l'infection qu'une infection par *M. tuberculosis* (ce qui prouve que Koch n'avait pas entièrement tort de juger que *M. bovis* avait moins d'importance pour les humains que *M. tuberculosis*).

Réinfection

Une des premières études comparant sujets vaccinés par le BCG et sujets non vaccinés a été menée en Norvège en 1927 [248]. Dans le cadre de cette étude, on a constaté que les élèves infirmières, ayant au départ une réaction positive à la tuberculine présentaient un risque bien moins élevé de développer la tuberculose que celles qui avaient initialement une réaction négative à la tuberculine. Sur la base de ces constatations on pourrait conclure qu'une infection préexistante fournit une certaine protection contre une réinfection en comparaison avec le risque suivant l'acquisition de la première infection. Ceci n'est cependant pas nécessairement le cas, les personnes arrivant déjà infectées depuis un temps inconnu étant précisément

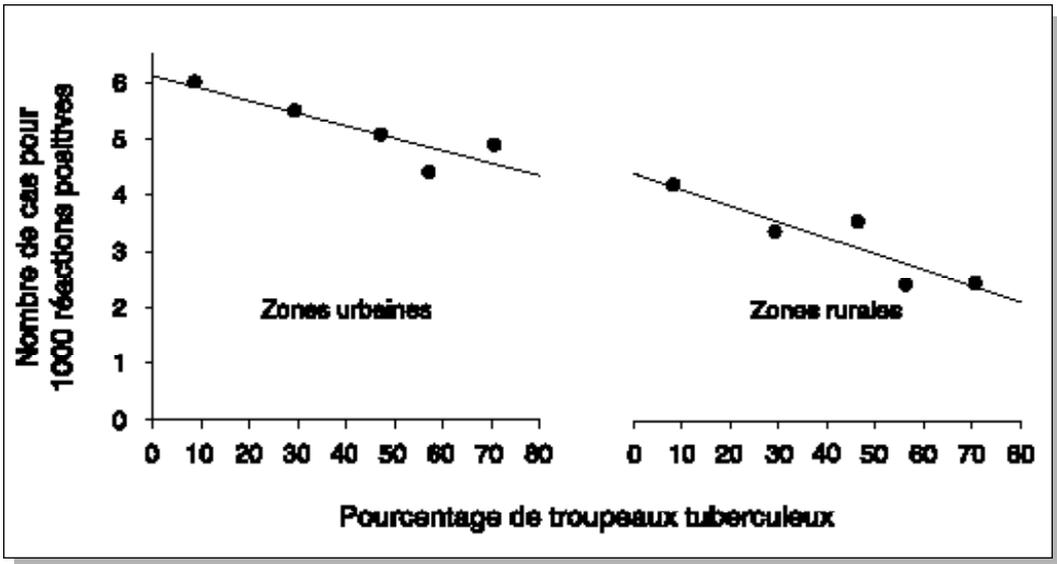


Figure 65. Corrélation entre la fréquence des troupeaux tuberculeux et le risque de tuberculose-maladie parmi les humains ayant une réaction tuberculinique positive, Danemark. Figure reproduite avec l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé [50].

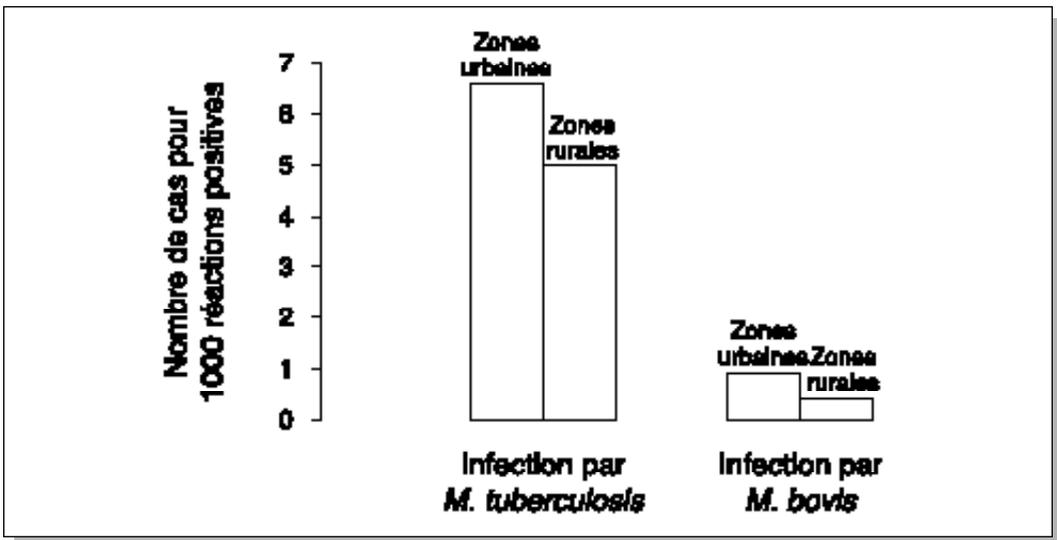


Figure 66. Taux estimés de morbidité pour les sujets de 20 à 39 ans ayant une réaction tuberculinique positive due soit principalement à une infection humaine, soit exclusivement à une infection bovine [50].

celles qui ont échappé à la maladie, probablement en raison d'un meilleur système immunitaire. Si une infection se produit, les sujets préalablement infectés jouiront, en moyenne, de meilleurs mécanismes de défense que ceux qui n'avaient jamais été infectés. Les infirmières initialement non-infectées puis vaccinées ont présenté un risque de tuberculose aussi faible durant la période de suivi que celles déjà infectées au départ, et un risque comparativement beaucoup plus faible que les élèves non-infectées et non vaccinées ; on peut en conclure qu'une infection préexistante fournit réellement une certaine protection contre la réinfection. Cette conclusion est étayée par le raisonnement immunologique qui veut que le système immunitaire cellulaire d'une personne déjà infectée est plus rapidement préparé à répondre à une multiplication et à une dissémination bacillaires qu'un système immunologiquement non préparé.

Néanmoins, il existe une foule d'anecdotes prouvant que cette protection contre la réinfection est incomplète. On a pu noter l'apparition d'une maladie, due à une réinfection, chez des patients préalablement guéris d'une tuberculose à souche sensible. Certains de ces patients guéris ont vu se développer une nouvelle maladie avec une souche résistante [249-253], ou avec une souche ayant un type de phage différent, ou ayant un profil différent de RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) [255-257]. Vynnycky et ses collègues ont évalué la protection apportée par une primo-infection contre une réinfection, par modélisation mathématique [258]. Exploitant les données tirées des déclarations de cas en Angleterre et au Pays de Galles, et prenant en considération l'âge des sujets dans leurs analyses, ils suggèrent que, pour les adultes, la protection fournie par une infection préexistante contre la réinfection est approximativement de 40 %. La relative faiblesse de ce taux de protection (comparé à des taux de protection plus élevés observés dans certains essais cliniques sur le BCG) peut être attribuée au fait que les bacilles de la tuberculose sont entièrement éliminés par l'hôte, dans une proportion considérable de cas [259]. Si la durée entre l'élimination totale des bacilles de la tuberculose acquis lors de la première infection et le moment de l'acquisition de la seconde infection augmente, la mémoire immunologique peut décliner de manière similaire à celle observée lors des évaluations de l'efficacité à long terme du BCG, où l'effet protecteur de ce dernier décroît avec le temps.

Epidémiologie descriptive : morbidité

L'incidence de la tuberculose maladie varie considérablement selon les populations et les groupes humains. La plupart des différences observées peuvent probablement être attribuées à des différences en matière de prévalence sous-jacente de l'infection par *M. tuberculosis*. Néanmoins, certaines peuvent également être

attribuées à des différences en matière de risque de développer la maladie, une fois que l'infection a eu lieu. Très souvent, cependant, les raisons à la base d'un accroissement de l'incidence sont difficiles à cerner. Une épidémiologie descriptive précise peut néanmoins être précieuse pour identifier les groupes de populations qui nécessitent une attention particulière afin de concentrer sur eux les faibles ressources dont on dispose, quelles que soient les raisons étiologiques de l'augmentation de l'incidence.

Tendances séculaires dans les pays industrialisés

Au cours du XX^e siècle, la tuberculose a rapidement décliné dans les pays industrialisés. Aux Etats-Unis, un système de rapport standardisé a été introduit en 1953, et depuis lors, la tuberculose a régulièrement reculé, à peu d'exceptions près, jusqu'en 1985 (figure 67) [260-263]. En 1980 un afflux important de réfugiés indochinois a stoppé seulement temporairement ce déclin constant de la morbidité de la tuberculose [264]. Cependant, en 1985, le déclin annuel d'un taux moyen de 5,7 % n'a pas été constaté [265], puis la tendance s'est inversée à partir de 1986 [266].

Après avoir atteint un plancher en 1985, le nombre des cas déclarés de tuberculose a augmenté jusqu'en 1992, puis a de nouveau diminué [263, 267]. Ceci a été,

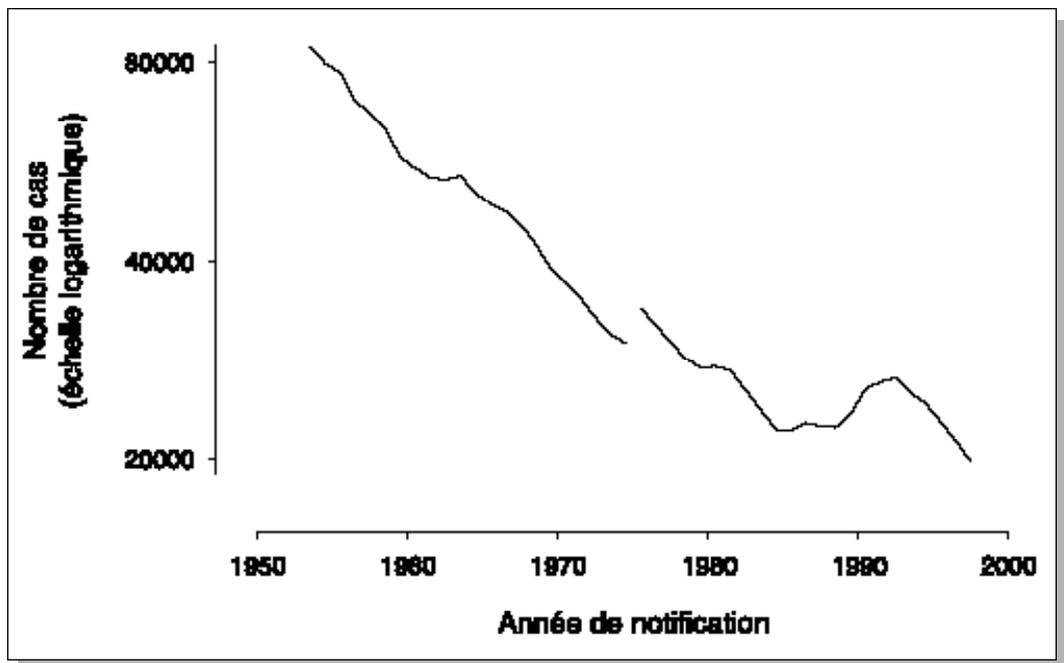


Figure 67. Nombre de cas de tuberculose déclarés aux Etats-Unis, 1953-1997 [260-263].

en partie, attribué à la dissémination du VIH, à l'augmentation du nombre des sans-abri, à celle de la toxicomanie et à l'immigration en provenance de pays où la tuberculose est fréquente ; la détérioration des conditions de vie des pauvres et de leur possibilité d'accès aux soins a également été avancée comme facteur contribuant à l'augmentation observée du nombre de cas [268, 269]. Cette augmentation a été particulièrement évidente dans la ville de New-York, où la maladie a atteint son niveau le plus bas en 1978 avant de commencer à augmenter de manière constante [269]. L'épidémie de VIH ne peut expliquer à elle seule cette augmentation, car celle-ci a débuté un certain temps avant que le VIH ait pu avoir un impact notable.

On peut noter, cependant, que le seul facteur qui ait changé de manière favorable, depuis que le nombre de cas de tuberculose a commencé de nouveau à baisser aux Etats-Unis après 1992, est la disponibilité de ressources adéquates pour lutter contre cette maladie. Ceci semble montrer clairement que la résurgence de la tuberculose, bien qu'aggravée par l'épidémie de VIH, les sans-abri, la toxicomanie, l'immigration, et autres facteurs, était en fait attribuable uniquement au manque de moyens pour gérer ces problèmes pendant les années 1980.

De manière similaire à ce qui s'est passé aux Etats-Unis, le nombre total de cas de tuberculose enregistrés dans 14 pays européens a régulièrement baissé de 1974 jusqu'en 1991, avec un taux annuel moyen de déclin de 5,4 % (figure 68) [270]. Dans la presque totalité des 14 pays considérés dans cette étude, la tuberculose a diminué durant la période d'observation (figure 69). Cependant, le taux de cette diminution diffère selon les pays. En général la tuberculose a décliné plus rapidement dans les pays ayant un taux d'incidence initialement élevé que dans les pays où ce taux était plus faible. La figure 69 montre également une certaine irrégularité dans la déclaration des cas, surtout dans deux pays, ce qui met en lumière une nécessaire prudence dans l'interprétation de ces données. Alors que l'éventail des taux de déclaration était très large entre les pays au début de la période d'observation (de 7,8 à 76,3 pour 100 000 habitants en 1974, soit une différence du simple au décuple), il s'est considérablement réduit ensuite (de 6,6 à 19,7 pour 100 000 habitants en 1990, soit une différence du simple au triple). Dans un certain nombre de ces pays européens, le taux de déclaration des cas de tuberculose n'a pas sensiblement diminué ces dernières années, et dans plusieurs autres, une augmentation a même pu être observée.

Häro, dans une analyse exhaustive des données sur la tuberculose en Finlande, jette quelque lumière sur le développement de la tuberculose dans le temps [9, 271]. Un indicateur dans le progrès de la lutte contre l'épidémie de tuberculose est le changement de structure des âges des personnes malades. Häro a calculé l'âge médian

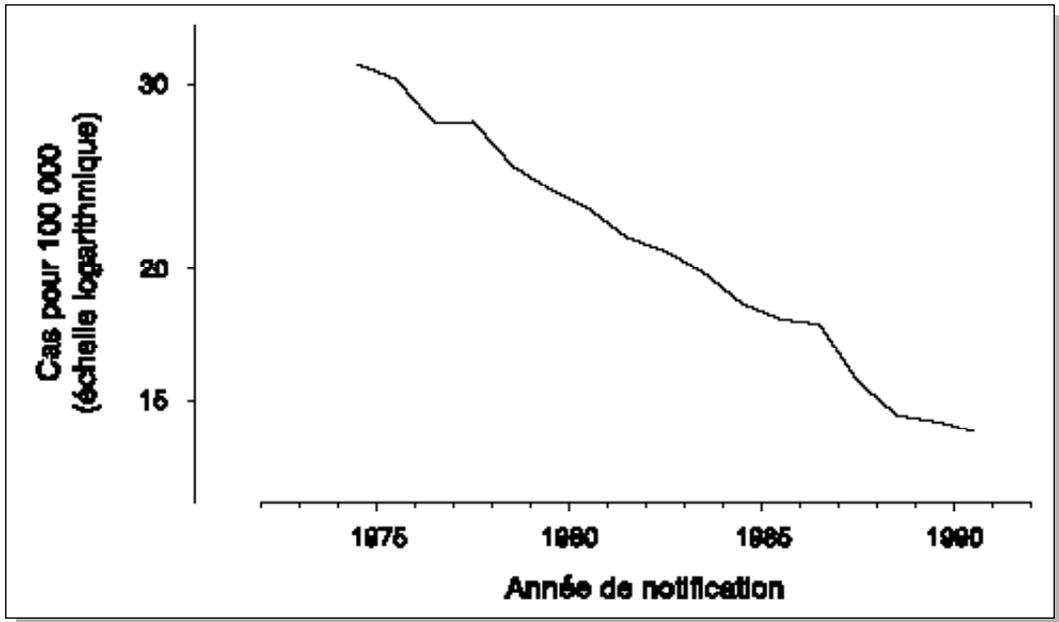


Figure 68. Tendence évolutive des taux de tuberculose déclarés dans 14 pays d'Europe occidentale pour 100 000 habitants, 1974-1991. Figure reproduite avec l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé [270].

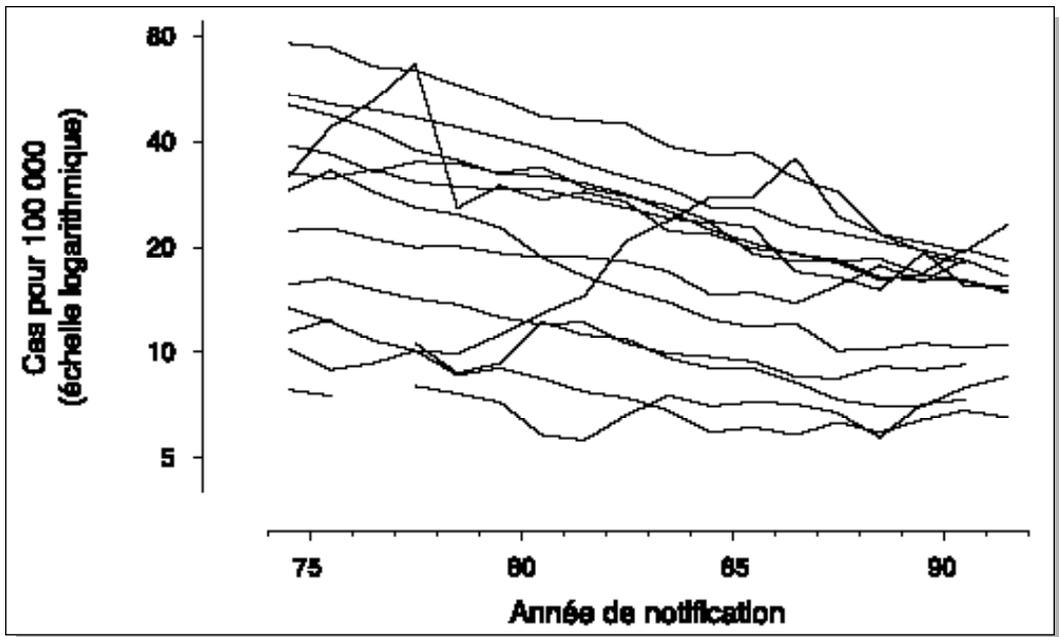


Figure 69. Tendence évolutive des taux de cas déclarés de tuberculose dans 14 pays d'Europe occidentale, 1974-1991 [270].

des cas de tuberculose dans le temps, après ajustement pour l'âge (figure 3) [9, 271]. Jusqu'en 1975, les patients de sexe féminin sont plus jeunes que ceux de sexe masculin, mais ensuite l'âge médian est plus bas parmi les hommes que parmi les femmes. Une évolution de l'âge moyen, ou peut-être mieux de l'âge médian des patients, vers un âge plus élevé indique une diminution du problème pour la société concernée [272]. Elle montre en effet que la transmission des bacilles de la tuberculose est en recul et qu'une proportion croissante des cas émane du réservoir des personnes infectées de nombreuses années auparavant. Cette évolution implique que des cohortes de moins en moins infectées remplacent successivement des cohortes nées à une époque où le risque d'infection était beaucoup plus élevé.

Les enquêtes transversales sont utiles, mais tendent à dissimuler l'épidémiologie sous-jacente des cohortes successives. En 1930, Andvord proposa d'étudier la tuberculose au sein de chaque génération, c'est-à-dire le développement de la maladie au sein de cohortes d'année de naissance [273-275]. Cependant, c'est une publication de Frost [276] qui a porté l'analyse par cohortes d'année de naissance à l'attention des épidémiologistes [277].

Les systèmes ordinaires d'enregistrement des cas de tuberculose fournissent des chiffres de morbidité en fonction de l'âge des sujets atteints pour l'année de déclaration de ces cas (enregistrement transversal). Les cas survenant dans différentes classes d'âge peuvent également être considérés comme des cas apparus parmi des sujets nés dans des années différentes (c'est-à-dire appartenant à des cohortes d'année de naissance différentes). Si des séries d'enquêtes transversales coïncident avec des classes d'âge, c'est-à-dire si les résultats d'enquêtes transversales sont disponibles, par exemple, par tranches de 10 ans, et que pour chaque enquête l'âge des sujets est répertorié par tranches de 10 ans, la morbidité déclarée peut être analysée au sein de chaque cohorte de naissance.

Par exemple, supposons que l'on soit en possession des résultats d'enquêtes menées en 1975, 1985 et 1995, et que les personnes malades durant les années en question soient groupées en classes d'âge moyen de 5 ans (de 0 à 9 ans), 15 ans (de 10 à 19), 25 ans, etc. ; dans cet exemple, les personnes d'un âge moyen de 25 ans en 1995 appartiennent à la cohorte d'année de naissance 1970. Dans l'enquête de 1985, la cohorte d'année de naissance 1970 avait 15 ans, et dans l'enquête de 1975 elle avait 5 ans. Ce type d'analyse fournit non seulement des informations sur les effets de l'âge, mais également sur les effets en fonction des cohortes d'année de naissance : cela permet donc l'examen de la morbidité (dans l'exemple en question, mais il pourrait tout aussi bien s'agir d'infection ou de mortalité) au sein des cohortes d'années de naissance successives.

Si des informations suffisamment détaillées sont disponibles, une troisième composante peut aussi être analysée : celle de l'impact de certaines périodes déterminées, comme les guerres, qui peuvent entraîner un risque particulièrement élevé de morbidité.

Häro a analysé la morbidité de la tuberculose respiratoire de manière transversale et par cohortes d'année de naissance [9, 271]. Dans ses observations transversales, les taux de déclaration en fonction de l'âge augmentent, surtout durant les dernières années, culminant parmi les classes d'âges les plus élevées, comme le montre la courbe des sujets de sexe masculin, figure 70. Les taux de déclaration en fonction de l'âge et les années de déclaration pouvant être synchronisés (par tranches de 5 ans), il lui a été possible d'analyser également les taux de déclaration en fonction de l'âge au sein de cohortes d'année de naissance (figure 71). Dans chaque cohorte successive, la tuberculose respiratoire atteint un maximum parmi les jeunes adultes. Ce phénomène peut être constaté lorsque la tuberculose est en déclin : le sommet observé transversalement parmi les personnes âgées est un simple vestige d'une morbidité beaucoup plus élevée vécue par ces cohortes lorsqu'elles étaient jeunes. Un phénomène similaire a pu être observé dans la partie nord de l'Etat de New-York, Etats-Unis (figure 72) [278].

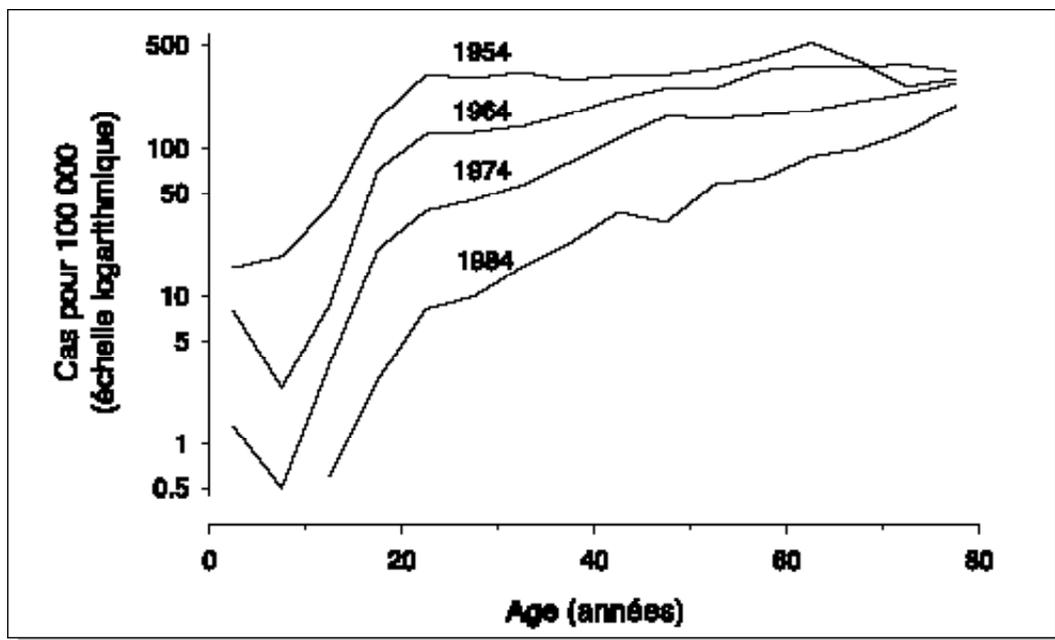


Figure 70. Taux pour 100 000 habitants des cas déclarés de tuberculose en fonction de l'âge parmi les sujets de sexe masculin, Finlande, observations transversales de 1954 à 1984 [271].

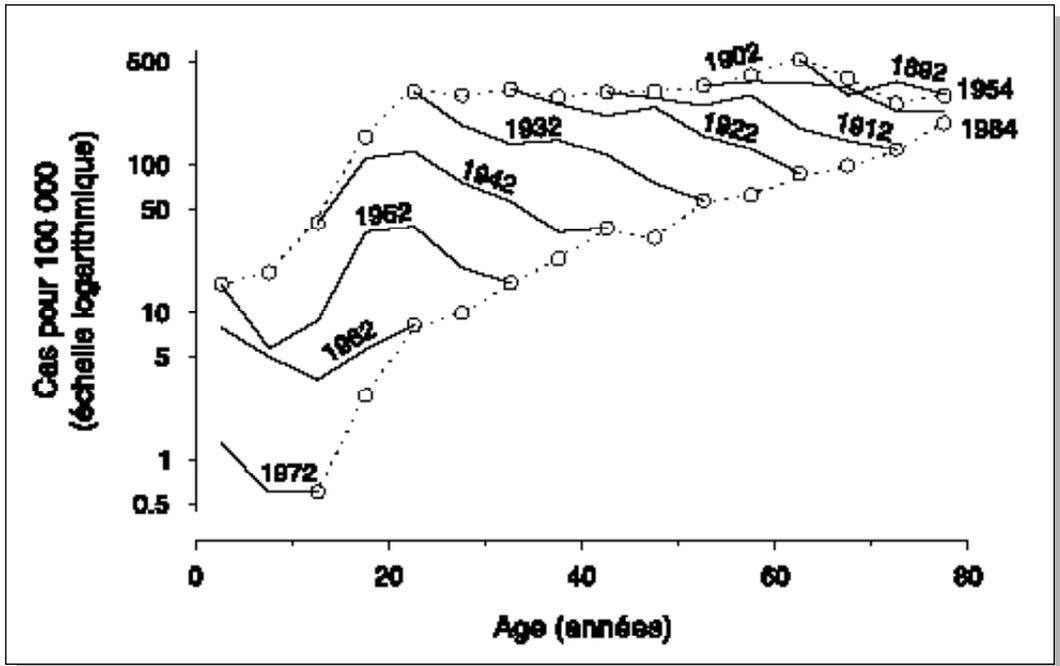


Figure 71. Taux pour 100 000 habitants des cas déclarés de tuberculose en fonction de l'âge parmi les sujets de sexe masculin, Finlande, observations transversales (lignes en pointillé avec petits cercles) de 1954 à 1984, et analyse par cohortes d'année de naissance (lignes continues) cohortes nées de 1892 à 1972 [271].

Différences géographiques dans la fréquence de la maladie

Toute comparaison internationale de l'incidence de la tuberculose pose de grands problèmes en raison de différences dans la définition des cas [279, 280], dans les critères de déclaration [281] et dans la fiabilité de la notification [282]. Un indicateur permettant de comparer les différences relatives dans l'ampleur du problème peut être obtenu dans les pays à immigration massive, tels le Canada et les Etats-Unis. La notification des cas de tuberculose dans ces pays respectant une définition uniforme des cas, les taux de déclaration parmi les différents groupes en provenance de différentes parties du monde peuvent être comparés. Enarson a examiné les taux de déclaration parmi plusieurs groupes de population au Canada et constaté de grosses différences entre les patients nés au Canada et les patients immigrés (figure 73) [283]. Le ratio de risque entre le groupe le moins touché (immigrés du Benelux) et le plus touché (immigrés des Philippines) était de 1 à 30. McKenna a obtenu des résultats similaires pour les Etats-Unis, montrant une distribution inégale très analogue des taux de déclaration des cas de tuberculose selon le pays d'origine (figure 74) [284].

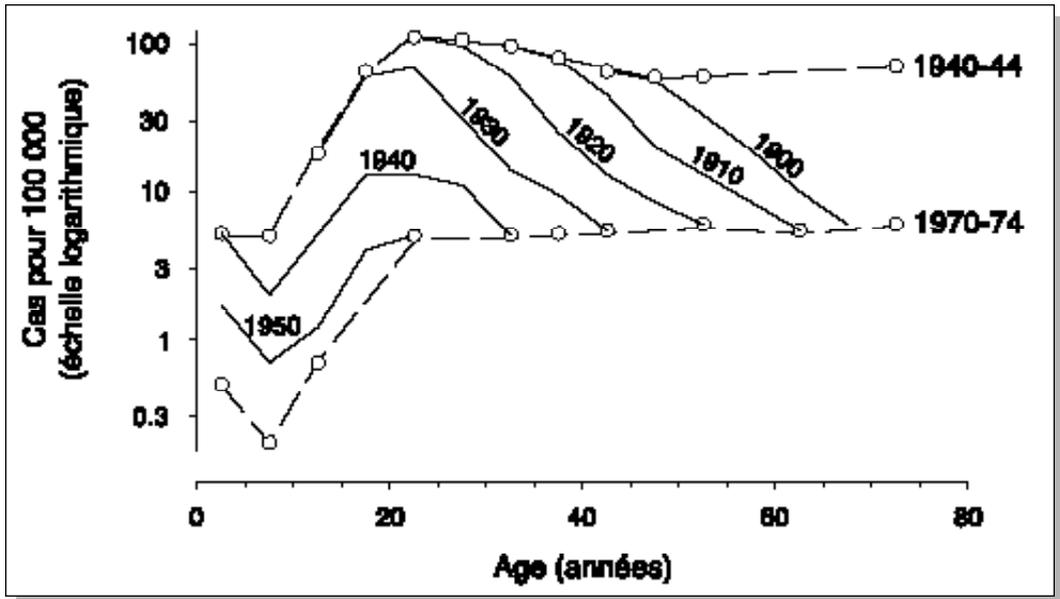


Figure 72. Cas déclarés de tuberculose (taux pour 100 000) en fonction de l'âge parmi les sujets de sexe féminin du nord de l'Etat de New-York, Etats-Unis. Observation transversale (lignes en pointillé avec petits cercles) en 1940-1944 et 1970-1974, et analyse par cohortes d'année de naissance (lignes continues), cohortes nées de 1900 à 1950. Figure reproduite avec l'autorisation de l'American Journal of Epidemiology [278].

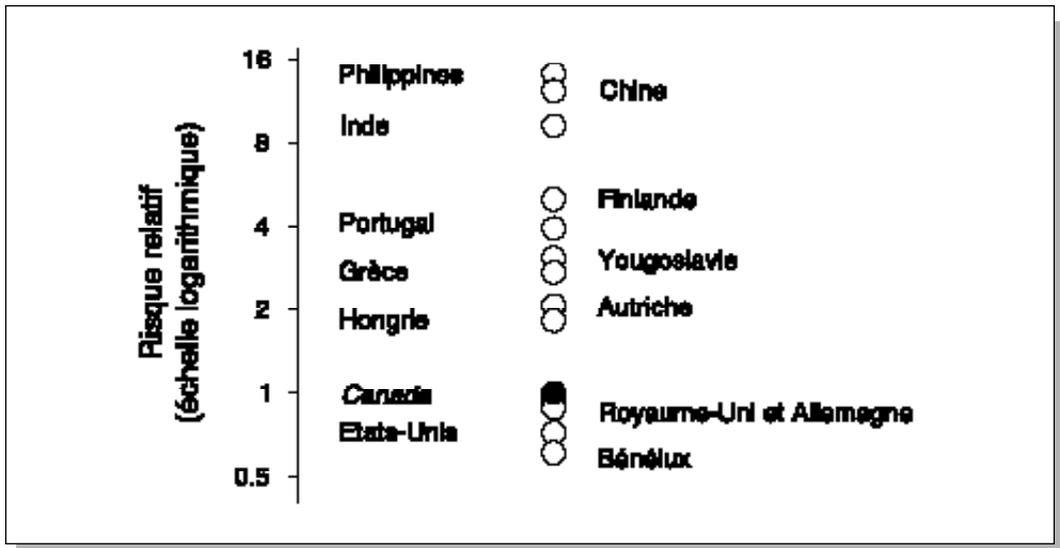


Figure 73. Risque relatif de tuberculose (d'après les taux de déclaration) entre les patients tuberculeux nés à l'étranger, et ceux nés au Canada [283].

En dépit d'énormes difficultés, Murray *et al.* [285], Sudre *et al.* [286, 287], Raviglione *et al.* [288], et Dolin *et al.* [289, 290] se sont tous efforcés d'estimer l'incidence attendue de la tuberculose dans le monde. Compte tenu de la piètre qualité des données de déclaration des cas de tuberculose, ce genre d'estimation n'est pas facile à opérer. Les estimations détaillées disponibles de Dolin *et al.* sont présentées (figure 75) [289]. Elles indiquent que le plus grand nombre annuel de cas émane de l'Asie du Sud-Est, comptant pour presque la moitié du total des cas dans le monde. On estime cependant que le taux d'incidence le plus élevé provient d'Afrique, et que le taux le plus bas est observé dans les pays industrialisés, avec une différence de 1 à 10 entre les extrêmes.

Les estimations effectuées par Sudre [286, 287] et Dolin [289, 290] suggèrent une incidence annuelle approximative de 7,5 à 8 millions de nouveaux cas de tuberculose au début des années 1990 dans le monde.

Différences de fréquence de la maladie dans la communauté

Age

Les différences les plus évidentes, en matière de fréquence de la maladie dans la communauté, sont observées en comparant les diverses classes d'âge. En outre, l'incidence de la tuberculose en fonction de l'âge varie amplement dans le temps à l'intérieur d'un même pays et entre les pays. Comme on l'a déjà montré, l'âge médian des patients tuberculeux s'est élevé dans les pays où le risque d'infection a décliné

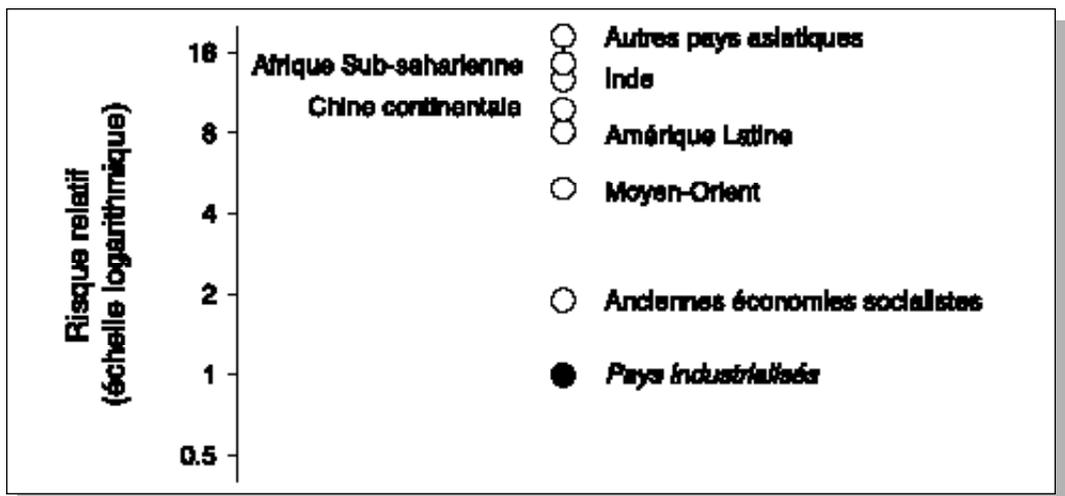


Figure 74. Risque relatif ajusté de tuberculose parmi les malades nés à l'étranger, la référence étant les patients tuberculeux nés dans les pays industrialisés [284].

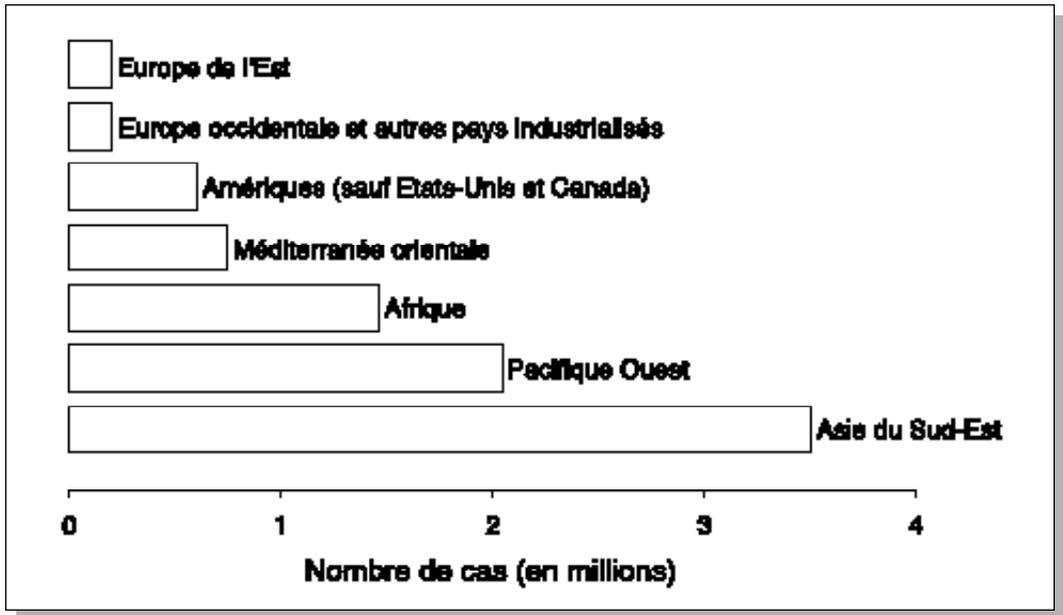


Figure 75. Incidence estimée de la tuberculose dans le monde en 1995 [289].

rapidement et ou, par conséquent, les parties infectées de la population concernaient des sujets de plus en plus âgés [271]. L'exemple de Bjartveit, en Norvège, comparant les taux de déclaration des cas de tuberculose contagieuse en fonction de l'âge chez les sujets de sexe féminin, montre très clairement que le risque élevé chez les jeunes adultes en 1946 a disparu en 1972 (figure 76) [291]. En 1972, les taux de déclaration de la tuberculose sont très bas, comparés à ceux de 1946, et les taux les plus élevés se trouvent dans les classes les plus âgées de la population.

Par contre, dans de nombreux pays à faibles revenus, les taux de déclaration culminent encore chez les jeunes adultes, comme le montre l'exemple du Sénégal (figure 77) [292].

Sexe

Dans virtuellement tous les pays, les taux de déclaration parmi les sujets de sexe masculin sont plus élevés que parmi les sujets de sexe féminin [293]. La déclaration de la maladie est le résultat d'étapes multiples dans un processus où interviennent les composantes suivantes: prévalence de l'infection, risque de développer la maladie lorsque l'infection a eu lieu, accès du patient au diagnostic, et rigueur de la déclaration au sein du système de santé. Il a été démontré plus haut (figures 29 à 31) que la prévalence de l'infection en fonction de l'âge chez les adultes est souvent plus

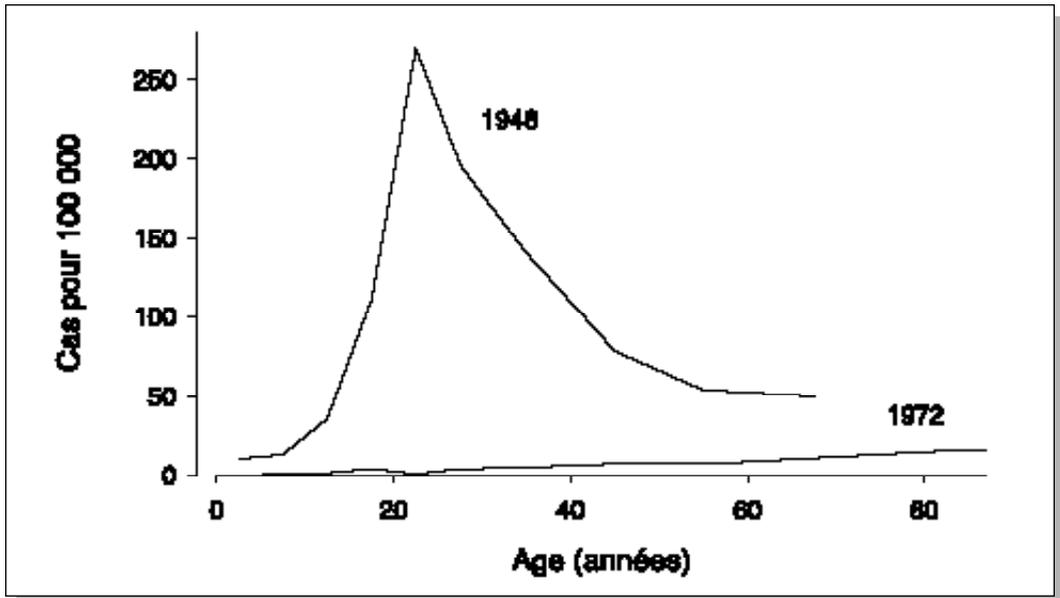


Figure 76. Cas déclarés de tuberculose contagieuse (taux pour 100 000) en fonction de l'âge parmi les sujets de sexe féminin, Norvège, 1946 et 1972. Figure reproduite avec l'autorisation de European Society Journals Ltd. [291].

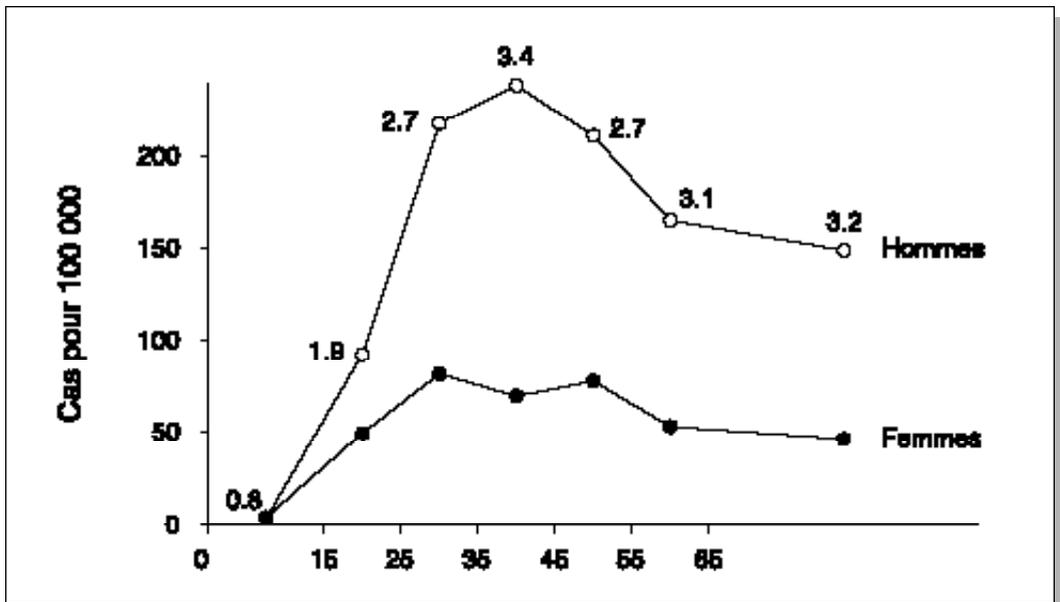


Figure 77. Cas déclarés de tuberculose à frottis positifs (taux pour 100 000) en fonction de l'âge et du sexe au Sénégal, 1997. Les nombres figurant au-dessus des taux de notification pour les sujets de sexe masculin indiquent le risque relatif comparé à celui des femmes [292].

élevée parmi les hommes que parmi les femmes, mais à des degrés différents selon diverses situations. Le risque de passage de l'infection à la maladie diffère également selon le sexe et l'âge. L'observation des différences est, de plus, compliquée par les questions touchant au rôle social des sujets de chaque sexe, c'est-à-dire par un accès inégal aux services de diagnostic lié au genre, ce qui rend difficile la détermination des différences épidémiologiques sous-jacentes. Il est plus aisé de déterminer les composantes épidémiologiques dans les pays où les sujets des 2 sexes sont supposés avoir un accès égal aux soins. C'est pourquoi le rapport de 2 à 1 des taux d'incidence de la tuberculose observé entre les sujets masculins et féminins dans de nombreux pays industrialisés, comme les Etats-Unis [294], ne semble pouvoir être expliqué que par une prévalence de l'infection généralement plus élevée parmi les sujets de sexe masculin [295].

Le ratio hommes/femmes peut également varier dans le temps, en raison des changements dans la structure des âges des malades, et peut être différent au sein de sous-populations dans un même pays. Ce fait est illustré par les observations effectuées au Danemark [102]. A Copenhague, les taux d'incidence étaient constamment plus élevés chez les hommes du début des années 1920 jusqu'à la fin des années 1960, tandis que dans le reste du Danemark ce rapport s'est inversé dans le temps (figures 78 et 79). Hors de Copenhague en effet, les taux étaient régulièrement plus bas chez les hommes que chez les femmes jusqu'au milieu des années 1940. C'est seulement au cours de la période suivante que le risque est devenu similaire entre les sexes, et est même plus important pour les hommes vers la fin de la période observée. On peut concevoir que ce phénomène soit attribuable à la combinaison d'une prévalence de l'infection tuberculeuse similaire (mais légèrement inférieure) parmi les sujets de sexe féminin (figure 29), et d'un risque plus élevé de passage à la maladie parmi les jeunes femmes au début du siècle. La situation épidémiologique s'améliorant, l'âge des patients tuberculeux a augmenté pour atteindre celui où le risque de passage de l'infection à la maladie s'est inversé entre les sexes et est devenu plus élevé pour les hommes que pour les femmes.

Statut socio-économique

La pauvreté a toujours été fortement associée à l'incidence de la tuberculose [296, 297]. Bien que les analyses se basent sur des études à caractère écologique prenant les classes de recensement [296] ou les codes postaux [297] pour unités d'analyse, les différences constatées sont d'une telle amplitude que la force de l'association pauvreté/tuberculose rend crédible une relation causale. Une étude menée dans le nord de l'état de New-York, Etats-Unis, illustre les constatations similaires retrouvées dans diverses enquêtes (figure 80) [278]. Ce phénomène est, au

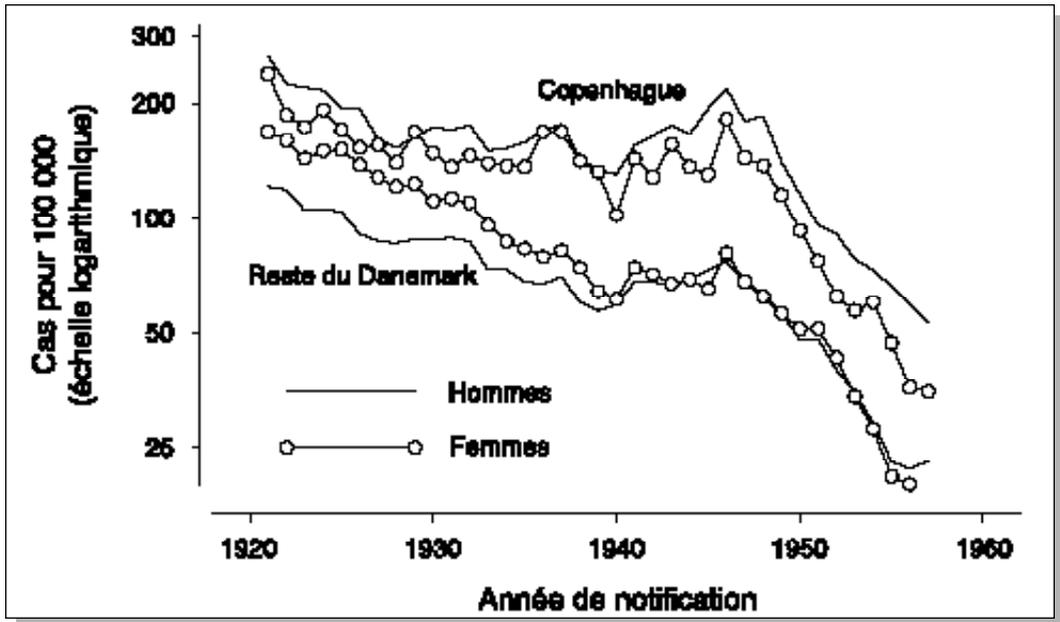


Figure 78. Taux d'incidence de la tuberculose pulmonaire au Danemark, à Copenhague et dans le reste du pays, en fonction du sexe, 1921-1957. Figure reproduite avec l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé [102].

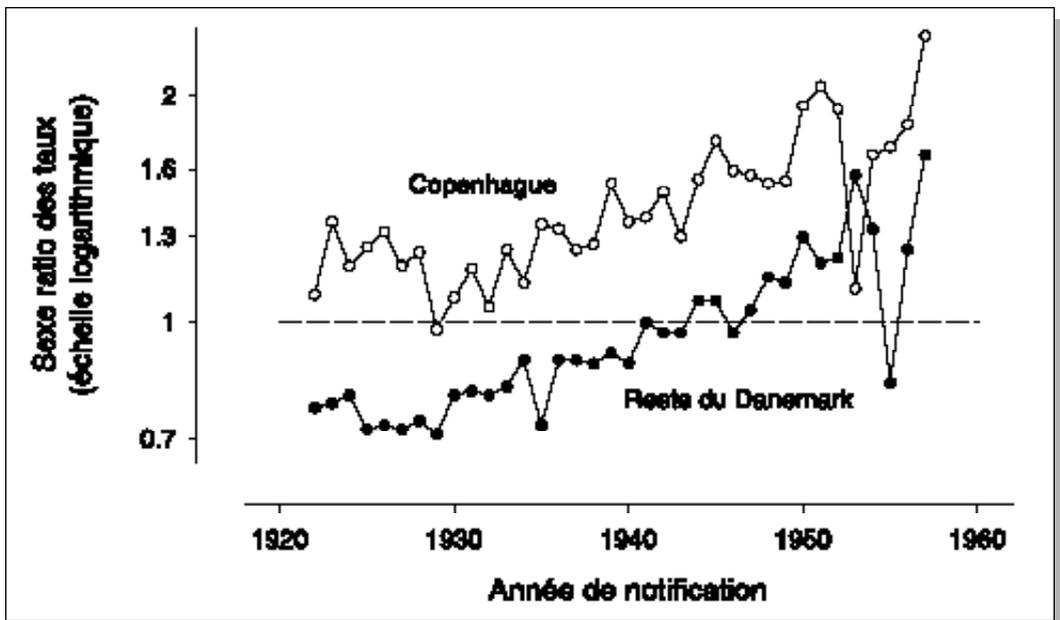


Figure 79. Sexe ratio homme/femme des taux d'incidence de la tuberculose à Copenhague et dans le reste du Danemark, 1921-1957 [102].

moins en partie, attribuable aux différences sous-jacentes de prévalence de l'infection tuberculeuse, comme l'ont montré Kuemmerer et Comstock [112]. Il est clair que des indicateurs socio-économiques faibles favorisent la promiscuité, promiscuité qui facilite la transmission des bacilles de la tuberculose en cas d'apparition d'un cas contagieux, ce qui entraîne une prévalence de l'infection plus élevée et, donc, une incidence également plus élevée de la maladie.

La pauvreté peut d'autre part limiter l'accès aux soins [298], ce qui prolonge la période de contagiosité du patient tuberculeux et contribue à un accroissement du risque d'infection dans son entourage.

Origine ethnique

Les différences en matière de risque parmi les minorités ethniques ont été étudiées avec une attention toute particulière aux Etats-Unis. Depuis que l'information existe en la matière, on a noté une incidence plus élevée de la tuberculose parmi ces minorités qu'au sein de la population blanche non-hispanique (la majorité) [266]. Les disparités en la matière entre les populations blanche et non-blanche dans ce pays ont augmenté au cours des ans, avant même que l'infection à VIH ne commence à exercer un impact sur l'épidémiologie de la tuberculose (figure 81).

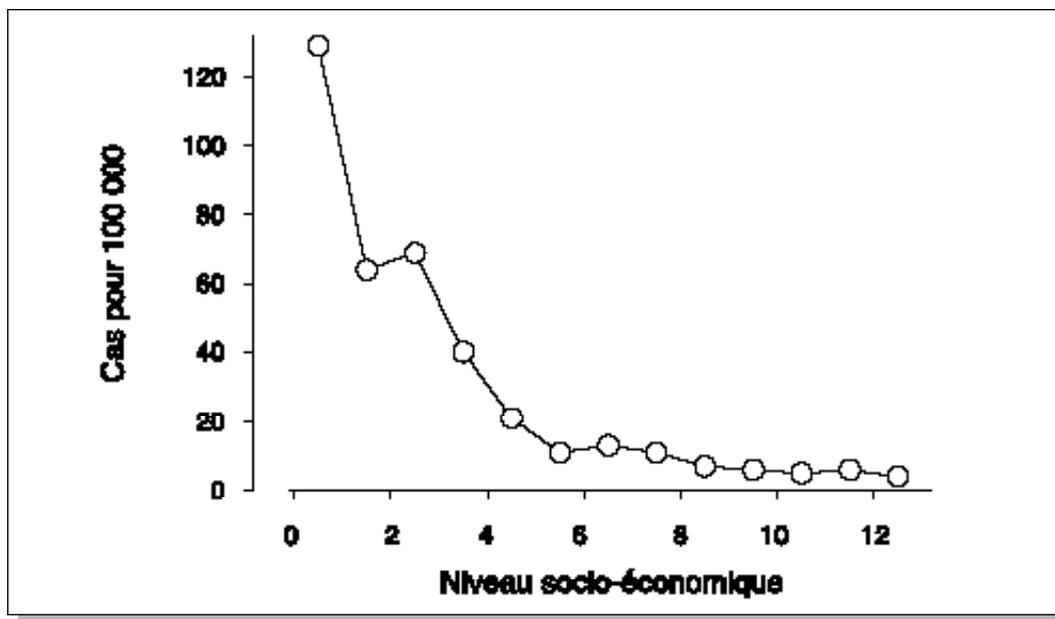


Figure 80. Taux d'incidence de la tuberculose en fonction du niveau socio-économique, nord de l'Etat de New-York, Etats-Unis, 1973. Figure reproduite avec l'autorisation de l'American Journal of Epidemiology [278].

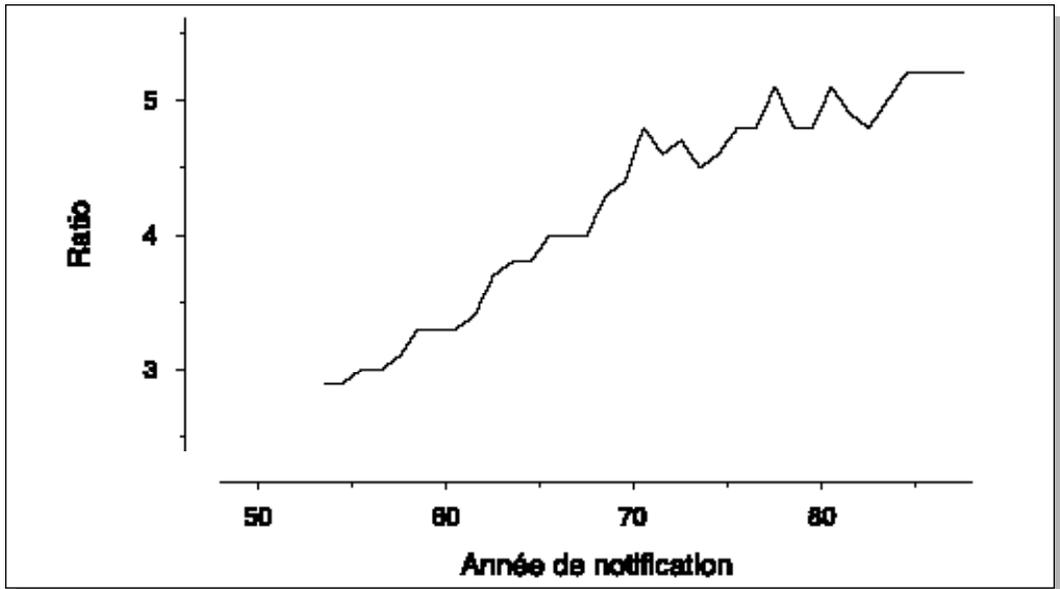


Figure 81. Ratio non-blancs/blancs des taux de déclaration des cas de tuberculose, Etats-Unis, 1953-1987. Figure reproduite avec l'autorisation de l'American Medical Association [266].

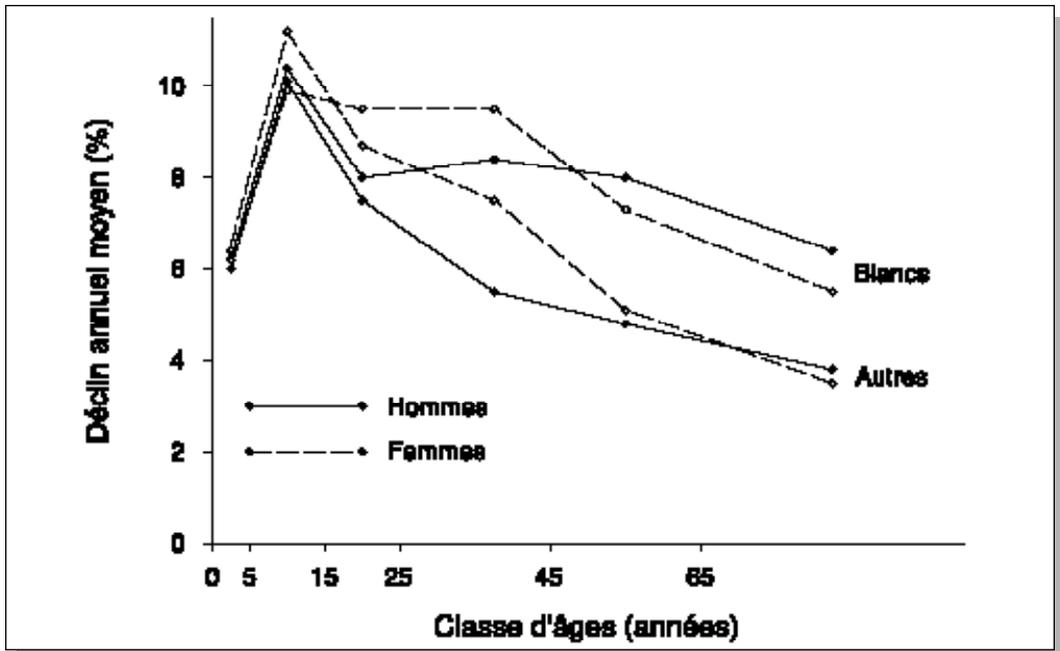


Figure 82. Pourcentage annuel moyen de diminution des taux de déclaration des cas de tuberculose, en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique, Etats-Unis, 1963-1984. Figure reproduite avec l'autorisation de l'American Medical Association [266].

Le déclin de l'incidence de la tuberculose aux Etats-Unis a été très prononcé dans la classe d'âge des 5 à 14 ans, plus prononcé également parmi les femmes que parmi les hommes quelle que soit la classe d'âge, et également davantage parmi les adultes blancs que parmi les autres adultes (figure 82) [266]. Néanmoins, ces informations doivent être interprétées avec prudence, ne serait-ce qu'en raison de l'expansion rapide de l'immigration asiatique qui brouille les données du groupe des non-blancs.

Les enfants dont la maladie a été déclarée représentent uniquement la partie visible de l'iceberg constituée par les enfants atteints de la maladie tuberculeuse, car beaucoup de cas parmi eux présentent peu de symptômes et passent inaperçus. Néanmoins, ces enfants asymptomatiques constituent le réservoir d'où émergeront les futurs cas de tuberculose. L'augmentation de la tuberculose parmi les groupes de jeunes adultes des minorités ethniques aux Etats-Unis représente un impact potentiel sérieux sur l'épidémiologie future dans le pays. La tuberculose chez les enfants indique toujours une transmission récente de *M. tuberculosis*, et donc indique également l'incapacité du système de santé publique à contenir de manière satisfaisante l'épidémie [299]. En 1992, on a constaté que le nombre de cas de tuberculose parmi les enfants aux Etats-Unis avait augmenté d'un tiers de 1987 à 1990 [300]. Une analyse par groupes ethniques montre, cependant, que les taux d'incidence parmi les

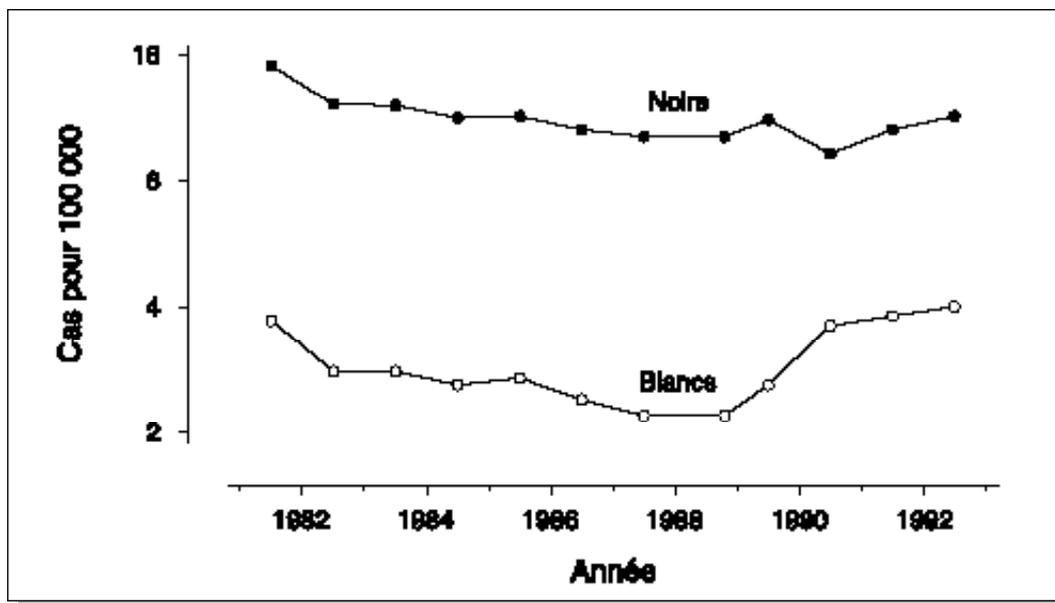


Figure 83. Taux d'incidence de la tuberculose parmi les enfants blancs et noirs, Etats-Unis, 1981-1992 [260, 261].

blancs (blancs hispaniques compris) et les noirs avaient reculé de manière similaire jusqu'en 1989. A partir de cette année-là, les taux ont augmenté brutalement parmi les blancs, restant inchangés parmi les noirs jusqu'en 1992 (figure 83) [260, 261]. Ceci indique que l'excès de transmission durant la période récente de ré-émergence de la tuberculose aux Etats-Unis n'a pas affecté les enfants des minorités ethniques dans une plus grande mesure que les enfants blancs.

Migration

L'incidence élevée de la tuberculose aux Etats-Unis parmi les réfugiés d'Asie du Sud-Est et autres immigrants [264, 301] semble largement explicable par le risque élevé d'infection tuberculeuse existant dans leurs pays d'origine [120] ; les cas de tuberculose constatés proviennent du vaste réservoir de personnes infectées ainsi constitué.

Les migrations en provenance de pays à incidence élevée vers les pays à incidence faible continuent globalement à augmenter, d'où un impact croissant sur la morbidité de la tuberculose dans plusieurs pays industrialisés, comme le montre l'exemple de la Suède (figure 84, données fournies gracieusement par Victoria Romanus, Swedish Institute of Disease Control, communication écrite, 4 février 1997) [282].

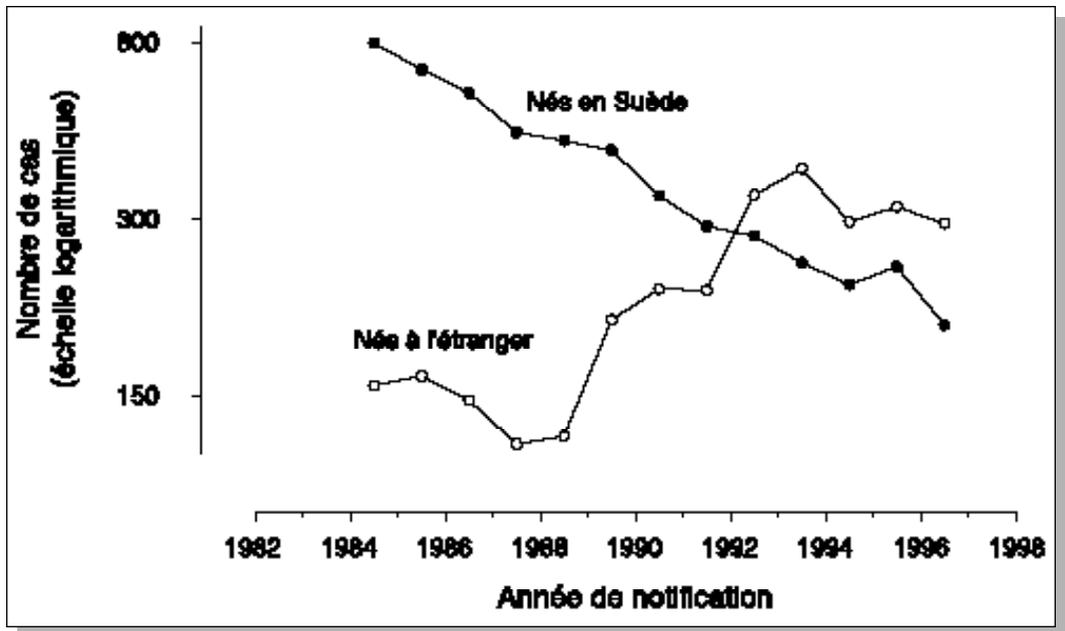


Figure 84. Cas déclarés de tuberculose en Suède selon le pays de naissance, 1984-1995 ; données aimablement fournies par V. Romanus, Swedish Institute of Infectious Disease Control et données [282].

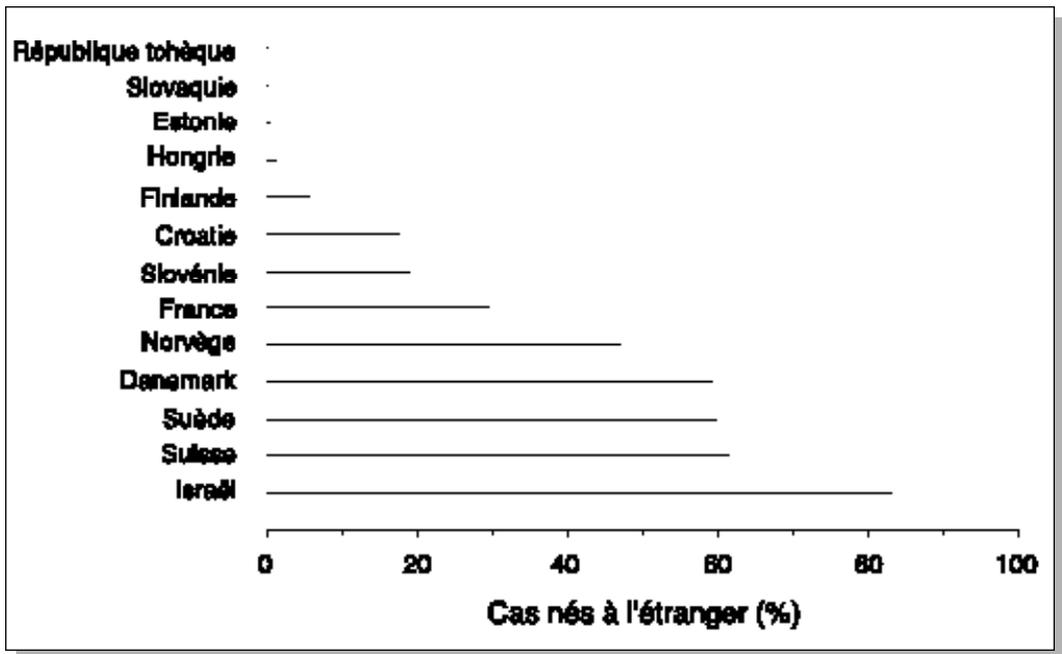


Figure 85. Proportion de cas déclarés nés à l'étranger dans 13 pays de la région Europe de l'Organisation Mondiale de la Santé, 1996 [282].

Alors que le nombre de cas notifiés parmi la population née en Suède décroissait continuellement de 1984 à 1996, en dehors d'une augmentation mineure en 1995, le nombre de cas de tuberculose parmi la population née à l'étranger augmentait rapidement durant cette même période. En conséquence, le nombre total de cas est resté stable dans le passé récent. Des observations similaires ont été effectuées dans d'autres pays d'Europe [302]. Dans le cadre du Projet Européen de surveillance de la tuberculose, 13 pays de la région Europe de l'OMS ayant déclaré plus de 100 cas de tuberculose ont également fourni des informations sur le pays natal de ces patients [282]. La figure 85 montre que la proportion de sujets nés à l'étranger parmi ces cas, allait de 0 % en République Tchèque, à 83 % en Israël en 1996.

Alors que la tuberculose diminue au sein de la population indigène, les cas parmi les immigrants deviennent plus significatifs aussi bien en nombres absolus que relatifs. L'épidémiologie de la tuberculose est souvent très différente entre ces deux populations (figure 86) [303]. Tandis que l'incidence de la tuberculose au sein de la population indigène est maximum chez les personnes âgées, les cas parmi les étrangers sont plus nombreux chez les jeunes, ce qui reflète la situation de leurs pays d'origine.

Quelques données en provenance des Pays-Bas montrent que la tuberculose parmi la population née à l'étranger affecte de manière mesurable l'épidémiologie au sein de la population indigène [304]. Cet effet est cependant relativement modeste et ne semble pas affecter la tendance générale de la morbidité de la tuberculose, une fois que l'équilibre a été renversé au détriment de la maladie, comme c'est le cas au sein des populations indigènes de la plupart des pays industrialisés. Une étude menée à Montréal, Canada, montre que la prévalence de l'infection par *M. tuberculosis* parmi les écoliers nés au Canada ne différait pas selon les régions à faible ou forte proportion d'immigrants étrangers [305].

D'autre part, aux Etats-Unis, pays présentant une des populations les plus hétérogènes au monde, l'épidémiologie de la tuberculose est depuis très longtemps très différente parmi la population majoritaire et les diverses minorités ethniques [266]. Ceci suggère qu'une incidence élevée de tuberculose dans une sous-population n'affecte pas nécessairement le reste de la population. Le fait que la tuberculose ne soit pas aisément transmissible a été mis en évidence par de nombreuses études réalisées dans l'entourage proche et moins proche des cas de tuberculose. Ces études montrent constamment que ce sont les personnes vivant au plus près d'une source d'infection non connue qui présentent le risque le plus élevé d'être infectés [29-31].

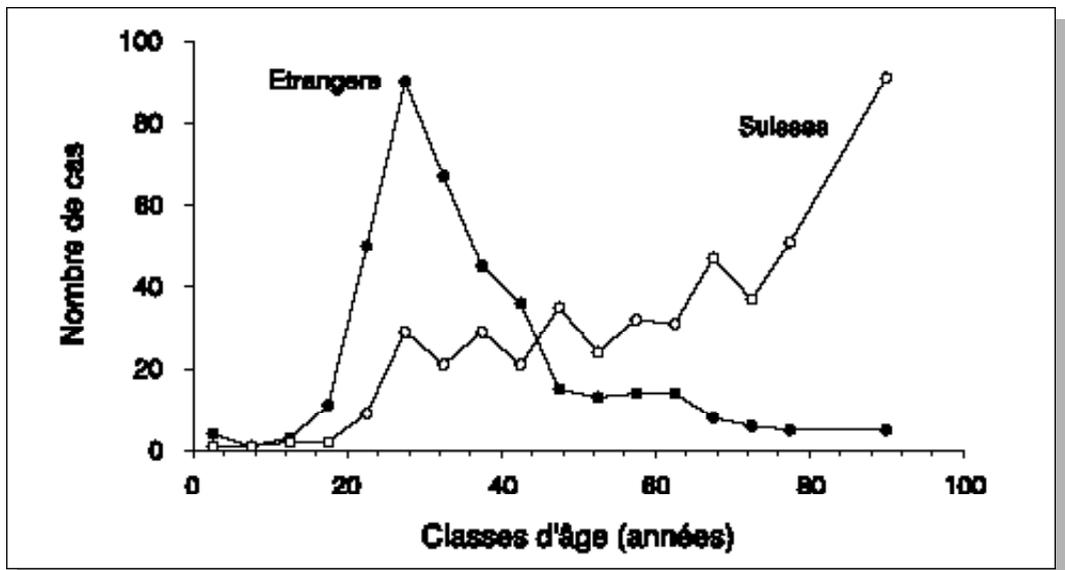


Figure 86. Cas déclarés de tuberculose selon qu'il s'agit de sujets nés ou non en Suisse et selon l'âge (classes d'âge de 5 ans), Suisse, 1990. Reproduit avec l'autorisation de l'Office Fédéral Suisse de la Santé Publique [303].

Les réfugiés, les requérants d'asile, et les travailleurs immigrés vivent d'ordinaire à l'écart de la population indigène, dans le cadre de leur travail comme de leur vie privée. Leurs conditions d'existence les forcent souvent à vivre dans des conditions de promiscuité, dans des milieux qui favorisent la transmission des bacilles de la tuberculose. En raison de multiples barrières, de telles personnes ont fréquemment un accès réduit aux structures de santé, et le diagnostic d'une tuberculose contagieuse peut ainsi être indûment retardé.

Parmi les personnes nées dans un pays à incidence élevée et résidant longtemps dans un pays à faible incidence, le risque de tuberculose semble diminuer avec le temps, comme l'a démontré une élégante étude réalisée au Royaume-Uni [306]. Parmi les Asiatiques de Londres n'étant jamais retournés en Asie pendant plus de 20 ans, la proportion des cas de tuberculose est maximum durant la période suivant immédiatement leur entrée au Royaume-Uni (figure 87).

Ceux qui étaient retournés en Asie présentaient une distribution des cas stable sur l'ensemble de la période ; cependant, en analysant ces données à partir de la date de réintégration au Royaume-Uni, la distribution était semblable à celle de ceux qui

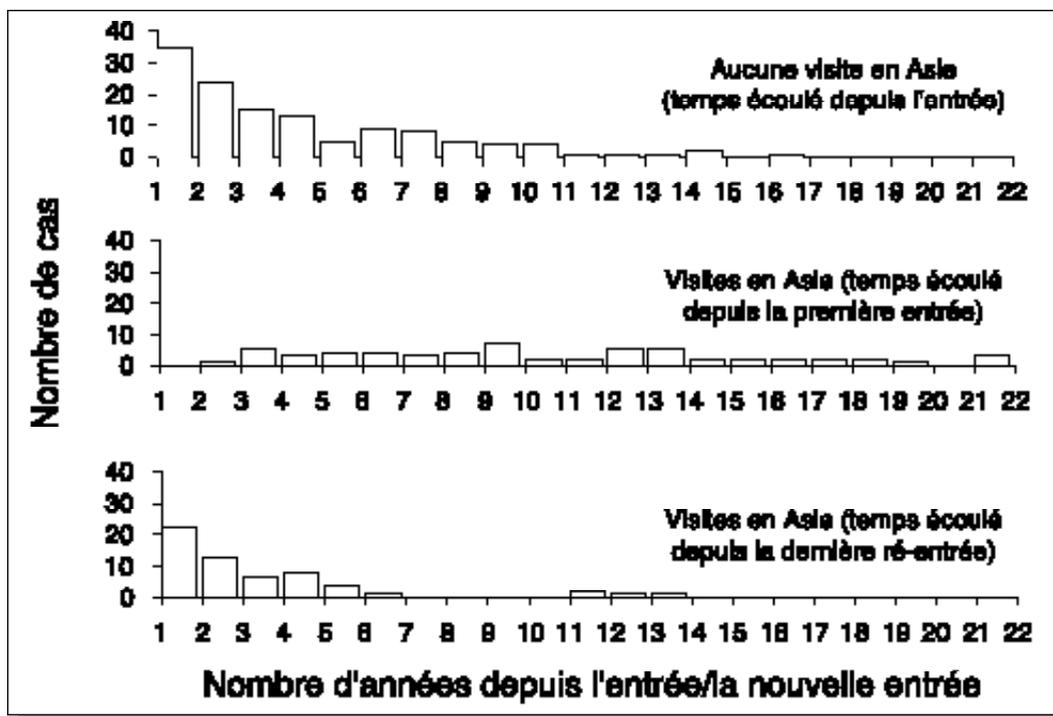


Figure 87. Cas de tuberculose parmi les Asiatiques de Londres qui sont ou non retournés en Asie, en fonction de la date d'entrée et de ré-entrée au Royaume-Uni [306].

n'étaient jamais retournés en Asie. Cette analyse montre l'importance du passage d'un environnement à haute incidence à un environnement à faible incidence (et vice-versa), et le rôle majeur joué par une infection récente durant un séjour dans le pays d'origine.

Le risque de tuberculose n'est pas seulement élevé immédiatement après immigration d'un pays à haute incidence vers un pays à faible incidence, il demeure aussi d'ordinaire plus élevé que celui de la population indigène pendant une longue période de temps [284, 306, 307]. Ceci est manifestement attribuable à une prévalence plus élevée de l'infection préexistante au sein de la population immigrée, infection susceptible d'entraîner une réactivation.

Densité de population

Comme la prévalence de l'infection en fonction de l'âge est souvent plus faible dans les zones rurales que dans les zones urbaines, l'incidence attendue de la tuberculose devrait y être également plus basse. Ceci a été démontré dans deux études menées au Danemark [308, 309]. La première a comparé des villes provinciales avec des districts ruraux en 1950-1952 et a constaté que les taux de déclaration des cas de tuberculose dans ces derniers étaient invariablement plus bas pour toutes les classes d'âge examinées (figure 88) [308].

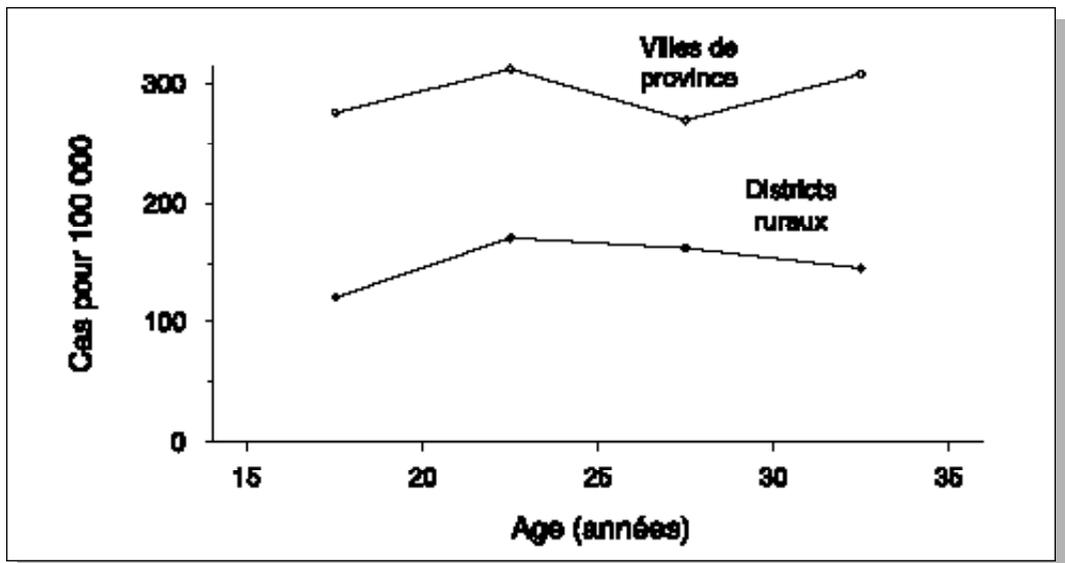


Figure 88. Taux d'incidence de la tuberculose pulmonaire parmi les sujets de sexe masculin des villes de province et des districts ruraux, Danemark, 1950-1952 [308].

La seconde, menée de 1960 à 1968 et comparant la capitale, Copenhague, à des districts ruraux, montre que les différences demeuraient importantes (figure 89) [309].

Statut matrimonial

Une étude menée à Copenhague a constaté d'importantes différences en matière de fréquence de la maladie selon la situation matrimoniale (figure 90) [309-310]. L'incidence la plus élevée de la tuberculose pulmonaire parmi les hommes a été trouvée chez les divorcés, et la plus basse chez les hommes mariés ; les célibataires et les veufs présentant une incidence intermédiaire. Ces constatations peuvent être attribuables à un comportement social différent des hommes selon leur situation matrimoniale, résultant en un risque plus ou moins élevé d'infection et, en conséquence, en une fréquence plus ou moins élevée de la maladie. Néanmoins, il est concevable qu'une grande peine (par exemple pour les veufs) affecte défavorablement les fonctions immunologiques, et mène à une apparition plus fréquente de la maladie parmi les infectés.

Abus de substances diverses

En dépit de la vieille idée selon laquelle il existe une relation entre consommation d'alcool ou d'autres substances et incidence de la tuberculose, aucune preuve épidémiologique convaincante n'a été apportée à l'appui de cette relation. La proportion de patients souffrant d'alcoolisme au Canada est fortement liée à l'incidence de la tuberculose, mais cette association est très probablement biaisée par des facteurs socio-économiques [296] : en effet, plus le groupe est socio-économiquement faible et plus grande est la proportion d'alcooliques en son sein, ces deux facteurs étant inversement associés et liés à l'incidence de la tuberculose. La surveillance des personnes qui abusent de substances diverses (alcool ou autres) a, de manière répétée, révélé un excès de risque de tuberculose dans les populations concernées comparées à la population générale [311-314].

Autres groupes à risque

Les professionnels de la santé constituent une partie importante de la population présentant un risque accru de tuberculose [315, 316]. Cependant, une vaste étude menée aux Etats-Unis qui a tenu compte des caractéristiques démographiques, a montré que les professionnels de la santé ne présentaient pas un risque de maladie plus important que celui attendu [317]. Les professionnels de la santé étant en moyenne plus fréquemment exposés à des patients tuberculeux que les personnes exerçant la plupart des autres professions, un excès de risque de tuberculose devrait

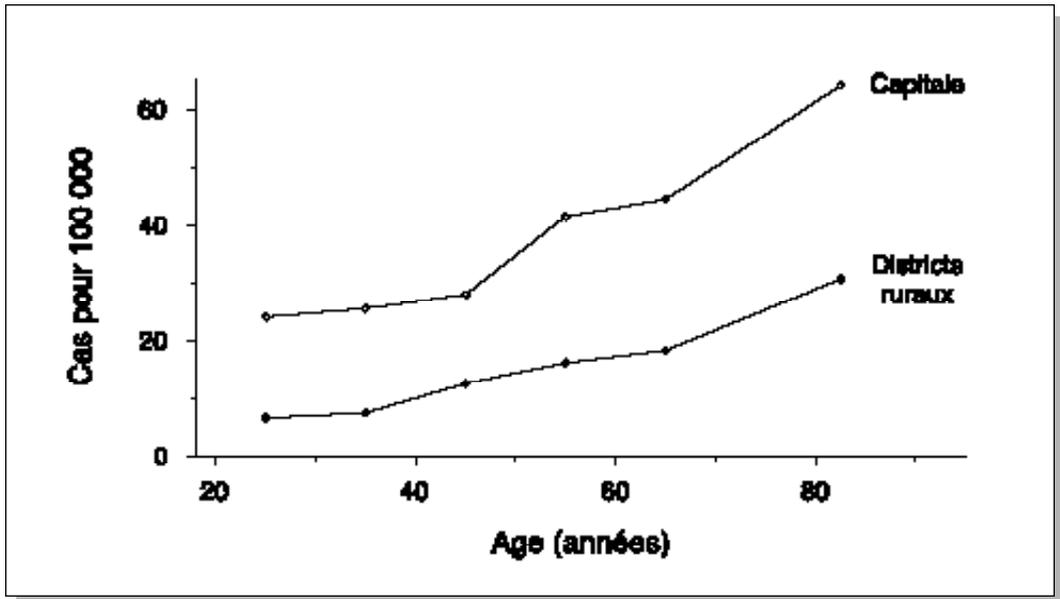


Figure 89. Taux d'incidence de la tuberculose pulmonaire parmi les hommes mariés de Copenhague et des districts ruraux, Danemark, 1960-1968 [309].

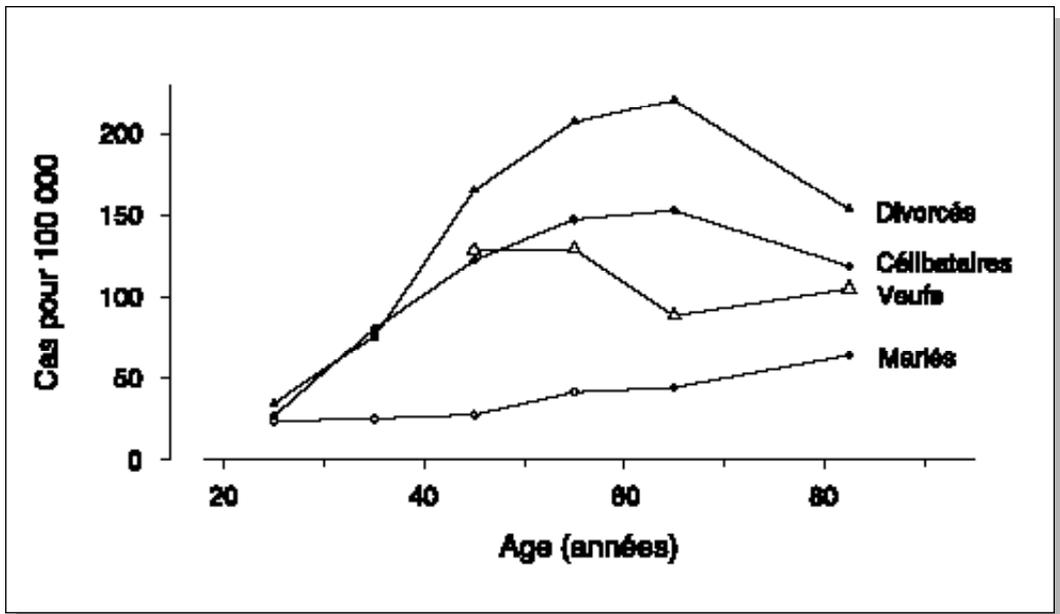


Figure 90. Taux d'incidence de la tuberculose pulmonaire en fonction du statut marital parmi les hommes de Copenhague, Danemark, 1960-1968 [309].

être facilement mis en évidence dans les lieux où la tuberculose reste une maladie fréquente parmi les patients utilisant les services médicaux. Inversement, un tel excès de risque peut être difficile à détecter dans les zones où la tuberculose est devenue rare au sein de la population générale.

Impact de l'épidémie de VIH

Le VIH peut altérer l'épidémiologie de la tuberculose de trois manières différentes [318] :

- réactivation endogène d'une infection préexistante par *M. tuberculosis* chez les sujets récemment infectés par le VIH,
- progression rapide de l'infection par *M. tuberculosis* à la tuberculose-maladie chez les sujets d'abord infectés par le VIH,
- transmission de bacilles de la tuberculose à la population générale, à partir de patients ayant développé une tuberculose en raison d'une infection par le VIH.

Une étude rétrospective menée en Floride [140], Etats-Unis, et une étude prospective dans la ville de New-York, Etats-Unis, ont respectivement, indirectement et directement, démontré que la proportion des tuberculoses développées par réactivation endogène était d'une importance primordiale. L'importance majeure du passage d'emblée à la tuberculose-maladie et de la transmission de bacilles de la tuberculose à des individus réceptifs, a été particulièrement bien documentée lors de nombreuses micro-épidémies de tuberculose survenues dans les hôpitaux [319-326].

Une épidémie dans un hôpital italien a mis en évidence les trois mécanismes par lesquels le VIH exerce un impact sur la tuberculose (figure 91) [319]. Un cas non identifié de tuberculose chez un patient infecté par le VIH, probablement par réactivation endogène d'une infection pré-existante mais latente à *M. tuberculosis*, entraîna des cas secondaires parmi les patients séropositifs du même service. Ceci était très vraisemblablement le résultat d'un passage direct et très rapide à la tuberculose-maladie d'une infection tuberculeuse acquise chez des sujets infectés premièrement par le VIH. Finalement, on a assisté au développement de la maladie chez un membre du personnel non infecté par le VIH.

D'un point de vue de santé publique, toute augmentation de la transmission est d'un intérêt particulier, puisqu'elle entraîne un accroissement du réservoir de personnes infectées d'où émergeront les cas futurs. Dans une autre étude, la tendance évolutive de la tuberculose parmi les enfants de moins de 5 ans nés aux Etats-Unis a été prise comme indicateur de transmission récente [300]. A partir de cette méthode,

on a estimé que le risque d'infection aux Etats-Unis avait augmenté de plus de 10 % à la fin des années 1980 – début des années 1990. Cependant, cette augmentation du risque d'infection est vraisemblablement moindre dans la population générale, car les enfants issus de minorités ethniques sont représentés de manière disproportionnée parmi les patients tuberculeux aux Etats-Unis [146].

On s'attend dans le monde entier à un impact important de l'infection par le VIH sur la tuberculose des enfants, et ceci a été particulièrement bien documenté en Afrique subsaharienne [327-331]. Alors que les enfants ne sont pas des sources épidémiologiques importantes de transmission dans la communauté [332], ils constituent un groupe sentinelle pour suivre l'évolution de l'épidémie de tuberculose [299] ; l'étude des données suggère qu'un excès de transmission des bacilles de la tuberculose a probablement lieu à une échelle élevée dans de nombreux pays particulièrement touchés par la pandémie du VIH.

Etats-Unis et Europe occidentale

Lors de la première Conférence Internationale sur le SIDA en 1985, à Atlanta, Géorgie, Etats-Unis, des épidémiologistes de New-York montrèrent une association entre la distribution géographique de l'incidence croissante de la tuberculose et celle du SIDA dans cette ville [333]. Six mois plus tard, le "Centers for Disease Control" (CDC) des Etats-Unis rapportait que le déclin des cas de tuberculose durant les 39 premières semaines de 1985, prévu sur la base des années précédentes, n'avait pas eu lieu, contrairement à ce qu'avaient laissé supposer les données générales de surveillance épidémiologique [265].

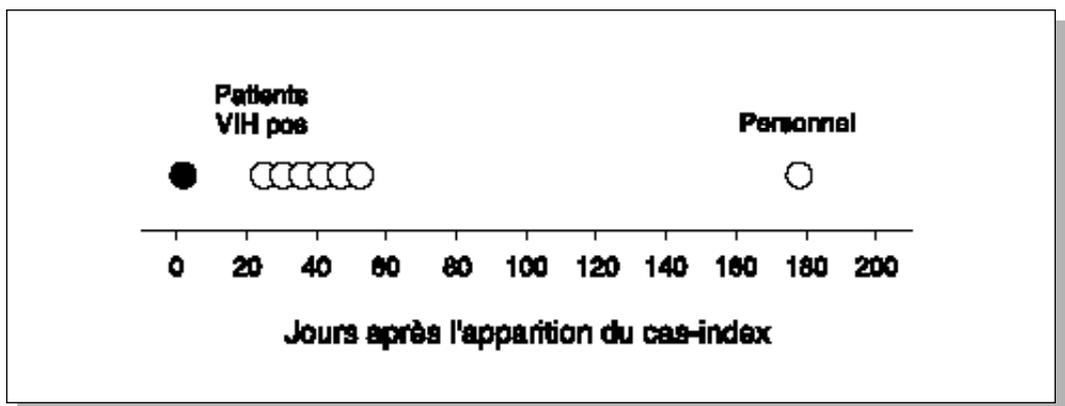


Figure 91. Cas secondaires de tuberculose dans un service hospitalier pour patients infectés par le VIH à Vérone, Italie. Le cercle plein symbolise la source d'infection, les cercles vides indiquent les cas secondaires [319].

En conséquence, le CDC, en collaboration avec les autorités sanitaires étatiques et locales, a lancé plusieurs études, y compris en Floride [140, 154] et dans la ville de New-York [141], afin de mieux déterminer la relation entre SIDA et tuberculose. On doit noter qu'à cette époque, la définition des cas de SIDA ne comprenait pas encore la tuberculose. La collaboration mise en place avait pour simple objectif d'acquérir de meilleures connaissances sur les caractéristiques démographiques et cliniques des patients tuberculeux atteints ou non du SIDA.

Ces études descriptives et rétrospectives confirmèrent ce qu'avaient suggéré les études antérieures plus modestes [334]. Les points suivants furent relevés [335] : d'abord, la tuberculose était fréquente parmi les patients atteints du SIDA dans les populations connues pour avoir une prévalence élevée d'infection par les bacilles de la tuberculose ; ensuite, la tuberculose précédait souvent l'apparition des conditions constituant la définition des cas de SIDA alors utilisée ; enfin, chez les patients atteints du SIDA, les formes cliniques de la tuberculose différaient souvent des manifestations ordinaires de la maladie chez les patients non touchés par le SIDA.

Dans l'étude rétrospective menée en Floride, les cas connus de SIDA ont été confrontés au registre de la tuberculose de l'Etat, afin de déterminer la proportion des patients atteints à la fois par la tuberculose et le SIDA (figure 92) [140].

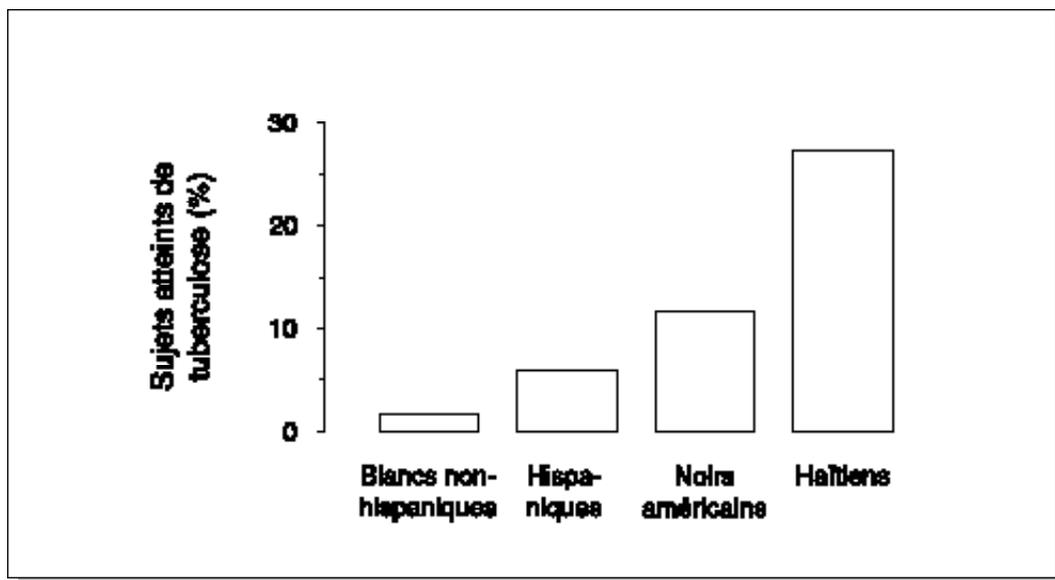


Figure 92. Tuberculose chez les patients atteints de SIDA, en fonction de l'origine ethnique, Floride, Etats-Unis, 1981-1986 [140].

Les différences entre groupes de population étaient grandes, la fréquence de l'association recherchée allant de 2 % parmi les blancs non-hispaniques à 27 % parmi les Haïtiens.

Les raisons de ces différences sont à l'évidence à rechercher dans la prévalence de l'infection par *M. tuberculosis*. Parce que les bacilles de la tuberculose sont nécessaires à l'expression d'une tuberculose opportuniste liée au SIDA, on trouvera peu de cas dans une population où la prévalence de l'infection tuberculeuse est faible. La fréquence des cas de tuberculose opportuniste liée au SIDA dépend donc, de manière fondamentale, du volume de la population infectée par le bacille de la tuberculose, de la prévalence de l'épidémie de VIH, et de la mesure dans laquelle ces deux populations se recouvrent (figure 93).

Dans l'étude menée en Floride [140], les Haïtiens atteints du SIDA n'étaient pas tous préalablement infectés par des bacilles de la tuberculose, et, parmi eux, ceux qui ont développé une tuberculose n'ont pas tous été diagnostiqués dans l'état de Floride bien qu'ils aient été comptabilisés dans le registre des cas de SIDA. On peut donc supposer que le risque pour une personne doublement infectée de développer une tuberculose durant le cours de son infection à VIH dépasse les 30 %.

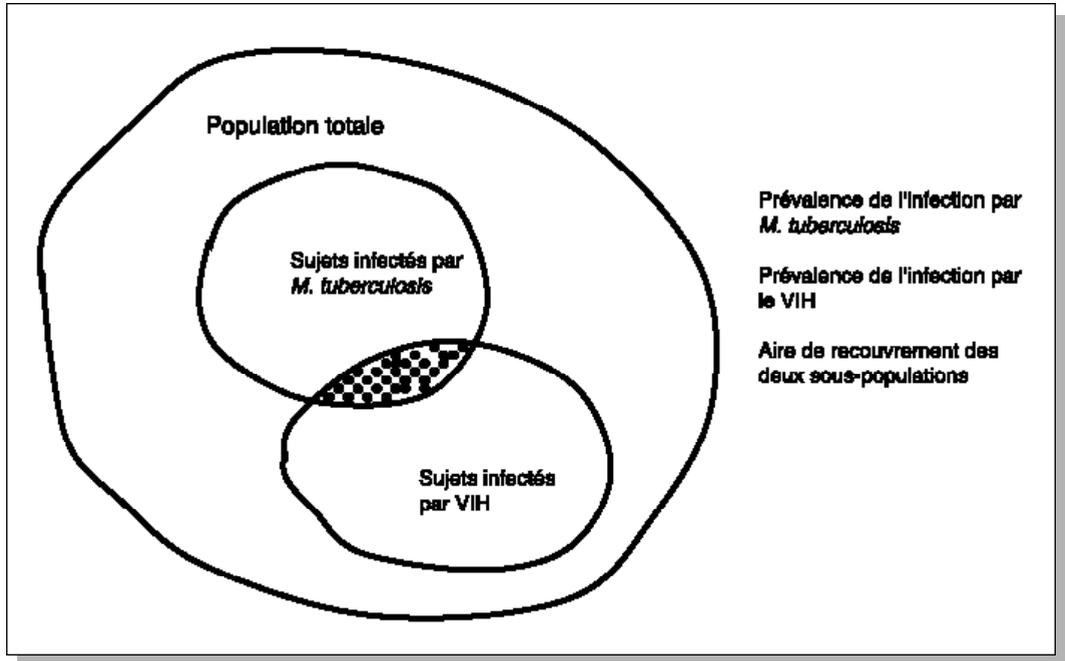


Figure 93. Déterminants de la fréquence de l'association tuberculose et VIH dans une communauté.

En considérant la prévalence de l'infection en fonction de l'âge (figures 43-45), il apparaît que l'impact de l'épidémie de VIH, qui affecte de préférence la classe d'âge des 15-49 ans, sur la tuberculose sera plus importante en Afrique subsaharienne qu'aux Etats-Unis ou en Europe occidentale.

Aux Etats-Unis, il ressort des données recueillies parmi les noirs de la ville de New-York que l'épidémie de VIH semble avoir un impact majeur sur la tuberculose dans les minorités ethniques, mais bien moindre sur la population blanche non-hispanique [266]. La totalité de l'augmentation des cas de tuberculose ne peut être attribuée à l'épidémie de VIH ; d'autres facteurs doivent également être pris en considération [268, 269, 336].

Néanmoins, il y a peu de doute qu'aux Etats-Unis l'épidémie de VIH ait entraîné une détérioration de l'épidémie de tuberculose au sein de certaines populations minoritaires. Dans ces populations, la tuberculose ayant continué d'affecter dans une large mesure les personnes en âge de procréer, la transmission à leur descendance y est plus probable qu'au sein de la population blanche, où la tuberculose est depuis longtemps une maladie du troisième âge.

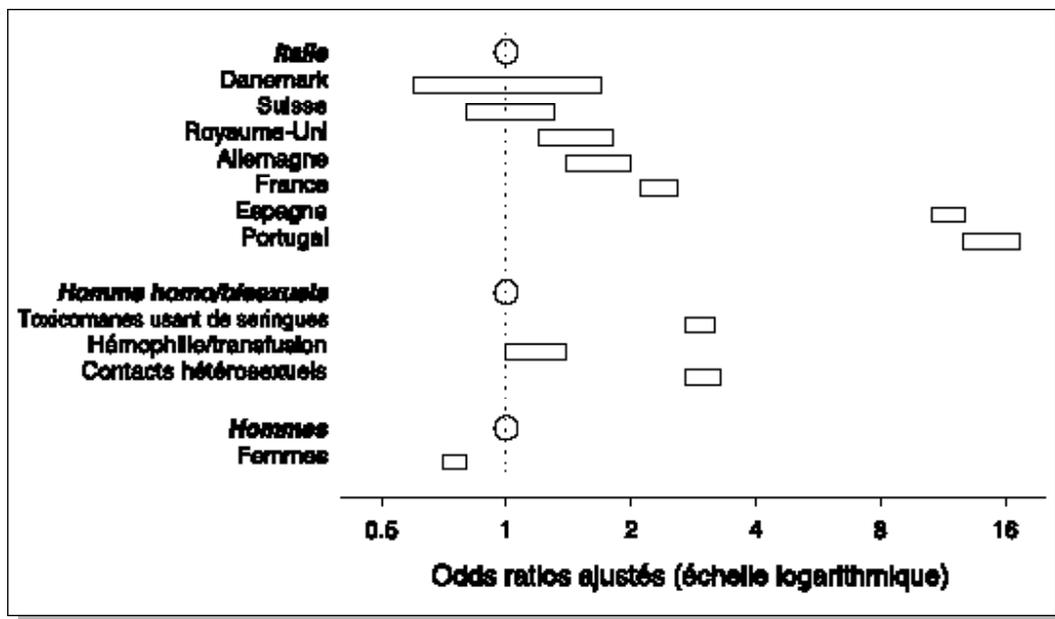


Figure 94. Odds ratio de la tuberculose extra-pulmonaire en tant que maladie indicatrice du SIDA en Europe dans certains pays sélectionnés, dans certains groupes de transmission, et selon le sexe. La ligne verticale en pointillé indique l'unité de comparaison, les cercles évidés représentent la référence pour chaque variable, les rectangles horizontaux indiquent les intervalles de confiance à 95 % [337].

Il existe actuellement peu de preuves que le VIH ait sérieusement affecté l'épidémiologie de la tuberculose dans la majeure partie de l'Europe occidentale [270]. Néanmoins, les différences entre pays européens sont grandes, comme le montre la fréquence du diagnostic de tuberculose extra-pulmonaire en tant que maladie révélatrice du SIDA (figure 94) [337]. La proportion la plus grande de cas de SIDA atteints de tuberculose extra-pulmonaire est signalée en Espagne et au Portugal, ce qui n'est pas surprenant car ces deux pays ont également notifié les taux de tuberculose les plus élevés d'Europe occidentale en 1996 [282]. En Espagne, la tuberculose extra-pulmonaire a été la maladie révélatrice du SIDA entre 1988 et 1993 pour presque 30 % des patients sidéens [314]. Le taux d'incidence brute de la tuberculose en Catalogne (nord-est de l'Espagne) a augmenté de 50 % de 1987 à 1993, et 60 % de cette augmentation est attribuable directement au SIDA [338].

Dans d'autres pays d'Europe, les augmentations de déclarations de cas de tuberculose attribuables au SIDA sont beaucoup moins évidentes. Néanmoins, dans certaines villes comme Paris, France [339], et Amsterdam, Pays-Bas [340], l'effet SIDA est net. Par contre, l'impact de l'épidémie de VIH sur l'augmentation des déclarations de cas de tuberculose en Angleterre et au Pays de Galles est beaucoup moins évident [341], et sa contribution globale à la morbidité y est modeste en 1991 [342]. Dans une étude menée à Edimbourg, Ecosse, on n'a trouvé que 5 cas de tuberculose parmi plus de 1 000 patients séropositifs pour le VIH [343].

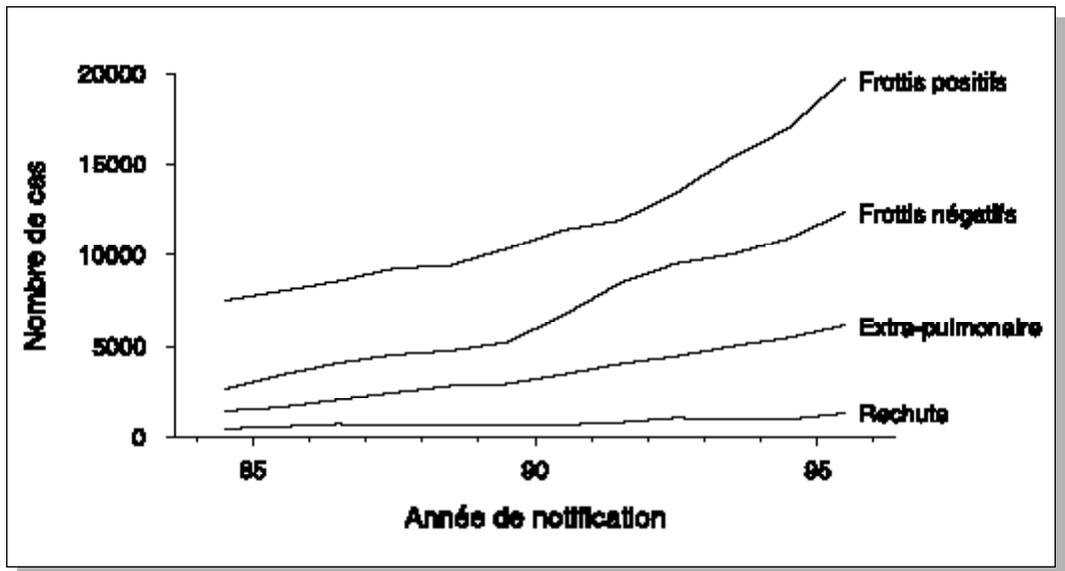


Figure 95. Cas de tuberculose en fonction du type de maladie, Tanzanie, 1984-1995 [356].

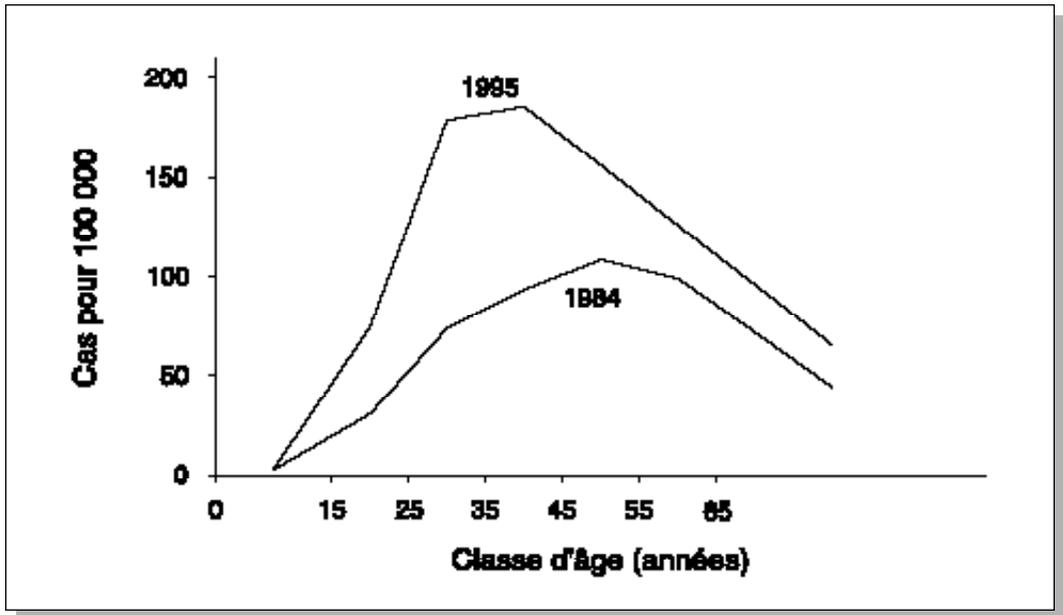


Figure 96. Taux d'incidence des cas à frottis positifs en fonction de l'âge, Tanzanie, 1984 et 1995 [356].

Afrique Subsaharienne

L'épidémie de tuberculose dans un grand nombre de pays d'Afrique subsaharienne a été sérieusement affectée par l'épidémie de VIH [143, 288, 344, 345]. On estime qu'approximativement 33 % des cas de tuberculose entre 1985 et 1993 (extrêmes 0 - 72 %), n'auraient pas eu lieu si la situation antérieure à 1985 avait persisté [346].

Au Burundi les déclarations de tuberculose ont plus que doublé de 1984 à 1991 [347]. Dans un hôpital de Brazzaville, République du Congo, la prévalence du VIH parmi les patients tuberculeux est passée de 3 à 24 % en l'espace de seulement 4 années : de 1988 à 1992 [348]. En Côte d'Ivoire, l'autopsie des patients décédés avec une infection VIH a révélé que 32 % d'entre eux étaient morts de tuberculose [349]. Au Malawi, le nombre de cas déclarés de tuberculose a presque quadruplé de 1985 à 1995 [350].

D'importantes augmentations du nombre de cas déclarés de tuberculose, attribuables au moins en partie au VIH, ont également été observées au Kenya [351], en Zambie [352], au Zimbabwe [353] ainsi que dans d'autres pays [354, 355].

En Tanzanie, le nombre de cas de tuberculose a augmenté de manière pratiquement exponentielle de 1984 à 1995 (figure 95) [356]. En plus de l'accroissement du taux d'incidence, la répartition par âge des cas à frottis positifs a changé de manière remarquable. De 1984 à 1995, le taux maximum de cas à frottis positifs s'est très nettement déplacé vers un groupe d'âge plus jeune (figure 96) [356]. Ceci est un signe alarmant, car toute amélioration de la situation épidémiologique devrait obligatoirement entraîner une augmentation de l'âge médian des patients tuberculeux, alors qu'une diminution de cet âge médian indique une plus grande transmission aux couches les plus jeunes de la population.

L'impact important du VIH sur la situation de la tuberculose en Tanzanie (indicateur de la situation dans beaucoup d'autres pays d'Afrique subsaharienne) a été démontré dans le cadre d'une vaste enquête nationale sur la séroprévalence VIH chez les patients tuberculeux [357]. Ses résultats indiquent que 30 à 45 % d'entre ces patients étaient infectés par le VIH. Le risque d'infection par le VIH était inégalement réparti dans ce pays. La probabilité pour un patient tuberculeux d'être infecté par le VIH était maximale pour la classe d'âge des 25-34 ans ; d'autre part, les patients tuberculeux de sexe féminin étaient plus susceptibles d'être infectés par le VIH.

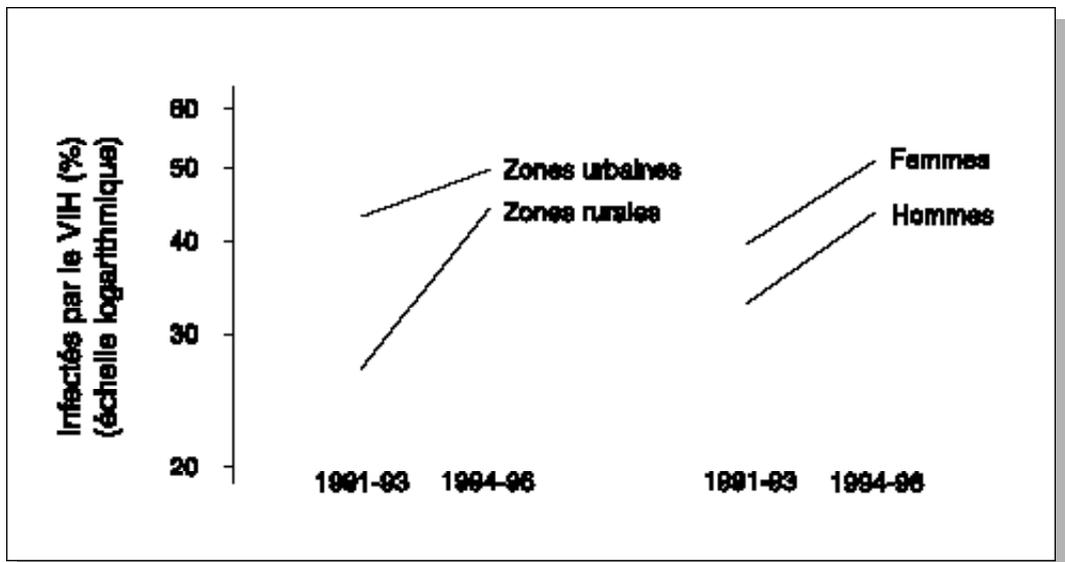


Figure 97. Evolution de la séroprévalence VIH parmi les patients tuberculeux en Tanzanie, entre l'enquête de 1991-1993 et celle de 1994-1996 ; données inédites du Tanzania National Tuberculosis/Leprosy Programme, Organisation Mondiale de la Santé, et Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires.

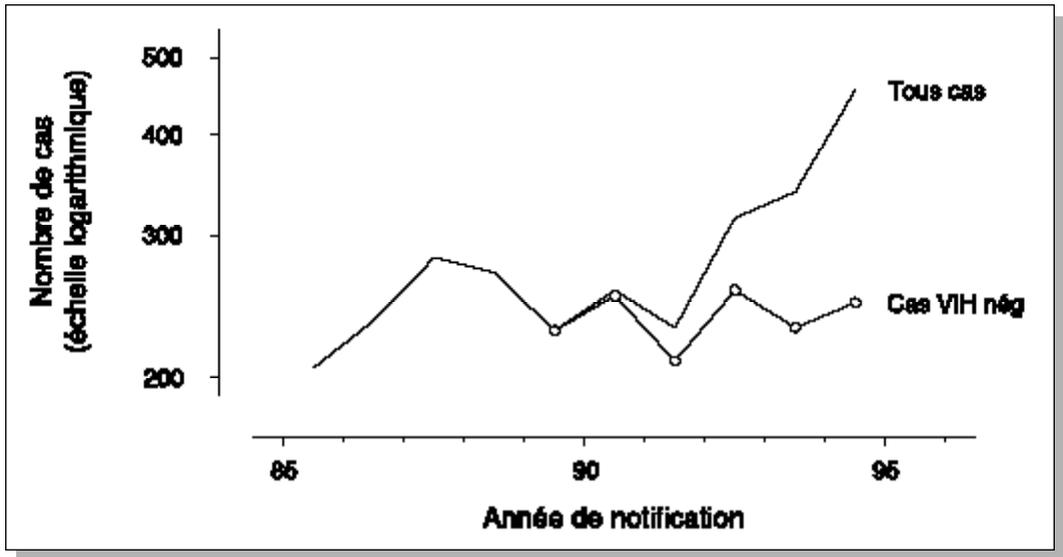


Figure 98. Cas déclarés de tuberculose à Chiang Rai en fonction du statut VIH, Thaïlande, 1990-1994 [358].

Les cas de tuberculose extra-pulmonaire étaient beaucoup plus souvent infectés par le VIH. La vaccination par le BCG s'est révélée constituer une protection relativement efficace contre la tuberculose parmi les adultes tant qu'ils n'étaient pas infectés par le VIH. Un deuxième tour d'enquête a montré une progression rapide de l'épidémie de VIH en seulement 3 années (figure 97, données inédites du Tanzania National Tuberculosis/Leprosy Programme, OMS et UICTMR). Cette progression rapide est particulièrement évidente dans les zones rurales.

Asie

En Asie, c'est dans le nord de la Thaïlande que l'impact du VIH sur la morbidité de la tuberculose s'est manifesté de la manière la plus évidente. Dans une étude comportant un test VIH systématique chez les patients tuberculeux, une augmentation rapide des déclarations de cas de tuberculose a été notée entre 1990 et 1994 (figure 98) [358], apparemment cette augmentation est uniquement attribuable à l'épidémie de VIH.

On sait encore peu de choses sur l'épidémie VIH parmi les tuberculeux en Inde, mais une étude menée à North Arcot, dans l'état tamoul de Nadu, a montré que la prévalence du VIH était de seulement 2 % parmi plus de 3 000 tuberculeux testés [359]. Cependant, le potentiel d'augmentation des cas de tuberculose est important :

les quatre premiers patients séropositifs apparus au Manipur, un des états du nord-est de l'Inde, étaient tous atteints de tuberculose [360].

L'impact potentiel du VIH sur la tuberculose au Vietnam est illustré par une étude réalisée dans un centre pour maladies respiratoires d'un hôpital d'Ho Chi Minh, où 70 % des patients VIH symptomatiques étaient atteints de tuberculose [361]. La prévalence de l'infection par le VIH parmi les toxicomanes utilisant des seringues est passée de 1 % en 1992 à 39 % en 1996 dans cette même ville. Le VIH a été identifié dans 42 des 53 provinces du pays [362].

En conséquence, une augmentation notable des cas de tuberculose dans ce pays est prévisible dans un avenir très proche.

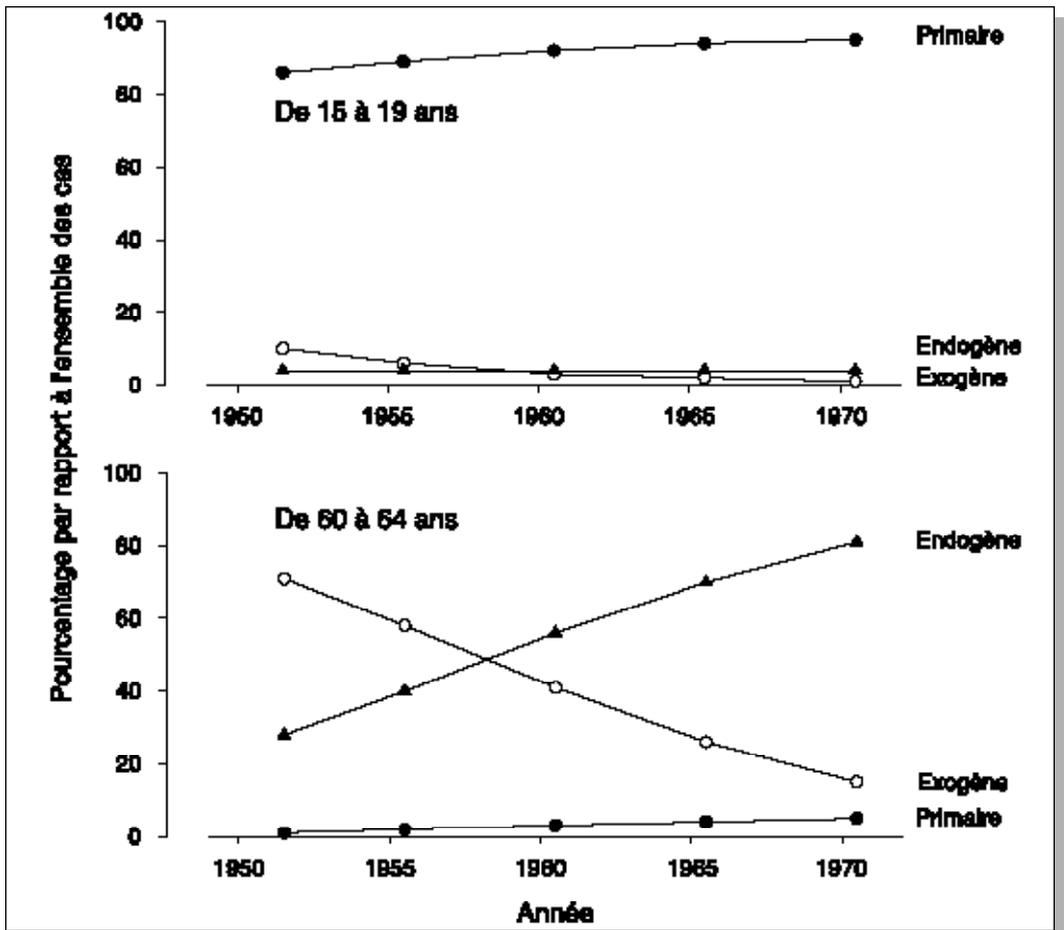


Figure 99. Estimation des contributions respectives à la morbidité tuberculeuse de l'infection récente (cercles pleins), de la réactivation endogène (triangles) et de la réinfection exogène (cercles évidés). Modèle construit à partir des données des Pays-Bas sur les sujets de sexe masculin âgés de 15 à 19 ans et de 60 à 64 ans [367].

Amérique Latine

En 1987-1988, selon une étude menée au Brésil, le taux d'infection VIH parmi les patients atteints d'une tuberculose pulmonaire, était inférieur à 1 % [363]. Dans une autre étude menée à Rio de Janeiro en 1989, une augmentation du taux d'infection VIH parmi les tuberculeux – atteignant un peu plus de 5 % – a été rapportée [364]. Dans une étude plus récente, la tuberculose a été classée troisième manifestation plus fréquente du SIDA, et la transmission de la tuberculose parmi les personnes infectées par le VIH a été de manière très exhaustive décrite au sein du système pénitentiaire, dans le cadre d'une enquête menée parmi les femmes incarcérées dans une prison de São Paulo, Brésil [365].

A Saint Domingue, République Dominicaine, une étude menée parmi des enfants tuberculeux a révélé une séroprévalence VIH de 6 % entre 1991 et 1994 [366].

Contributions respectives de la tuberculose primaire progressive, de la ré-infection exogène et de la réactivation endogène, à la morbidité

Les trois composantes contribuant à la morbidité sont :

- la tuberculose primaire progressive (passage de l'infection sub-clinique à la maladie dans les 5 ans suivant l'infection [137]),
- les cas résultant d'une ré-infection exogène par *M. tuberculosis* (tuberculose résultant d'une seconde infection, superposée à la première),
- les cas résultant de la réactivation endogène d'une première infection (plus de 5 ans après la première infection).

Sutherland et ses collègues ont développé pour les Pays-Bas un modèle permettant d'estimer adéquatement la contribution respective de ces trois composantes à partir des données observées pour la période 1951 - 1970, [367]. L'exemple des tuberculeux de sexe masculin (figure 99) de deux classes d'âge, 15-19 ans et 60-64 ans, montre que non seulement il y a d'énormes différences dans les estimations des contributions respectives de ces composantes pour ces classes d'âge, mais également que d'importants changements surviennent dans le temps. Durant cette période, le risque d'infection tuberculeuse aux Pays-Bas a décliné annuellement de plus de 14 % en moyenne. Quelle que soit l'année, la tuberculose résultant d'une primo-infection apporte la plus grande contribution aux cas de la classe d'âge la plus jeune, les deux autres composantes jouant un rôle mineur. *A contrario*, pour la classe d'âge des 60-64 ans, la tuberculose primaire joue un rôle limité durant la totalité de la période,

les contributions relatives de la ré-infection exogène et de la réactivation endogène échangeant leur place de manière importante : pour cette classe d'âge, plus le risque d'infection est faible, plus le rôle de la réactivation endogène est important.

Ces résultats ont vraisemblablement une portée universelle : plus le déclin du risque d'infection est marqué et la population âgée, plus la réactivation endogène d'une infection préexistante prend d'importance en tant que source de nouveaux cas. Telle a été en général la situation dans la plupart des pays industrialisés. Les connaissances sur la contribution respective de ces trois composantes à la morbidité globale de la tuberculose ont d'importantes répercussions stratégiques. Plus la proportion des cas attribuables à une infection récente ou à une ré-infection exogène est grande – et plus la proportion des cas attribuables à une réactivation endogène est petite – plus grandes seront les chances de succès d'une intervention visant à réduire la durée de contagiosité.

Les techniques moléculaires visant la caractérisation individuelle des souches de *M. tuberculosis* permettent de déterminer la place de la tuberculose résultant d'une primo-infection et d'une ré-infection, par rapport à celle résultant d'une réactivation endogène. En utilisant des techniques comme le typage RFLP des souches de *M. tuberculosis*, il a été possible de démontrer, dans certaines parties des États-Unis, que les cas de tuberculose résultant d'une primo-infection étaient beaucoup plus fréquents que ce à quoi l'on s'attendait.

Dans la ville de New-York, 40 % des cas de tuberculose étaient attribuables à une transmission récente [368], et un tiers à San Francisco [369]. C'est seulement sur cette base qu'il a été possible de comprendre l'impact immédiat sur l'incidence de la tuberculose que l'amélioration des mesures de lutte a pu apporter dans la ville de New-York [245].

La tuberculose attribuable à M. bovis

Dans les pays industrialisés, on pense que les cas de tuberculose provoqués par *M. bovis* sont devenus rares. Cependant, le diagnostic en laboratoire pouvant se révéler difficile [47], une sous-déclaration ou plutôt une classification erronée de l'organisme parmi les espèces du complexe *M. tuberculosis* peut être fréquente. Kleeberg a passé en revue la fréquence des cas dus à *M. bovis* [370]. Durant les premières décennies du vingtième siècle, on trouvait souvent que 10 à 30 % des cas de tuberculose ganglionnaire étaient dus aux bacilles de la tuberculose bovine, ainsi que 5 % des cas de tuberculose pulmonaire. Dans les années 1960, la proportion était descendue à moins de 1 ou 2 % dans la plupart des pays où ces cas étaient notifiés.

Epidémiologie prédictive : perspectives pour l'épidémie

Pays industrialisés

Le cours de l'épidémie de tuberculose dans les pays industrialisés sera le résultat de multiples facteurs. Dans la majorité des pays d'Europe occidentale, les populations présentant un risque particulier d'infection par le VIH étant rapidement remplacées par des cohortes virtuellement non infectées par le bacille de la tuberculose, on prévoit que l'épidémie de VIH n'aura qu'un impact limité sur la tuberculose. Bien que l'infection par le VIH puisse provoquer une augmentation des cas de tuberculose parmi les toxicomanes usant de seringues infectées par le VIH, il est peu probable que cet excès de morbidité affecte sérieusement la morbidité au sein de la population indigène générale de ces pays.

Häro a effectué des projections de l'incidence de la tuberculose pour la Finlande en se basant sur l'analyse historique de la morbidité de la tuberculose par cohortes d'année de naissance [271]. Ses projections prévoient une diminution rapide de la tuberculose au sein de la population indigène de Finlande (figure 100).

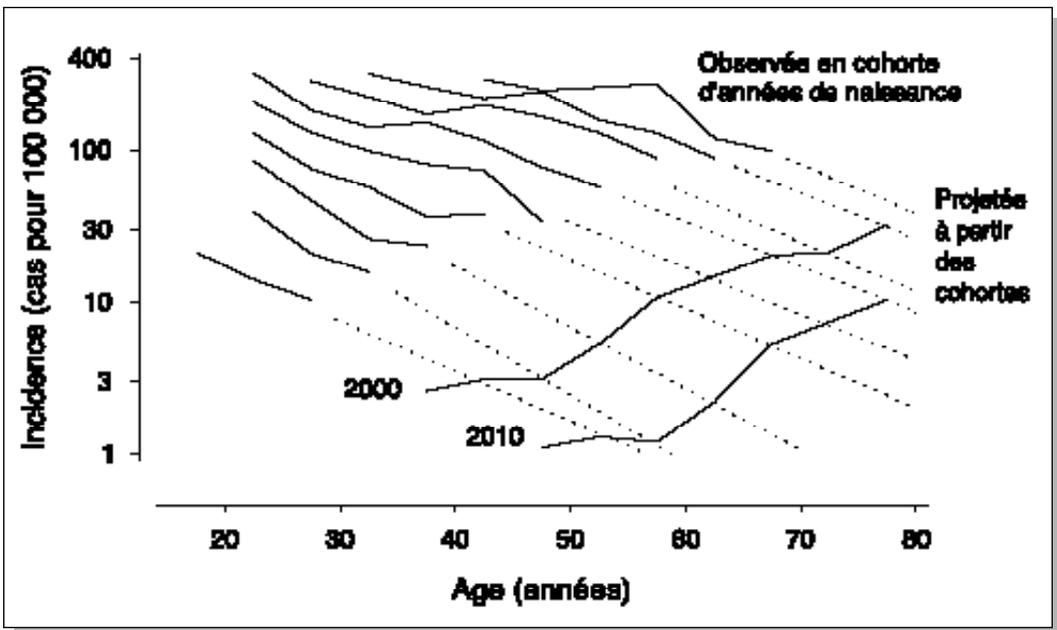


Figure 100. Projections des taux d'incidence de la tuberculose respiratoire en Finlande pour les sujets de sexe masculin pour les années 2000 et 2010. Les valeurs observées sont les cas déclarés de tuberculose en fonction de l'âge par cohorte d'années de naissance de 5 ans. Les lignes en pointillé indiquent les projections de l'incidence au sein d'une même cohorte. A partir de ces projections, l'incidence en fonction de l'âge est déduite pour les années 2000 et 2010 [271].

Entre 2015 et 2020, l'incidence prévue sera inférieure à un cas pour un million d'habitants.

Ces projections finlandaises valent vraisemblablement pour la population indigène de la plupart des pays d'Europe occidentale, avec une réserve cependant : comme on l'a montré, les migrations internationales ont un impact croissant sur les déclarations de cas de tuberculose dans les pays industrialisés. La morbidité de la tuberculose devrait donc continuer à décliner, se stabiliser, voire augmenter, selon l'ampleur des migrations et l'origine des immigrants. Le risque d'infection au sein de la population indigène étant en rapide régression, la contribution à la transmission par des cas survenant parmi les migrants deviendra relativement plus importante. Pour les Pays-Bas, de 1993 à la fin de 1995, on estime qu'un peu moins d'un cinquième des cas notifiés au sein de la population néerlandaise étaient le résultat d'une transmission récente par une source non-néerlandaise [304]. Le nombre absolu des cas résultant de ce type de transmission est cependant relativement faible, et il est probable qu'il le restera ; on prévoit cependant que leur importance relative freinera la tendance naturelle à une auto-élimination de la tuberculose dans les pays concernés.

Dans les pays multiethniques comme les Etats-Unis, on a montré que le laxisme dans la lutte peut rapidement mener à une résurgence de la tuberculose parmi les groupes ethniques présentant une prévalence d'infection tuberculeuse plus élevée que la population générale. Ceci peut se révéler particulièrement important si plusieurs facteurs favorisant la transmission des bacilles et le passage de l'infection à la maladie s'accumulent. L'expérience, en particulier celle acquise dans la ville de New-York, montre également que des mesures appropriées de lutte peuvent nettement influencer le cours de l'épidémie.

Pays à faibles revenus

La tuberculose et l'épidémie de VIH y sont devenues deux entités intrinsèquement liées, la prévention de la première dépendant fortement de l'intégrité du système immunitaire cellulaire, alors que la seconde attaque précisément ce système. En conséquence, il est probable que l'épidémie de tuberculose va aller en s'aggravant considérablement dans un avenir proche dans de nombreux pays à faibles revenus. La situation reste précaire, même dans les pays qui ne sont pas sérieusement affectés par l'épidémie de VIH, lorsque la prévalence de l'infection tuberculeuse est élevée chez les jeunes. En effet, le cours de l'épidémie tuberculeuse dans ces pays dépendra grandement des succès rencontrés dans la mise en place de stratégies de lutte visant à réduire, le plus rapidement possible, le risque d'infection de la tuberculose dans la communauté.

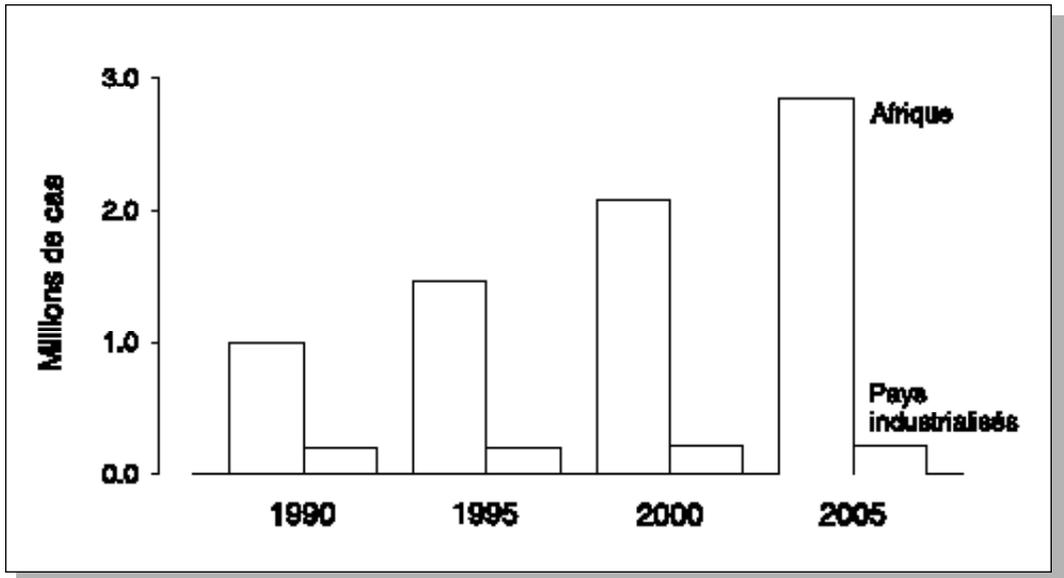


Figure 101. Incidence attendue de la tuberculose en Afrique et dans les pays fortement industrialisés pour les années 1990-2005, Organisation Mondiale de la Santé [289].

Un modèle tentant de prédire l'ampleur du problème de la tuberculose en Afrique subsaharienne suggère, dans les prévisions les plus optimistes, que la tuberculose aura connu une augmentation de 50 à 60 % entre 1980 et 2000 [371]. Selon ce modèle, même les scénarios prévoyant un décuplement des cas à frottis positifs ne sont pas entièrement invraisemblables.

Une analyse effectuée par l'OMS en 1993 a tenté de prévoir l'incidence de la tuberculose dans diverses régions du monde. Ces projections ont tenu compte de l'état actuel des mesures de lutte, de la croissance démographique, de l'impact de l'épidémie de VIH, et d'autres facteurs [289]. Les prévisions concernant l'Afrique subsaharienne contrastent avec celles des pays hautement industrialisés (figure 101).

Malgré les efforts actuellement fournis pour lutter contre la maladie, et sans apport de ressources supplémentaires pour diminuer la transmission à partir des cas contagieux nouvellement apparus sur la base d'un diagnostic précoce de ces derniers, la situation globale de la tuberculose va probablement aller en s'aggravant durant les années à venir, comme le prévoit le modèle de Dye et de ses collaborateurs de l'OMS [126]. Cette menace est particulièrement grave pour les pays déjà sérieusement affectés par la pandémie du VIH et dont le programme de lutte contre la tuberculose est actuellement peu efficace.

CHAPITRE 4

Les décès dus à la tuberculose

Le nombre de décès dus à la tuberculose constitue le plus ancien indicateur enregistré de l'épidémie de tuberculose dans les pays industrialisés. Par contre, les informations sur ces décès ne sont que rarement ou jamais systématiquement recueillies dans les pays à faibles revenus. Il faut donc faire preuve de quelque prudence lorsqu'on doit interpréter les indicateurs de mortalité ou de létalité. La mortalité de la tuberculose est enregistrée depuis des siècles dans certains pays, c'est-à-dire depuis une époque où l'on n'avait pas encore identifié la nature contagieuse de la maladie, ni l'organisme la provoquant. La détermination de la tuberculose en tant que cause de décès, particulièrement sur la base des sources d'informations les plus anciennes, est loin d'être certaine. A partir de la seconde moitié du XX^e siècle, la chimiothérapie a réduit nettement la létalité des cas de tuberculose, et dans de nombreux pays industrialisés la mortalité de la maladie est donc devenue un faible indicateur de l'ampleur du problème. En outre, les statistiques des pays industrialisés s'appuient sur les actes de décès, sources de multiples erreurs possibles [372, 373].

Epidémiologie étiologique : facteurs de risque de décès dus à la tuberculose (létalité des cas)

Le risque de mourir de la tuberculose dépend de la localisation et du type de maladie ainsi que de la précocité du diagnostic. Durant l'ère pré-chimiothérapique, la létalité des cas de méningite tuberculeuse approchait les 100 % [374, 375]. D'un autre côté, la tuberculose des ganglions lymphatiques périphériques a toujours été relativement bénigne en termes de létalité [160], à moins que – résultat ou conséquence d'une propagation lympho-hématogène – elle ne soit compliquée par une tuberculose localisée ailleurs.

D'un point de vue épidémiologique, les décès dus à une tuberculose pulmonaire sont les plus significatifs, et ils sont la cause de la majorité des décès dus à cette maladie. La forme de tuberculose pulmonaire considérée est d'une grande

importance, les cas à frottis positifs présentant une létalité beaucoup plus élevée que les cas à frottis négatifs. Ce fait a été illustré lors d'un suivi à long terme des patients admis dans un sanatorium suisse entre 1912 et 1927, où la létalité approchait 60 % dans les cas de tuberculose "ouverte", à comparer à une létalité des cas de tuberculose "fermée" d'environ 10 à 15 % (figure 102) [376]. Plusieurs études menées durant l'ère pré-chimiothérapique rapportent une létalité élevée des cas de tuberculose à frottis positifs [129, 377-382]. Trois exemples, un au Royaume-Uni [380], un en Suède [129] et un au Danemark [382], montrent qu'environ un tiers des patients à frottis positifs mouraient dans l'année suivant le diagnostic, et, à 5 ans, la moitié ou les deux tiers de ces patients étaient morts (figure 103).

Bien que les chances de survivre à une tuberculose se soient considérablement améliorées avec l'avènement de la chimiothérapie, la létalité des cas de tuberculose reste à un niveau inacceptable pour diverses raisons.

Il est difficile de déterminer le nombre de patients mourant d'une tuberculose non diagnostiquée, la plupart de ces cas passant inaperçus. Néanmoins, l'ampleur relative du problème a été évoquée dans plusieurs études. Durant une période de 4 ans, de 1985 à 1988, 5 % de tous les cas de tuberculose notifiés aux Etats-Unis ne reçurent aucun traitement anti-tuberculeux [383] ; la proportion des cas diagnostiqués au moment du décès augmentait avec l'âge (figure 104), elle était de 15 à

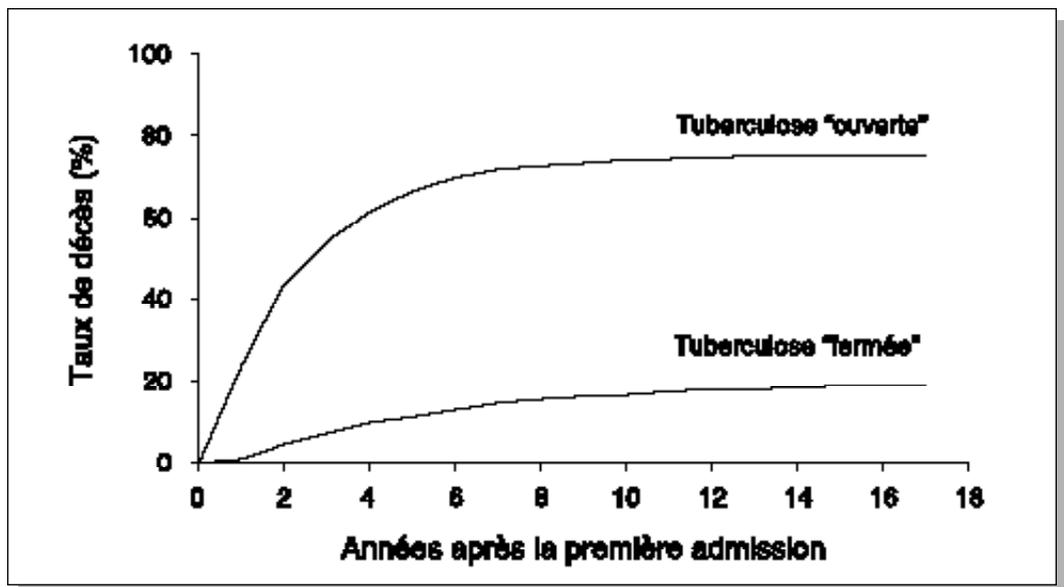


Figure 102. Survenue des décès chez les patients tuberculeux pulmonaires avant l'ère de la chimiothérapie dans un sanatorium suisse, en fonction des constatations bactériologiques initiales [376].

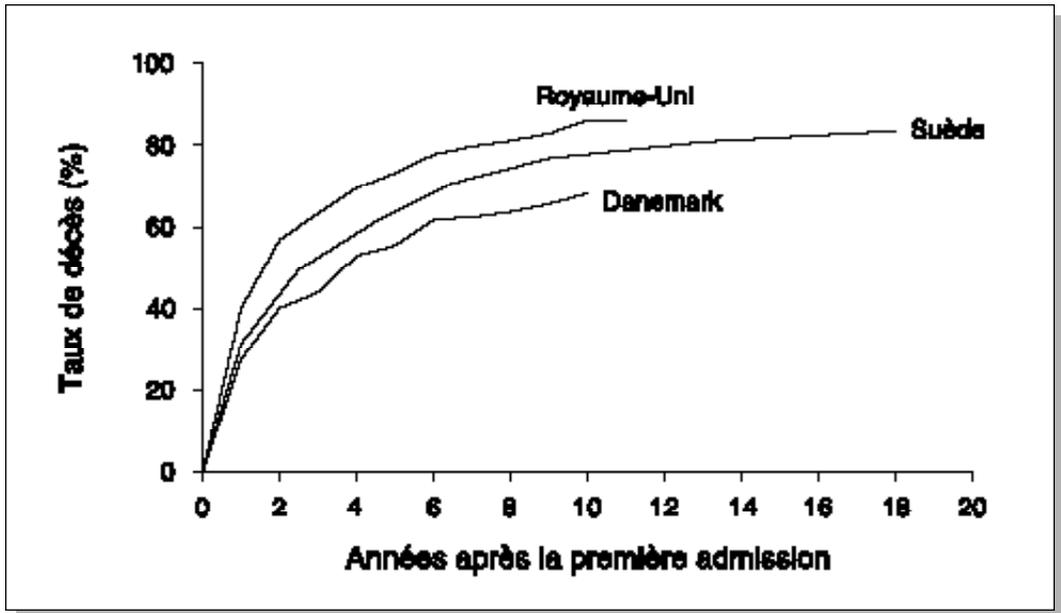


Figure 103. Létalité cumulée des cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs non traités au Royaume-Uni, 1928-1938 [380], en Suède, 1910-1934 (sujets de 15 à 29 ans) [129], et au Danemark, 1925-1929 (sujets de 16 à 25 ans) [382].

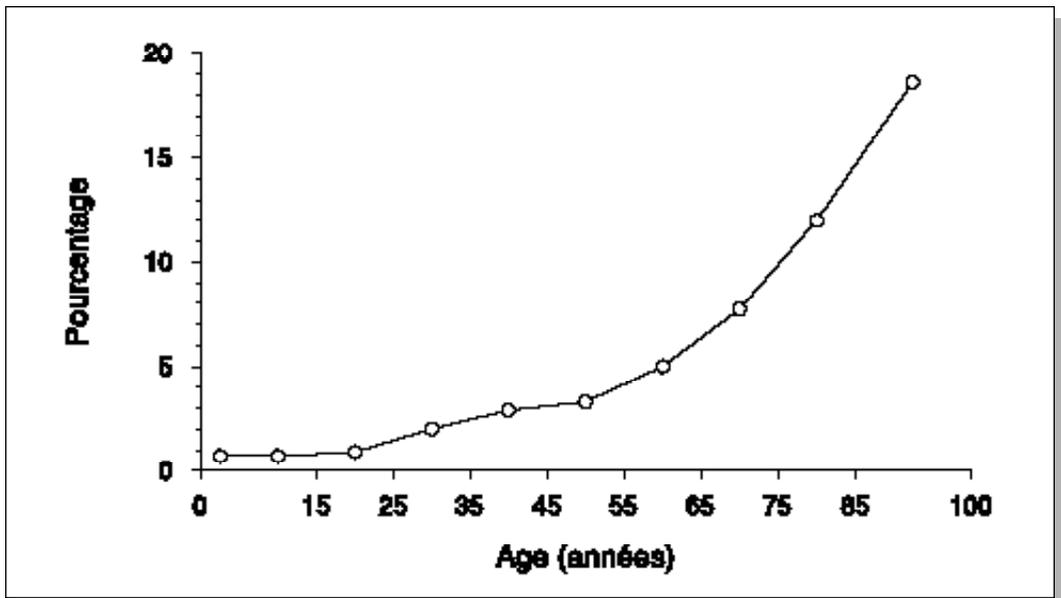


Figure 104. Pourcentage des cas de tuberculose diagnostiqués post-mortem, en fonction de l'âge, Etats-Unis, 1985-1988 [383].

20 % pour les tuberculoses miliaire, péritonéale, ou méningée. L'étude en question ne distinguait pas entre les cas déclarés au seul moment de l'autopsie et les cas cliniquement suspects dont le diagnostic définitif n'était disponible qu'après le décès du patient. On sait, sur la base d'autres études, que ces deux situations se produisent [143, 349, 384, 385].

En effet, plusieurs enquêtes sur les autopsies ont révélé que la tuberculose peut passer totalement inaperçue, n'étant jamais suspectée [385-388]. Dans trois études différentes, la tuberculose était la cause première de décès ou une cause associée pour jusqu'à 50 % des cas de tuberculose non diagnostiqués avant autopsie [384, 385, 389]. Il a également été démontré que la létalité peut varier en fonction de la spécialité du praticien effectuant le diagnostic [390].

Ne pas diagnostiquer un cas de tuberculose peut mener non seulement au décès du patient, mais également, en cas de tuberculose pulmonaire, contribuer à une transmission méconnue à la famille, aux amis, aux agents de santé et autres relations du malade. Dans une enquête menée à Baltimore, Etats-Unis, au début des années 1960, 44 % des cas notifiés au moment même du décès étaient considérés comme ayant pu transmettre la maladie [391].

Devant un cas de tuberculose pulmonaire non diagnostiquée, on ne peut faire profiter les personnes qu'il a infectées des mesures préventives qui s'imposent. Or, dans les pays industrialisés, certains rapports signalent que l'immense majorité des patients notifiés ou diagnostiqués au moment du décès avaient été hospitalisés avant ce décès [384, 387, 391], ce qui indique qu'on n'a pas saisi une chance d'empêcher le décès.

Les raisons empêchant un diagnostic de tuberculose vont de l'omission des règles diagnostiques actuelles permettant de confirmer une tuberculose [373, 392, 393], aux erreurs d'interprétation des symptômes cliniques et des signes radiographiques pris à tort pour un cancer, une pneumonie ou une autre affection [387].

Des études récentes menées parmi des patients tuberculeux infectés par le VIH, montrent que les décès dus à un diagnostic tardif de la tuberculose auraient pu être évités si un nombre adéquat d'échantillons pour analyse avait été obtenu, et si une chimiothérapie anti-tuberculeuse d'épreuve avait été administrée aux patients symptomatiques ayant une radiographie suggérant une tuberculose [394-396]. Une fois le diagnostic posé, la qualité du traitement affecte également l'issue de la maladie comme le montre clairement une étude menée à North Arcot, Inde [397] : moins les patients prenaient les médicaments prescrits, plus leur probabilité de mourir augmentait, cette probabilité augmentant encore avec l'âge (figure 105).

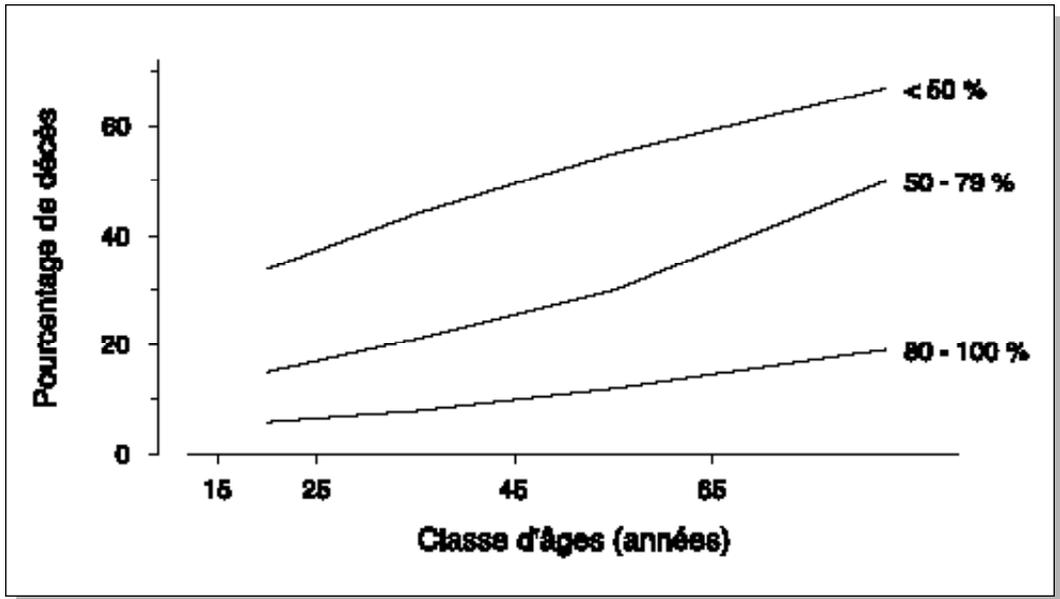


Figure 105. Létalité des patients tuberculeux pulmonaires traités par rifampicine, 6 à 36 mois après le début du traitement, en fonction de la quantité de médicaments pris et de l'âge, North Arcot, Inde [397].

Epidémiologie descriptive : mortalité

Des données sur la mortalité de la tuberculose sont collectées depuis longtemps dans de nombreux pays industrialisés [398-401]. En Angleterre, les données disponibles laissent supposer que la mortalité due à la tuberculose a commencé à augmenter au XVI^e siècle, atteignant un maximum à Londres probablement avant 1750 (figure 106) [399].

L'épidémie de tuberculose dans les capitales de l'Europe occidentale a atteint un pic durant la première moitié du XIX^e siècle, et quelques décennies plus tard dans celles de l'Europe orientale. Bien que la précision du diagnostic soit certainement douteuse, et la collecte des données irrégulière, la tendance globale est évidente. Ceci permet peut-être de conclure que l'épidémie de tuberculose en Europe occidentale s'est étendue sur au moins 300 ans, et que le tribut annuel payé à la maladie, à son apogée, s'élevait à 1 % de la population.

Les données disponibles pour les pays industrialisés au XX^e siècle montrent que la mortalité de la tuberculose a décliné progressivement, mais que chacune des deux guerres mondiales a provoqué une recrudescence de cette mortalité [402, 403].

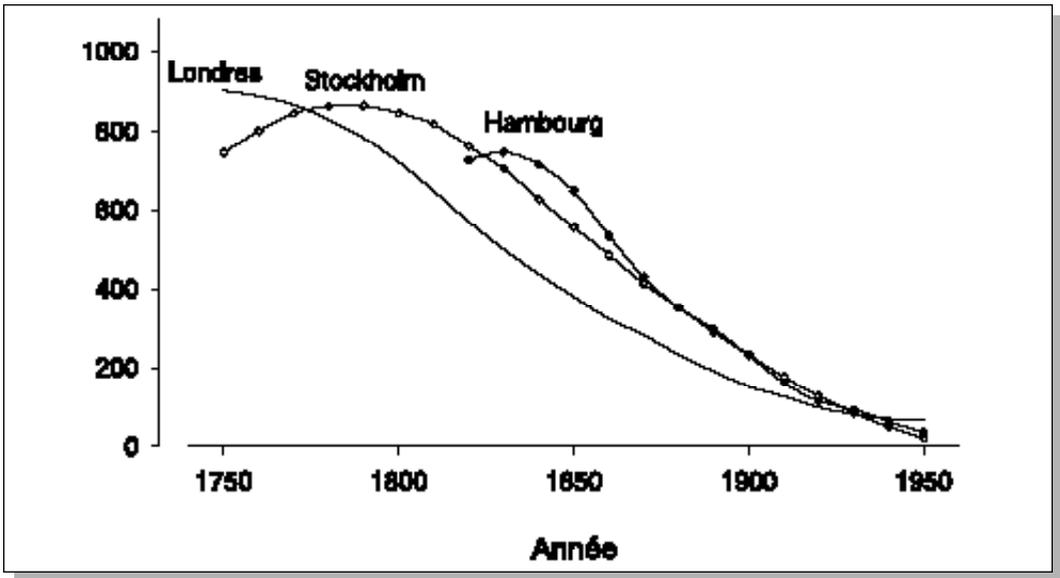


Figure 106. Mortalité due à la tuberculose à Londres, Stockholm et Hambourg, modélisée à partir des données disponibles. Figure reproduite avec l'autorisation de l'American Thoracic Society/ American Lung Association [399].

Particulièrement instructives sont les données sur la mortalité en Allemagne pour la période 1892-1941 (figure 107) [402]. La mortalité de la tuberculose a augmenté en flèche dès le début de la Première Guerre Mondiale, mais, à la fin de cette dernière, elle est rapidement retombée et a repris sa pente de diminution antérieure. La tendance à long terme de la mortalité est donc demeurée inchangée malgré l'épidémie durant la guerre.

On peut en conclure que le risque d'infection a probablement continué à décliner durant la guerre, et que la très probable augmentation de la morbidité (non mesurée) était associée à une létalité accrue et accélérée, ce qui a empêché un excès de transmission [122].

En général, les données sur la mortalité en fonction de l'âge sont présentées transversalement telles qu'elles sont recueillies sur une année donnée. Andvord, en Norvège, fut le premier à remarquer que les données transversales sur la mortalité offraient une vue incomplète de l'épidémiologie de la tuberculose, et que l'analyse par cohortes d'année de naissance fournissait beaucoup plus d'informations [273-275]. Opérant une analyse transversale des données sur la mortalité de la tuberculose au Massachusetts, Etats-Unis, Frost a constaté que le taux de décès était relativement constant au-delà de l'âge de 30 ans [276].

Cependant, au sein de chaque cohorte d'année de naissance, la mortalité de la tuberculose présentait des sommets, l'un durant l'enfance, l'autre entre 20 et 30 ans.

Les données sur la mortalité de la tuberculose respiratoire en Suisse illustrent bien la situation des pays industrialisés où une telle information est disponible. Par exemple, les données transversales montrent que la mortalité de la tuberculose décline pour chaque décennie successive, mais que depuis 1901 elle a augmenté avec l'âge parmi les sujets de sexe masculin (figure 108) [404]. Parmi les femmes, deux sommets peuvent être observés, l'un parmi les jeunes adultes et l'autre parmi les personnes âgées (figure 109). Il est clair que les taux élevés observés parmi les personnes âgées, lors de l'examen transversal des données, ne fait que refléter les vestiges d'une mortalité beaucoup plus élevée vécue par la cohorte lorsqu'elle était beaucoup plus jeune.

Trois facteurs majeurs déterminent les caractéristiques de la mortalité : l'âge, la cohorte de naissance, et les événements particuliers survenant au cours d'une époque, comme une guerre par exemple.

Les études transversales sur la mortalité ne sont pas capables, à elles seules, de tout dire. Les différences en fonction de l'âge au sein de chaque cohorte sont claires et indiquent, comme par exemple en Suisse, que durant toute la période étudiée

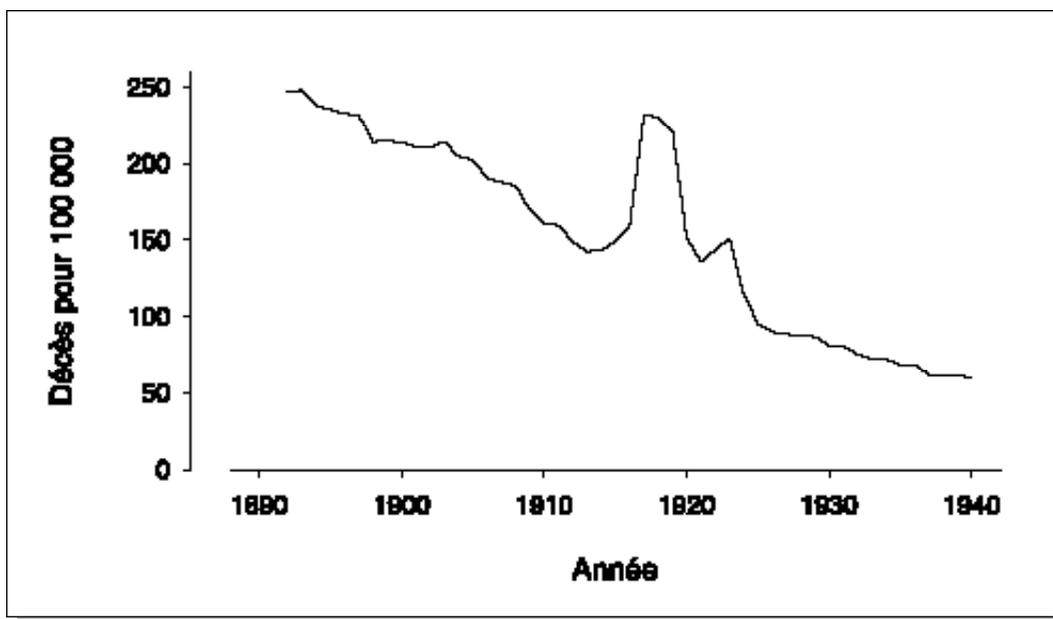


Figure 107. Mortalité due à la tuberculose en Allemagne, 1892-1940. Figure reproduite avec l'autorisation de la Georg Thieme Verlag [402].

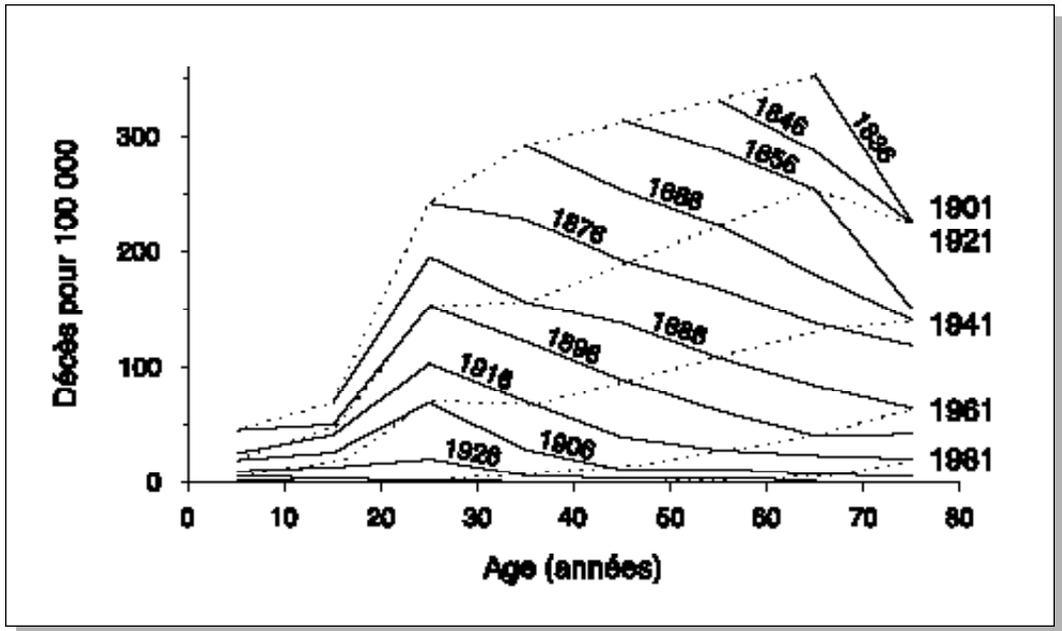


Figure 108. Mortalité due à la tuberculose respiratoire en fonction de l'âge parmi les sujets de sexe masculin, 1901-1981, Suisse. Les lignes en pointillé correspondent aux données analysées de manière transversale, les lignes continues correspondent aux données analysées par cohorte d'années de naissance. Figure reproduite avec l'autorisation de la Birkhäuser Publishing Ltd. [404].

ce sont les jeunes adultes qui, au sein de chaque cohorte, ont payé le tribut le plus lourd à la tuberculose. Dans l'exemple de la Suisse, les cohortes successives vivent une mortalité de plus en plus faible (figures 108 et 109) [404]. Cette manière d'examiner les données permet également de regarder beaucoup plus loin dans le passé que par examen transversal. Dans notre exemple, la première enquête transversale disponible date de 1901. Néanmoins, l'approche par cohorte suggère que la mortalité de la tuberculose en Suisse avait commencé à diminuer beaucoup plus tôt.

Le degré de parallélisme entre les courbes produites par les cohortes successives est l'essence même de l'approche par période. Toute distorsion due à une déviation du parallélisme indique l'importance des événements séculaires ou ponctuels qui ont modifié la mortalité de la tuberculose. Le modèle proposé par Collins [405] et ses analyses des données sur l'Angleterre et le Pays de Galles suggèrent que l'introduction de mesures médicales, bien qu'affichant une influence marquée sur la période en question, n'a compté que pour seulement 2 ou 3 % du déclin total de la mortalité de la tuberculose respiratoire.

En d'autres termes, la tendance évolutive par cohorte suggère un déclin continu des décès dus à la tuberculose, même en l'absence de mesures médicales.

Certaines estimations du tribut mondial payé à la tuberculose fournissent le chiffre de 2,5 millions de décès par an [288], mais l'OMS a récemment corrigé les estimations, proposant désormais le chiffre de 1,5 million [406].

Epidémiologie prédictive : tribut prévisible payé à la tuberculose

La létalité de la tuberculose étant très étroitement liée à l'accès à un diagnostic précoce et à une chimiothérapie curative des cas patents, notamment ceux à frottis positifs, l'ampleur de la mortalité de la tuberculose dans l'avenir ne dépendra pas tant de l'épidémiologie de la maladie que de l'accessibilité à un traitement efficace.

L'OMS a fourni des estimations du nombre de décès imputables à la tuberculose pour les années 1990-2000 [289]. Ces estimations sont basées sur l'hypothèse que les stratégies d'intervention mises en œuvre restent les mêmes que celles en vigueur pour l'estimation du nombre de décès en 1990, et ce durant toute la période envisagée.

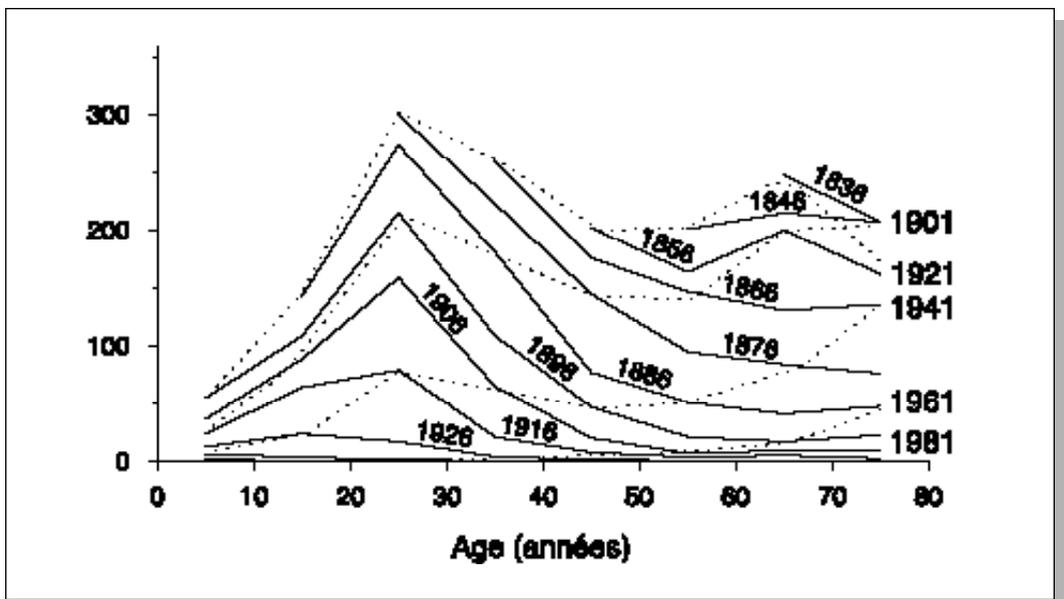


Figure 109. Mortalité due à la tuberculose respiratoire en fonction de l'âge parmi les sujets de sexe féminin, 1901-1981, Suisse. Les lignes en pointillé correspondent aux données analysées de manière transversale, les lignes continues correspondent aux données analysées par cohorte d'années de naissance. Figure reproduite avec l'autorisation de la Birkhäuser Publishing Ltd. [404].

Selon ces estimations, moins de 1 % des décès surviennent dans le monde industrialisé, alors que pour l'Afrique les décès augmentent sans commune mesure (figure 110).

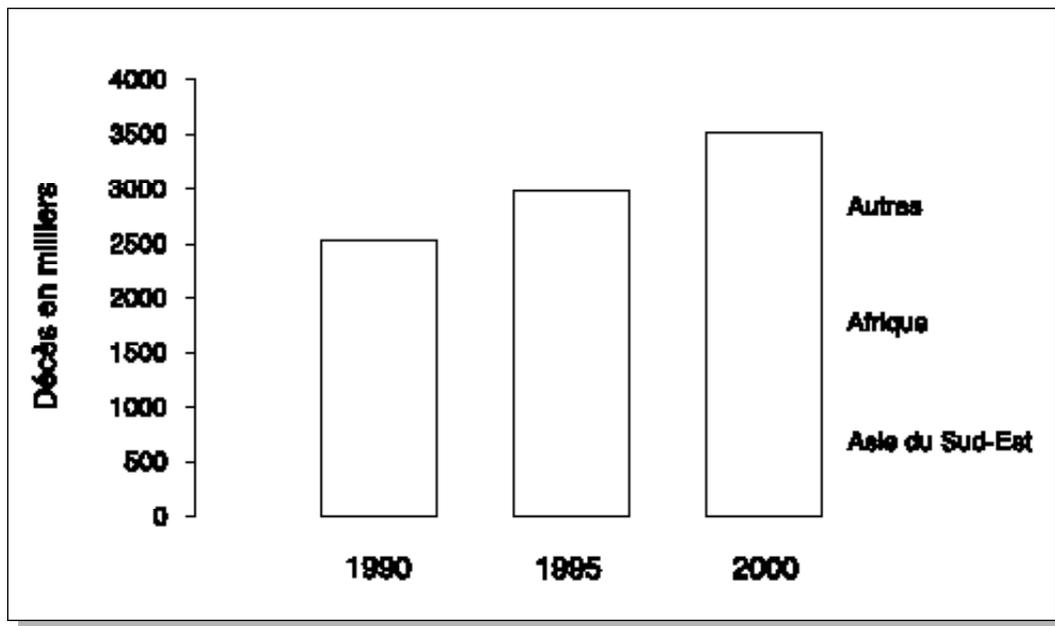


Figure 110. Estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé concernant le nombre annuel de décès dus à la tuberculose, 1990-2000 [289].

Résumé et conclusion

Une récapitulation de l'épidémiologie de la tuberculose, en fonction des types de questions épidémiologiques abordées, est présentée dans le tableau 3.

Exposition

Une exposition significative dépend de la présence de cas incidents, mais il existe des facteurs importants qui font varier le degré de l'exposition. Ce sont tout particulièrement la durée de la contagiosité, et le nombre d'interactions entre sujets-contacts et malades contagieux par unité de temps. Ces facteurs peuvent varier fortement selon les populations, l'époque, la densité de population, les conditions climatiques, etc.

Infection

La tuberculose est essentiellement transmise par voie aérienne. Le lait infecté par *M. bovis* peut être une source importante d'infection dans la communauté, mais il semble que sa contribution à la morbidité globale de la tuberculose soit en général limitée. La tuberculose n'est pas une maladie aussi aisément transmissible que d'autres maladies à transmission par voie aérienne. Le nombre de bacilles de la tuberculose excrétés par un patient tuberculeux détermine de manière critique le nombre de personnes que ce patient est capable d'infecter. Les patients présentant des frottis positifs pour la présence de bacilles acido-alcool-résistants à l'examen microscopique direct du crachat sont les sources majeures de contagion dans la communauté.

Le risque pour un individu susceptible de devenir infecté dépend de la densité de bacilles de la tuberculose présents dans l'air inhalé et de la durée de cette exposition. La ventilation est donc un moyen important de réduire la concentration de microgouttelettes infectieuses dans l'air. Ces microgouttelettes peuvent rester en suspension dans un intérieur clos pendant une longue période de temps sans perdre

Table 3. Résumé de l'épidémiologie de la tuberculose

Type d'épidémiologie	Exposition	Infection
Etiologique	<ul style="list-style-type: none"> ● Incidence ● Durée de la contagiosité ● Contacts par unité de temps 	<p>G/V x Δt</p> <ul style="list-style-type: none"> ● G : Nombre de microgouttelettes infectieuses expectorées dans un espace aérien commun - exogène, dépend des déterminants de la source d'infection (localisation de la maladie, production d'aérosol, charge bactérienne) ● V : Volume de l'espace aérien commun ● Δt : Durée de l'exposition
Descriptive	<p>?? - ne se prête pas à la quantification (absence d'outil pour la mesure)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Méthode : test tuberculinique ● Problèmes méthodologiques - caractéristiques opérationnelles du test tuberculinique ● Pays à faibles revenus : la moitié ou plus de la population productive est infectée ● Pays industrialisés: la moitié des personnes âgées sont infectées, 1/10 ou moins de la population productive est infectée ● Prévalence de l'infection tuberculeuse au niveau mondial: environ 1/3 de la population
Prédictive	<p>Dépend des possibilités de modification des co-variables étiologiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Modélisation du risque annuel d'infection (RAI) ● Tendances : diminution rapide dans les pays industrialisés, diminution lente dans les pays à faibles revenus, probable augmentation dans plusieurs pays à faibles revenus sévèrement touchés par l'épidémie du VIH

Maladie	Décès
<p>Facteurs de risque principaux (endogènes)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Temps écoulé depuis l'infection ● Infection à VIH ● Tuberculose antérieure non ou mal traitée ● Autres facteurs : âge, genre, malnutrition, diabète, silicose, cancers, facteurs génétiques, etc. 	<p>Facteurs de risque principaux</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Localisation principale de la maladie ● Retard au diagnostic et au traitement ● Age
<ul style="list-style-type: none"> ● Risque de maladie le plus élevé chez les adultes jeunes ● Pays industrialisés : diminution séculaire de la morbidité dans la population indigène, avec quelques perturbations mineures ● Pays industrialisés : augmentation des cas dus aux migrations internationales ● Pays à faibles revenus : morbidité diminuant lentement dans certains, augmentant de manière exponentielle dans d'autres touchés par le VIH ● Estimation : 7,5 à 8 millions de nouveaux cas/an 	<ul style="list-style-type: none"> ● Mortalité la plus élevée chez les adultes jeunes ● Pays industrialisés : l'épidémie date de plus de 300 ans et touche à sa fin ● Pays à faibles revenus : pas d'information ● Estimations officielles : 1,5 million de décès par an, difficile à vérifier
<ul style="list-style-type: none"> ● Sombres perspectives pour les pays ayant actuellement une haute prévalence d'infection tuberculeuse dans la population jeune et concomitamment touchés par l'épidémie à VIH ● Equilibre critique dans les pays à haute prévalence d'infection tuberculeuse mais faible prévalence VIH ● Excellentes perspectives pour la population indigène de la plupart des pays industrialisés 	<ul style="list-style-type: none"> ● Taux négligeable dans la population indigène des pays industrialisés ● Dans les pays à faibles revenus, dépend de l'évolution de la morbidité et de la mise en œuvre des programmes

leur potentiel infectieux, alors qu'à l'extérieur, exposés aux rayons solaires ultraviolets, les bacilles meurent en règle générale rapidement.

Théoriquement, l'incidence de l'infection est épidémiologiquement le paramètre qui fournit le plus d'informations, car il indique l'ampleur de la transmission en cours. En règle générale, on ne peut mesurer directement cette incidence de l'infection ; le calcul du risque annuel moyen d'infection à partir d'une enquête tuberculique, approximation du paramètre étudié, est devenu un des outils les plus appréciés de l'épidémiologie de la tuberculose. Malheureusement, le test tuberculique pose de grands problèmes techniques, notamment la sélection d'une tuberculine standardisée, la technique d'administration, et la lecture des résultats du test. Même si tous ces problèmes sont résolus, il est souvent excessivement difficile d'interpréter les résultats du test et de parvenir à une estimation de la prévalence de l'infection. Les sensitines des mycobactéries environnementales et *M. bovis* BCG provoquent des réactions croisées avec la tuberculine standard. Plus ces phénomènes sont fréquents et basse la prévalence réelle de l'infection, plus il sera difficile d'évaluer la situation réelle à cause de ces facteurs confondants.

Lorsque l'on parvient à déterminer la prévalence de l'infection, le calcul du risque d'infection à partir d'une ou même de deux enquêtes successives ne fournit des informations que sur l'ampleur de la transmission quelque part dans le passé, dépendant de l'âge des personnes testées. En raison de ce caractère "moyen", le risque d'infection obtenu peut ne pas rendre compte de changements survenus récemment.

La connaissance du risque d'infection ne fournit pas d'informations précises sur l'incidence attendue du nombre de malades. Il ne peut en effet qu'exprimer la capacité qu'ont les cas incidents à transmettre les bacilles de la tuberculose au sein de la communauté. Ceci dépend du nombre de cas contagieux, de la durée de la contagiosité, des caractéristiques de l'exposition et de la population exposée.

Le risque d'infection a cependant été régulièrement utilisé pour comparer l'étendue du problème de la tuberculose dans diverses populations. Lorsque techniquement interprétable, c'est le seul outil dont on dispose pour indiquer le degré moyen de transmission ayant eu lieu pendant une période déterminée. Il est utile pour estimer globalement le niveau du problème posé par la tuberculose dans une communauté et pour mesurer les tendances sur des périodes relativement longues.

L'infection est inégalement répartie dans le monde. Dans la plupart des pays industrialisés une très large proportion des personnes âgées de plus de 65 ans reste infectée, tandis que les générations plus jeunes sont de moins en moins touchées,

car le risque d'infection a rapidement diminué ces dernières décennies, passant de niveaux très élevés à des niveaux très bas. Par contre, dans de nombreux pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique Latine, le risque d'infection demeure plus élevé qu'il ne l'est dans les pays industrialisés, et la tendance, au lieu de décliner rapidement, est plutôt à un déclin lent, voir à une stabilisation ou même à un accroissement.

Les estimations en vigueur suggèrent qu'environ un tiers de la population mondiale est infectée par *M. tuberculosis*. Dans les pays industrialisés, ce sont principalement les personnes âgées qui sont infectées, alors que dans les pays à faibles revenus la grande majorité des personnes infectées se trouve parmi les classes d'âges procréatrices et économiquement les plus productives.

Toute amélioration de la situation épidémiologique exige des moyens pour réduire le risque d'infection dans la communauté. L'effet de cohorte ainsi provoqué entraînera une diminution du réservoir des personnes infectées et le remplacement progressif des cohortes lourdement contaminées par des cohortes de moins en moins infectées. La réduction du risque d'infection nécessite aussi bien un dépistage précoce des cas contagieux qu'un traitement curatif des cas identifiés. Ce dernier point est important, car tout traitement inadéquat risque de prolonger la survie, au prix de la création de patients excréant plus longtemps des bacilles de la tuberculose. En outre, les bacilles de tels patients sont plus fréquemment résistants aux médicaments administrés dans le cadre des protocoles de traitement standardisés, ce qui peut provoquer des échecs thérapeutiques parmi ceux qui développent une tuberculose clinique après avoir été infecté par ce malade chronique.

Tuberculose-maladie

On a identifié une multitude de facteurs de risque favorisant le passage d'une infection latente par *M. tuberculosis* à une maladie ouverte. Les trois plus importants d'entre eux sont, en pratique, l'infection tuberculeuse combinée avec une infection à VIH, l'infection récente par des bacilles de la tuberculose et les lésions consécutives à la guérison d'une ancienne tuberculose jamais traitée. Globalement, un faible rapport poids/taille peut être d'une importance épidémiologique considérable, en raison de sa prévalence, particulièrement dans les pays à faibles revenus. D'autres facteurs, tel le pontage jéjuno-iléonal, constituent essentiellement des curiosités d'un point de vue épidémiologique.

Dans les pays industrialisés, la tuberculose a régressé de manière marquée durant le XX^e siècle et est au bord de l'élimination au sein de la population indigène. Néanmoins, l'accroissement des migrations internationales va contribuer à la morbidité de la tuberculose dans nombre de ces pays, et la proportion de cas nés à

l'étranger est en augmentation constante. De grandes différences en matière de fréquence de la maladie ont également pu être observées au sein des pays industrialisés, la tuberculose touchant de manière disproportionnée les pauvres et, comme aux Etats-Unis, les minorités ethniques. Parmi ces dernières, la tuberculose demeure une maladie touchant largement les jeunes, alors que dans la majeure partie de l'Europe, ainsi qu'au sein de la population blanche non-hispanique des Etats-Unis et des populations non-aborigènes (mais nées dans le pays) d'autres pays riches, tels l'Australie, la Nouvelle-Zélande et le Canada, la tuberculose est devenue une maladie du troisième âge. Pour les populations dont les jeunes sont largement infectés par les bacilles de la tuberculose, l'épidémie de VIH provoque une résurgence de la tuberculose, que ce soit dans les pays riches ou les pays pauvres.

La distribution de la tuberculose est très inégale dans le monde. Sur les cas émergeant mondialement chaque année dans le monde, estimés à 7,5 ou 8 millions, seuls 5 % surviennent dans les pays industrialisés. La pandémie de VIH est en passe d'aggraver dramatiquement la situation de la tuberculose dans les pays où la prévalence de l'infection par *M. tuberculosis* est élevée parmi les jeunes, et où incidence et prévalence de l'infection par le VIH sont également élevées. C'est actuellement surtout le cas des pays d'Afrique subsaharienne. Le VIH peut altérer le cours de la tuberculose directement, en menant à la réactivation d'une infection latente, ou bien en provoquant un passage d'emblée de la primo-infection à la maladie, selon que c'est l'infection par le VIH ou par *M. tuberculosis* qui s'est produite la première. Encore plus alarmant, d'un point de vue épidémiologique, est le danger inhérent que constitue les cas en excès provoqués par les mécanismes cités ci-dessus, car ils entraîneront probablement une rupture de la tendance encourageante de déclin de l'infection par *M. tuberculosis* notée dans le passé.

Décès

La létalité des cas de tuberculose est fortement déterminée par la localisation et le type de la maladie, ainsi que par la précocité et l'adéquation de l'intervention. Une tuberculose à frottis positifs non traitée mène à la mort dans 30 à 40 % des cas dans l'année suivant le diagnostic, et tue, de manière cumulative, de 50 à 70 % des personnes atteintes en l'espace de 5 à 7 ans. Les cas de tuberculose passant inaperçus ne sont pas rares ni dans les pays à faibles revenus ni dans les pays industrialisés. En raison d'une fréquence décroissante de la maladie dans les pays industrialisés, le diagnostic peut y être plus fréquemment erroné, entraînant des décès qui auraient pu être évités ainsi que, dans le cas de la tuberculose pulmonaire, une transmission ignorée de bacilles de la tuberculose.

Les données sur la mortalité de la tuberculose indiquent que l'épidémie actuelle de tuberculose dans les pays industrialisés s'est étendue sur plusieurs siècles, atteignant son sommet dans les divers pays européens entre la fin du XVIII^e siècle et le milieu du XIX^e siècle. La mortalité de la tuberculose n'est plus un indicateur utile, épidémiologiquement parlant, car cet événement est devenu rare dans la plupart des pays industrialisés, et n'est généralement ni enregistrée, ni rapportée de manière fiable dans les pays à faibles revenus.

Actuellement, on estime à 1,5 million le nombre de gens mourant de la tuberculose chaque année.

La mesure dans laquelle la tuberculose continuera de tuer dépend largement de la mesure dans laquelle les stratégies modernes d'intervention deviendront accessibles dans les pays à faibles revenus.

Références

1. American Thoracic Society, Centers for Disease Control. Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases (14th edition). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1981; 123: 343-58.
2. Rieder HL. Opportunity for exposure and risk of infection: the fuel for the tuberculosis pandemic. (Editorial). *Infection*, 1995; 23: 1-4.
3. Comstock GW, Cauthen GM. Epidemiology of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis. A comprehensive international approach. Edition 1.* New York:Marcel Dekker Inc., 1993: 23-48.
4. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle*, 1976; 57: 275-99.
5. Styblo K, Daňková D, Drápela J, Calliová J, Jezek Z, Krivánek J, et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. *Bull. World Health Organ.*, 1967; 37: 819-74.
6. Krivinka R, Drápela J, Kubík A, Daňková D, Krivánek J, Ruzha J, et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. Second report (1965-1972). *Bull. World Health Organ.*, 1974; 51: 59-69.
7. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 784-91.
8. Bundesamt für Statistik. *Statistisches Jahrbuch. Eidgenössische Volkszählung 1990. Haushalte und Familien. Table 1.11a. Entwicklung der Haushaltgrösse, 1920-1990. Edition 1.* Bern: Bundesamt für Statistik, 1994.
9. Härö AS. Tuberculosis in Finland. Dark past - promising future. *Tuberculosis and Respiratory Diseases Yearbook*, 1998; 24: 1-151.
10. Borgdorff MW, Nagelkerke NJD, van Soolingen D, Broekmans JF. Transmission of tuberculosis between people of different ages in The Netherlands: an analysis using DNA fingerprinting. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999; 3: 202-6.
11. Rieder HL. Socialization patterns are key to transmission dynamics of tuberculosis. (Editorial). *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999; 3: 177-8.
12. Sutherland I, Fayers PM. The association of the risk of tuberculous infection with age. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1975; 50: 70-81.
13. Stead WW. Tuberculosis among elderly persons, as observed among nursing home residents. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1998; 2(suppl 1): S64-S70.
14. Koch R. Die Aetiologie der Tuberculose. *Berl Klin Wschr*, 1882; 15: 221-30.
15. Koch R. The aetiology of tuberculosis. A translation by Berna Pinner and Max Pinner. *Am. Rev. Tuberc.*, 1932; 25: 284-323.
16. O'Grady F, Riley RL. Experimental airborne tuberculosis. *Adv. Tuberc. Res.*, 1963; 12: 150-90.
17. Wells WF. On air-borne infection. Study II. Droplets and droplet nuclei. *Am. J. Hyg.*, 1934; 20: 611-8.

18. Loudon RG, Roberts RM. Droplet expulsion from the respiratory tract. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1966; 95: 435-42.
19. Beyt BE, Ortbals DW, Santa Cruz DJ, Kobayashi GS, Eisen AZ, Medoff G. Cutaneous mycobacteriosis: analysis of 34 cases with a new classification of the disease. *Medicine*, 1980; 60: 95-108.
20. Horney DA, Gaither JM, Lauer R, Norins AL, Mathur PN. Cutaneous inoculation tuberculosis secondary to "jailhouse tattooing". *Arch. Dermatol.*, 1985; 121: 648-50.
21. Sehgal VN. Cutaneous tuberculosis. *Dermatologic Clinics*, 1994; 12: 645-53.
22. MacGregor RR. Cutaneous tuberculosis. *Clin. Dermatol.*, 1995; 13: 245-55.
23. Sonkin LS. The role of particle size in experimental air-borne infection. *Am. J. Hyg.*, 1951; 53: 337-54.
24. Riley RL, Mills CC, Nyka W, Weinstock N, Storey PB, Sultan LU, et al. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis. A two-year study of contagion in a tuberculosis ward. *Am. J. Hyg.*, 1959; 70: 185-96.
25. Riley RL. The contagiousity of tuberculosis. *Schweiz Med Wochenschr*, 1983; 113: 75-9.
26. Riley RL. The hazard is relative. (Editorial). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1967; 96: 623-5.
27. Toman K. Tuberculosis case-finding and chemotherapy. Questions and answers. Edition 1. Geneva: World Health Organization, 1979.
28. European Society for Mycobacteriology. Manual of diagnostic and public health mycobacteriology. Edition 2. London: Bureau of Hygiene and Tropical Medicine, 1991.
29. Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am. Rev. Tuberc.*, 1954; 69: 724-32.
30. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1975; 50: 90-106.
31. van Geuns HA, Meijer J, Styblo K. Results of contact examination in Rotterdam, 1967-1969. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1975; 50: 107-21.
32. Liippo KK, Kulmala K, Tala EOJ. Focusing tuberculosis contact tracing by smear grading of index cases. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993; 148: 235-6.
33. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*, 1999; 353: 444-9.
34. Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. *Tubercle Lung Dis.*, 1992; 73: 73-6.
35. Riley RL, Nardell EA. Clearing the air. The theory and application of ultraviolet air disinfection. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989; 139: 1286-94.
36. Nardell EA. Dodging droplet nuclei. Reducing the probability of nosocomial tuberculosis transmission in the AIDS era. (Editorial). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 142: 501-3.

37. Houk VN, Kent DC, Baker JH, Sorensen K, Hanzel GD. The Byrd study. In-depth analysis of a micro-outbreak of tuberculosis in a closed environment. *Arch. Environ. Health*, 1968; 16: 4-6.
38. Houk VN, Baker JH, Sorensen K, Kent DC. The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment. *Arch. Environ. Health*, 1968; 16: 26-50.
39. Centers for Disease Control. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care settings, with special focus on HIV-related issues. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1990; 39: 1-29.
40. Adal KA, Anglim AM, Palumbo L, Titus MG, Coyner BJ, Farr BM. The use of high-efficiency air-filter respirators to protect hospital workers from tuberculosis. A cost-effectiveness analysis. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331: 169-73.
41. Kamat SR, Dawson JJY, Devadatta S, Fox W, Janardhanam B, Radhakrishna S, et al. A controlled study of the influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 5-year period of close family contacts in south India. *Bull. World Health Organ.*, 1966; 34: 517-32.
42. Brooks SM, Lassiter NL, Young EC. A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculous patients on chemotherapy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1973; 108: 799-804.
43. Gunnels JJ, Bates JH, Swindoll H. Infectivity of sputum-positive tuberculous patients on chemotherapy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1974; 109: 323-30.
44. Riley RL, Moodie AS. Infectivity of patients with pulmonary tuberculosis in inner city homes. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1974; 110: 810-2.
45. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 157: 679-91.
46. Stenn F. Nurture turned to poison. *Perspect. Biol. Med.*, 1980; Autumn: 69-80.
47. Collins CH, Grange JM. The bovine tubercle bacillus. *J. Appl. Bact.*, 1983; 55: 13-29.
48. Gutman Rosenkrantz B. The trouble with bovine tuberculosis. *Bull. Hist. Med.*, 1985; 59: 155-75.
49. Magnus K. Epidemiological studies of bovine tuberculous infection in man. *Danish Tuberculosis Index*, 1968; 9-28.
50. Magnus K. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 3. Risk of pulmonary tuberculosis after human and bovine infection. *Bull. World Health Organ.*, 1966; 35: 483-508.
51. Magnus K. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 5. Frequency of pulmonary calcifications after human and bovine infection. *Bull. World Health Organ.*, 1967; 36: 703-18.
52. O'Reilly LM, Daborn CJ. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tubercle Lung Dis.*, 1995; 76 (suppl 1): 1-46.
53. Collins CH, Yates MD, Grange JM. A study of bovine strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from humans in south-east England, 1977-1979. *Tubercle*, 1981; 62: 113-6.
54. Schönfeld JK. Human-to-human spread of infection by *M. bovis*. (Correspondence). *Tubercle*, 1982; 63: 143-4.

55. Koch R. Ueber bacteriologische Forschung. Dtsch Med. Wschr, 1890; 16: 756-7.
56. Koch R. I. Weitere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. Dtsch Med. Wschr, 1890; 16: 1029-32.
57. Last JM. A dictionary of epidemiology. Edition 3. New York: Oxford University Press, 1995.
58. von Pirquet C. Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberculose im Kindesalter. Wien Med. Wschr, 1907; 57: 1370-4.
59. Moro E. Klinische Ergebnisse der perkutanen Tuberkulinreaktion. Beitr Klin Tuberk, 1909; 12: 207-57.
60. Mendel F. Ueber intrakutane Tuberkulinanwendung zu diagnostischen Zwecken (Intrakutanreaktion). Beitr Klin Tuberk, 1909; 13: 139-44.
61. Mantoux C. L'intradermo-réaction à la tuberculine et son interprétation clinique. Presse Méd., 1910; (no. 2): 10-3.
62. Edwards PQ, Furcolow ML, Grabau AA, Grzybowski S, Katz J, MacLean RA. Guidelines for tuberculin testing surveys. A statement by the Committee on Diagnostic Skin Testing. Am. Rev. Respir. Dis., 1970; 102: 466-7.
63. Deck F, Guld J. Committee on Epidemiology and Statistics. The WHO tuberculin test. Bull. Int. Union Tuberc., 1964; 34: 53-70.
64. Bleiker MA, Sutherland I, Styblo K, ten Dam HG, Misljenovic O. Guidelines for estimating the risks of tuberculous infection from tuberculin test results in a representative sample of children. Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis., 1989; 64(2): 7-12.
65. World Health Organization. The WHO standard tuberculin test. World Health Organization Document, 1963; WHO/TB/Techn. Guide/3 1-19.
66. Arnadottir T, Rieder HL, Trébucq A, Waaler HT. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries. Tubercle Lung Dis., 1996; 77 (suppl): 1-20.
67. Hastings EG, Beach BA, Weber CW. No-lesion and skin-lesion tuberculin-reacting cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1924; 66: 36-42
68. Hastings EG, Beach BA, Thompson I. The sensitization of cattle to tuberculin by other than tubercle bacilli. Am. Rev. Tuberc., 1930; 22: 218-25.
69. Hastings EG, Wisnicky W, Beach BA, McCarter J. A detailed study of no-lesion, tuberculin-reacting cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1933; 82: 565-82.
70. Seibert FB, Morley N. The relationship of the tuberculin proteins of different acid-fast bacilli to sensitization as indicated by their reactivity in sensitized animals. J. Immunol., 1933; 24: 149-56.
71. Long ER, Aronson JD, Seibert FB. Tuberculin surveys with the purified protein derivative. Am. Rev Tuberc., 1934; 30: 733-56.
72. Seibert FB. The isolation and properties of the purified protein derivative of tuberculin. Am. Rev. Tuberc., 1934; 30: 713-20.
73. World Health Organization. Comité d'Experts pour la Standardisation Biologique. Cinquième rapport. 7. Tuberculine. Tech. Rep. Ser., 1952; 56: 6-7.

74. Landi S. Production and standardization of tuberculin. In: Kubica GP, Wayne LG, editors. The mycobacteria. A sourcebook, Volume 1 of 2. Edition 1. New York: Marcel Dekker, Inc., 1984: 505-35.
75. Furcolow ML, Hewell B, Nelson WE, Palmer CE. Quantitative studies of the tuberculin reaction. I. Titration of tuberculin sensitivity and its relation to tuberculous infection. *Publ. Health Rep.*, 1941; 56: 1082-100.
76. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT, Cross FW, Palmer CE. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1969; 99 (4 part 2): 1-132
77. Palmer CE. Tuberculin sensitivity and contact with tuberculosis. Further evidence of nonspecific sensitivity. *Am. Rev. Tuberc.*, 1953; 68: 678-94.
78. Magnusson M, Bentzon MW. Preparation of Purified Tuberculin RT 23. *Bull. World Health Organ.*, 1958; 19: 829-43.
79. Guld J, Bentzon MW, Bleiker MA, Griep WA, Magnusson M, Waaler H. Standardization of a new batch of Purified Tuberculin (PPD) intended for international use. *Bull. World Health Organ.*, 1958; 19: 845-82.
80. Comstock GW, Edwards LB, Philip RN, Winn WA. A comparison in the United States of America of two tuberculins, PPD-S and RT 23. *Bull. World Health Organ.*, 1964; 31: 161-70.
81. Nyboe J. The efficacy of the tuberculin test. An analysis based on results from 33 countries. *Bull. World Health Organ.*, 1960; 22: 5-37.
82. Edwards LB, Edwards PQ, Palmer CE. Sources of tuberculin sensitivity in human populations. A summing up of recent epidemiologic research. *Acta Tuberc. Scand.*, 1959; 47 (suppl): 77-97.
83. WHO Tuberculosis Research Office. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. *Bull. World Health Organ.*, 1955; 22: 63-83.
84. Lind A, Larsson LO, Bentzon MW, Magnusson M, Olofson J, Sjögren I, et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. I. A study of schoolchildren in an urban area. *Tubercle*, 1991; 72: 29-36.
85. Larsson LO, Skoogh BE, Bentzon MW, Magnusson M, Olofson J, Taranger J, et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. II. A study of preschool children. *Tubercle*, 1991; 72: 37-42.
86. Larsson LO, Skoogh BE, Bentzon MW, Magnusson M, Olofson J, Lind A. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. III. Sequential versus simultaneous skin testing. *Tubercle*, 1991; 72: 187-9.
87. Larsson LO, Magnusson M, Skoogh BE, Lind A. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. IV. The influence of BCG vaccination. *Eur. Respir. J.*, 1992; 5: 584-6.
88. Larsson LO, Bentzon MW, Lind A, Magnusson M, Sandegard G, Skoogh BE, et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. Part 5: a study of school children in an inland rural area. *Tubercle Lung Dis.*, 1993; 74: 371-6.

89. Rust P, Thomas J. A method for estimating the prevalence of tuberculous infection. *Am. J. Epidemiol.*, 1975; 101: 311-22.
90. Styblo K. Preliminary results of the third round of the national tuberculin survey in 19 regions - Tanzania 1993-1997. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report.*, 1998; 2: 31-66.
91. Ministry of Health and Social Affairs, Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 3rd tuberculosis prevalence survey in Korea - 1975. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1976.
92. Hong YP, Kim SJ, Kwon DW, Chang SC, Lew WJ, Han YC. The sixth nationwide tuberculosis prevalence survey in Korea, 1990. *Tubercle Lung Dis.*, 1993; 74: 323-31.
93. Ministry of Health and Social Affairs, Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association. Report on the first tuberculosis prevalence survey in Korea - 1965. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1966.
94. Ministry of Health and Welfare, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 7th tuberculosis prevalence survey in Korea - 1995. 1- Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1996.
95. Comstock GW. Identification of an effective vaccine against tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 138: 479-80.
96. Baily GVJ, Narain R, Mayurnath S, Vallishayee RS, Guld J. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. *Tuberculosis Prevention Trial, Madras. Ind. J. Med. Res.*, 1980; 72(suppl): 1-74.
97. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. Evaluation of BCG vaccination among Puerto Rican children. *Am. J. Public Health*, 1974; 64: 283-91.
98. Rieder HL. Methodological issues in the estimation of the tuberculosis problem from tuberculin surveys. *Tubercle Lung Dis.*, 1995; 76: 114-21.
99. World Health Organization. A tuberculosis survey in Tanganyika. WHO Research Office, World Health Organization, Copenhagen, 1958; 1-32.
100. American Thoracic Society. The tuberculin skin test. A statement by the Committee on Diagnostic Skin Testing. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1971; 104: 769-75.
101. Flury BD, Airoidi JP, Biber JP. Gender identification of water pipits (*Anthus spinoletta*) using mixtures of distributions. *J. Theor. Biol.*, 1992; 158: 465-80.
102. Groth-Petersen E, Knudsen J, Wilbek E. Epidemiological basis of tuberculosis eradication in an advanced country. *Bull. World Health Organ.*, 1959; 21: 5-49.
103. National Tuberculosis Institute Bangalore. Tuberculosis in a rural population of South India: a five-year epidemiological study. *Bull. World Health Organ.*, 1974; 51: 473-88.
104. Haefliger E. Die tuberkulöse Durchseuchung (im Sinne der Infektionsprävalenz) in der Schweiz. *Praxis Klin Pneumol.*, 1982; 36: 335-64.
105. Hofer S. Zum Stand der Gesamtdurchseuchung mit Tuberkulose (Infektionsprävalenz) der Bevölkerung in der Schweiz (Kanton Zürich) im Jahre 1978 und zu weiteren Durchseuchungsproblemen [dissertation]. Zürich: University of Zürich, 1982.

106. Zuberbühler JG. Der Verlauf der Tuberkulose-Durchseuchung in der Schweiz innerhalb der Geburtskohorten 1901-1954 [dissertation]. Zürich: University of Zürich, 1981.
107. Rieder HL, Zimmermann H, Zwahlen M, Billo NE. Epidemiologie der Tuberkulose in der Schweiz. *Schweiz Rundschau Med Praxis*, 1990; 79: 675-9.
108. Ministry of Health and Social Affairs, Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 2nd tuberculosis prevalence survey in Korea - 1970. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1971.
109. Ministry of Health and Social Affairs, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 5th tuberculosis prevalence survey in Korea - 1985. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1986.
110. Roelsgaard E, Iversen E, Bløcher C. Tuberculosis in tropical Africa. An epidemiological study. *Bull. World Health Organ.*, 1964; 30: 459-518.
111. D'Arcy Hart P. The value of tuberculin tests in man, with special reference to the intracutaneous test. *Med. Res. Council Special Series*, 1932; 164: 5-132.
112. Kuemmerer JM, Comstock GW. Sociologic concomitants of tuberculin sensitivity. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1967; 96: 885-92.
113. Snider DE, Jr., Cauthen GM. Tuberculin skin testing of hospital employees: infection, "boosting", and two-step testing. *Am. J. Infect. Control*, 1984; 12: 305-11.
114. Törnell E. The infection risk for tuberculosis in an industrial city, together with an examination as to the durability of the tuberculin positiveness. *Acta Tuberc. Scand.*, 1943; 17: 261-181.
115. Aronson JD. The fluctuation of the tuberculin reaction in different geographic areas and its relation to resistance. *Am. Rev. Tuberc.*, 1951; 63: 121-39.
116. Sutherland I. The effect of tuberculin reversion upon the estimate of the annual risk of tuberculous infection. *Bull. Int Union Tuberc.*, 1971; 45: 115-8.
117. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159: 15-21.
118. Styblo K, Meijer J, Sutherland I. The transmission of tubercle bacilli - its trend in a human population. Tuberculosis Surveillance Research Unit Report No. 1. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1969; 42: 1-104.
119. Sutherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv. Tuberc. Res.*, 1976; 19: 1-63.
120. Cauthen GM, Pio A, ten Dam HG. Annual risk of infection. World Health Organization Document, 1988; WHO/TB/88. 154: 1-34.
121. Sutherland I, Styblo K, Sampalik M, Bleiker MA. Annual risks of tuberculous infection in 14 countries, derived from the results of tuberculin surveys in 1948-1952. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1971; 45: 75-114.
122. Styblo K. Epidemiology of tuberculosis. Edition 2. The Hague:Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1991.

123. Lotte A, Uzan J. Evolution of the rates of tuberculous infection in France and calculation of the annual risk by means of a mathematical model. *Int. J. Epidemiol.*, 1973; 2: 265-82.
124. Waaler H, Galtung O, Mordal K. The risk of tuberculous infection in Norway. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1975; 50: 5-61.
125. Vynnycky E, Fine PEM. The annual risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in England and Wales since 1901. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1997; 1: 389-96.
126. Dye C, Garnett GP, Sleeman K, Williams BG. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet*, 1998; 352: 1886-91.
127. Nagelkerke N, Borgdorff M, Broekmans J. The estimation of trend in risk and age specific risk of tuberculous infection from repeated tuberculin surveys: a new semi-parametric method. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report*, 1997; 1: 3-16.
128. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculous infection and the risk of developing infectious tuberculosis. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1985; 60 (3-4): 117-9.
129. Berg G. The prognosis of open pulmonary tuberculosis. A clinical-statistical analysis. Edition 1. Lund, Sweden: Håkan Ohlson, 1939.
130. Grzybowski S, Enarson DA. The fate of cases of pulmonary tuberculosis under various treatment programmes. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1978; 53 (2): 70-5.
131. Cauthen GM, Rieder HL, Geiter LJ. A model of the relation between age-specific prevalence of tuberculous infection and incidence of infectious tuberculosis: implications for screening policies. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report*, 1991; 1: 1-20.
132. Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW, Snider DE, Jr. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiol. Rev.*, 1989; 11: 79-98.
133. Wallgren A. The time-table of tuberculosis. *Tubercle*, 1948; 29: 245-51.
134. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv. Tuberc. Res.*, 1969; 17: 28-106.
135. D'Arcy Hart P, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Final report to the Medical Research Council. *Br. Med. J.*, 1977; 2: 293-5.
136. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am. J. Epidemiol.*, 1974; 99: 131-8.
137. Holm J. Development from tuberculosis infection to tuberculosis disease. Part I. Proposed study for TSRU, using in the first place the Dutch material. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report*, 1969; 1: 1-10.
138. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 320: 545-50.
139. Braun MM, Badi N, Ryder RW, Baende E, Mukadi Y, Nsuami M, et al. A retrospective cohort study of the risk of tuberculosis among women of childbearing age with HIV infection in Zaire. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991; 143: 501-4.

140. Rieder HL, Cauthen GM, Bloch AB, Cole CH, Holtzman D, Snider DE, Jr., et al. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - Florida. *Arch. Intern. Med.*, 1989; 149: 1268-73.
141. Centers for Disease Control. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - New York City. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1987; 36: 785-96.
142. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. *J. Am. Med. Assoc.*, 1995; 274: 143-8.
143. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *J. Am. Med. Assoc.*, 1992; 268: 1581-7.
144. Lurie MB. Heredity, constitution and tuberculosis. An experimental study. *Am. Rev. Tuberc.*, 1941; 44 (suppl): 1-125.
145. Rieder HL, Snider DE, Jr., Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 141: 347-51.
146. Snider DE, Jr., Rieder HL, Combs D, Bloch AB, Hayden CH, Smith MHD. Tuberculosis in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1988; 7: 271-8.
147. Narain JP, Raviglione MC, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tubercle Lung Dis.*, 1992; 73: 311-21.
148. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Aznar E, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS*, 1993; 7: 1345-9.
149. Girardi E, Antonucci G, Ippolito G, Raviglione MC, Rapiti E, Di Perri G, et al. Association of tuberculosis risk with the degree of tuberculin reaction in HIV-infected patients. *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157: 797-800.
150. Edwards LB, Doster B, Livesay VT, Ferebee SH. Risk of tuberculosis among persons with "not active - not treated" lesions. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1972; 47: 151-6.
151. Falk A, Fuchs GF. Prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis. A Veterans Administration cooperative study XII. *Chest*, 1978; 73: 44-8.
152. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull. World Health Organ.*, 1982; 60: 555-64.
153. Stead WW, Lofgren JP. Does risk of tuberculosis increase in old age? *J. Infect. Dis.*, 1983; 147: 951-5.
154. Centers for Disease Control. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - Florida. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1986; 35: 587-90.
155. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine*, 1974; 53: 377-90.
156. Allen JC, Apicella MA. Experimental pleural effusion as a manifestation of delayed hypersensitivity to tuberculin PPD. *J. Immunol.*, 1968; 101: 481-7.
157. Ellner JJ. Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. *Ann. Intern. Med.*, 1978; 89: 932-3.
158. Comstock GW. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Proffit survey. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978; 117: 621-4.

159. Rieder HL. Tuberculosis in an Indochinese refugee camp: epidemiology, management and therapeutic results. *Tubercle*, 1985; 66: 179-86.
160. Thompson BC. The pathogenesis of tuberculosis of peripheral lymph nodes. A clinical study of 324 cases. *Tubercle*, 1940; 21: 217-35.
161. Snider DE, Jr. Tuberculosis and body build. (Editorial). *J. Am. Med. Assoc.*, 1987; 258: 3299.
162. Palmer CE, Jablon S, Edwards PQ. Tuberculosis morbidity of young men in relation to tuberculin sensitivity and body build. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1957; 76: 517-39.
163. Edwards LB, Livesay VT, Acquaviva FA, Palmer CE. Height, weight, tuberculous infection, and tuberculous disease. *Arch. Environ. Health*, 1971; 22: 106-12.
164. Comstock GW, Palmer CE. Long-term results of BCG vaccination in the southern United States. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1966; 93: 171-83.
165. Tverdal A. Body mass index and incidence of tuberculosis. *Eur. J. Respir. Dis.*, 1986; 69: 355-62.
166. Singh SPN, Mehra NK, Dingley HB, Pande JN, Vaidya MC. HLA-A, -B, -C and -DR antigen profile in pulmonary tuberculosis in North India. *Tissue Antigens*, 1983; 21: 380-4.
167. Mehra NK, Bovornkitti S. HLA and tuberculosis - a reappraisal. *Asian Pac. J. All. Immunol.*, 1986; 4: 149-56.
168. Xingpei X, Senbin L, Chaoying W, Quanhui L. Study on the association of HLA with pulmonary tuberculosis. *Immunol. Invest.*, 1986; 15: 327-32.
169. Hawkins BR, Higgins DA, Chan SL, Lowrie DB, Mitchison DA, Girling DJ. HLA typing in the Hong Kong Chest Service / British Medical Research Council study of factors associated with the breakdown of active tuberculosis of inactive pulmonary lesions. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 138: 1616-21.
170. Overfield T, Klauber R. Prevalence of tuberculosis in Eskimos having blood group B gene. *Human Biology*, 1980; 52: 87-92.
171. Beddall AC, Hill FGH, George RH. Haemophilia and tuberculosis. *Lancet*, 1983; 1: 1226.
172. Beddall AC, Hill FGH, George RH, Williams MD, Al-Rubei K. Unusually high incidence of tuberculosis among boys with haemophilia during an outbreak of the disease in hospital. *J. Clin. Pathol.*, 1985; 38: 1163-5.
173. Cummins SL. Tuberculosis in primitive tribes and its bearing on the tuberculosis of civilized communities. *Int. J. Publ. Health*, 1920; 1: 137-71.
174. Borrel A. Pneumonie et tuberculose chez les troupes noires. *Ann. Inst. Pasteur*, 1920; 34: 105-48.
175. Berghaus W. Gibt es eine erbliche Tuberkulose-Disposition? *Zschr Hyg Infkrkh*, 1936; 0: 757-67.
176. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KPWJ, Whittle HC, Hill AVS. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 338: 640-4.
177. Borgdorff MW. The NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis. (Correspondence). *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339: 199-200.

178. North RJ, Medina E. How important is Nrpml in tuberculosis? *Trends Microbiol.*, 1998; 6: 441-3.
179. Stead WW, Lofgren JP, Senner JW. Invited commentary: relative susceptibility of black Americans to tuberculosis. *Am. J. Epidemiol.*, 1994; 139: 531-2.
180. Stead WW, Senner JW, Reddick WT, Lofgren JP. Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N. Engl. J. Med.*, 1990; 322: 422-7.
181. Hoge CW, Fisher L, Donnell HD, Jr., Dodson DR, Tomlinson GV, Jr., Breiman RF, et al. Risk factors for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in a primary school outbreak: lack of racial difference in susceptibility to infection. *Am. J. Epidemiol.*, 1994; 139: 520-30.
182. Hoge CW, Fisher L, Donnell HD, Jr., Dodson DR, Tomlinson GV, Jr., Breiman RF, et al. Reply to "Invited commentary: relative susceptibility of black Americans to tuberculosis". *Am J Epidemiol* 1994;139:533-4.
183. Comstock GW, Edwards LB, Livesay VT. Tuberculosis morbidity in the U.S. Navy: its distribution and decline. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1974; 110: 572-80.
184. Lowe CR. An association between smoking and respiratory tuberculosis. *Br. Med. J.*, 1956; 2: 1081-6.
185. Edwards JH. Contribution of cigarette smoking to respiratory disease. *Br. J. Prev. Soc., Med.*, 1957; 11: 10-21.
186. Yu G, Hsieh C, Peng J. Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. *Tubercle*, 1988; 69: 105-12.
187. Mellencamp MA, Jerrells TR. Effects of ethanol consumption on susceptibility to pulmonary and gastrointestinal infections. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1996; 20 (suppl): 192A-5A.
188. Reichman LB, Felton CP, Edsall JR. Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. *Arch. Intern. Med.*, 1979; 139: 337-9.
189. Ott A. Tuberkulose und Umwelt. In: Hein J, Kleinschmidt H, Uehlinger E, editors. Edition 1. Stuttgart: Georg Thieme, 1958: 637-98.
190. Strachan DP, Powell KJ, Thaker A, Millard FJC, Maxwell JD. Vegetarian diet as a risk factor for tuberculosis in immigrant south London Asians. *Thorax*, 1995; 50: 175-80.
191. Strachan DP, Millard FJ, Maxwell JD. Vegetarian diet and tuberculosis in immigrant Asians. (Correspondence). *Thorax*, 1995; 50: 916.
192. Crowle AJ, Ross EJ, May MH. Inhibition by 1,25(OH)₂-vitamin D₃ of the multiplication of virulent tubercle bacilli cultured in human macrophages. *Infect. Immunity*, 1987; 55: 2945-50.
193. Davies PDO. A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defense to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle*, 1985; 66: 301-6.
194. Snider DE, Jr. The relationship between tuberculosis and silicosis. (Editorial). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978; 118: 455-60.
195. Paul R. Silicosis in northern Rhodesia copper miners. *Arch. Environ Health*, 1961; 2: 96-109.

196. Westerholm P, Ahlmark A, Maasing R, Segelberg I. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: a cohort study. *Environ. Res.*, 1986; 41: 339-50.
197. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 150: 1460-2.
198. Kleinschmidt I, Churchyard G. Variation in incidences of tuberculosis in subgroups of South African gold miners. *Occup. Environ. Med.*, 1997; 54: 636-41.
199. Boucot KR, Dillon ES, Cooper DA, Meier P, Richardson R. Tuberculosis among diabetics. The Philadelphia survey. *Am. Rev. Tuberc.*, 1952; 65: 1-50.
200. Silwer H. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. I. Incidence of diabetes mellitus in a Swedish county. Survey of diabetics in the county of Kristianstad. *Acta Med. Scand.*, 1958; 161 (suppl 335): 5-22.
201. Oscarsson PN, Silwer H. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. II. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. Search among diabetics in the county of Kristianstad. *Acta Med. Scand.*, 1958; 161 (suppl 335): 23-48.
202. Opsahl R, Riddervold HO, Wessel Aas T. Pulmonary tuberculosis in mitral stenosis and diabetes mellitus. *Acta Tuberc. Scand.*, 1961; 40: 290-6.
203. Waaler HT. Height, weight and mortality. The Norwegian experience. *Acta Med. Scand.*, 1984; (suppl 679): 1-56.
204. Parker F, Jr., Jackson H, Jr., Bethea JM, Otis F. Studies of diseases of the lymphoid and myeloid tissues. V. The coexistence of tuberculosis with Hodgkin's disease and other forms of malignant lymphoma. *Am. J. Med. Sci.*, 1932; 184: 694-9.
205. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease. *Cancer*, 1974; 33: 850-8.
206. Feld R, Bodey GP, Gröschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant disease. *Arch. Intern. Med.*, 1976; 136: 67-70.
207. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, Humphries MH. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980;68:59-65.
208. Belcon MC, Smith EKM, Kahana LM, Shimuzu AG. Tuberculosis in dialysis patients. *Clin. Nephrol.*, 1982; 17: 14-8.
209. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am. J. Med.*, 1979; 67: 597-602.
210. Pradhna RP, Katz LA, Nidus BD, Matalon R, Eisinger RP. Tuberculosis in dialyzed patients. *J. Am. Med. Assoc.*, 1974; 229: 798-800.
211. Rutsky EA, Rostand SG. Mycobacteriosis in patients with chronic renal failure. *Arch. Intern. Med.*, 1980; 140: 57-61.
212. Sasaki S, Akiba T, Suenaga M, Tomura S, Yoshiyama N, Nakagawa S, et al. Ten years' survey of dialysis-associated tuberculosis. *Nephron.*, 1979; 24: 141-5.
213. Weis Bentzon J. The effect of certain infectious diseases on tuberculin allergy. *Tubercle*, 1953; 34: 34-41.

214. Mellman WJ, Wetton R. Depression of the tuberculin reaction by attenuated measles virus vaccine. *J. Lab. Clin. Med.*, 1963; 61: 453-8.
215. Flick JA. Does measles really predispose to tuberculosis? (Editorial). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1976; 114: 257-65.
216. Snider DE, Jr. Tuberculosis and gastrectomy. (Editorial). *Chest.*, 1985; 87: 414-5.
217. Thorn PA, Brookes VS, Waterhouse JAH. Peptic ulcer, partial gastrectomy, and pulmonary tuberculosis. *Br. Med. J.*, 1956; 1: 603-8.
218. Snider DE, Jr. Jejunioleal bypass for obesity. A risk factor for tuberculosis. (Editorial). *Chest*, 1982; 81: 531-2.
219. Pickleman JR, Evans LS, Kane JM, Freeark RJ. Tuberculosis after jejunioleal bypass. *J. Am. Med. Assoc.*, 1975; 234: 744.
220. Bruce RM, Wise L. Tuberculosis after jejunioleal bypass for obesity. *Ann. Intern. Med.*, 1977; 87: 574-6.
221. Lurie MB. Role of adrenal cortex in native resistance. In: Lurie MB, editors. *Resistance to tuberculosis: experimental studies in native and acquired defense mechanisms*. Edition 1. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1964: 244-64.
222. Horne NW. A critical evaluation of corticosteroids in tuberculosis. *Adv. Tuberc. Res.*, 1966; 15: 1-54.
223. Haanaes OC, Bergmann A. Tuberculosis emerging in patients treated with corticosteroids. *Eur. J. Respir. Dis.*, 1983; 64: 294-7.
224. Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann. Intern. Med.*, 1976; 84: 261-5.
225. Smyllie HC, Connolly CK. Incidence of serious complications of corticosteroid therapy in respiratory disease. A retrospective survey of patients at Brompton Hospital. *Thorax*, 1968; 23: 571-81.
226. Youmans GP, Youmans AS. The effect of hormonal preparations on the survival of mice injected intravenously with virulent, attenuated, and avirulent mycobacteria. *Am. Rev. Tuberc.*, 1954; 69: 790-6.
227. Ruml D, Haelig AW. Activation of tuberculosis during prednisone therapy. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1957; 76: 140-3.
228. Millar JW, Horne NW. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet*, 1979; 1: 1176-8.
229. American Academy of Pediatrics, Centers for Disease Control, American Thoracic Society. Control of tuberculosis in the United States. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992; 146: 1623-33.
230. Snider DE, Jr. Pregnancy and tuberculosis. (Editorial). *Chest*, 1984; 86 (suppl): 10s-3s.
231. Schwabe KH, Dobstadt HP. Lungentuberkulose und Schwangerschaft. *Beitr Klin Tuberk*, 1966; 131: 75-96.
232. Ratcliffe HL, Palladino VS. Tuberculosis induced by droplet nuclei infection. Initial homogenous response of small mammals (rats, mice, guinea pigs, and hamsters) to human and to bovine bacilli, and the rate and pattern of tubercle development. *J. Exp. Med.*, 1953; 97: 61-8.

233. Barnett GD, Grzybowski S, Styblo K. Present risk of developing active tuberculosis in Saskatchewan according to previous tuberculin and X-ray status. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1971; 45: 51-74.
234. Middlebrook G, Cohn ML. Some observations on the pathogenicity of isoniazid-resistant variants of tubercle bacilli. *Science*, 1953; 118: 297-9.
235. Mitchison DA, Wallace JG, Bhatia AL, Selkon JB, Subbaiah TV, Lancaster MC. A comparison of the virulence in guinea-pigs of South Indian and British tubercle bacilli. *Tubercle*, 1960; 41: 1-22.
236. Dickinson JM, Lefford MJ, Lloyd J, Mitchison DA. The virulence in the guinea-pig of tubercle bacilli from patients with pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Tubercle*, 1963; 44: 446-51.
237. Balasubramanian V, Guo-Zhi W, Wiegeshaus E, Smith D. Virulence of *Mycobacterium tuberculosis* for guinea pigs: a quantitative modification of the assay developed by Mitchison. *Tubercle Lung Dis.*, 1992; 73: 268-72.
238. Grange JM. Virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Microbiol. Rev.*, 1985; 32: 55-60.
239. Ordway DJ, Sonnenberg MG, Donahue SA, Belisle JT, Orme IM. Drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* exhibit a range of virulence for mice. *Infect. Immunity*, 1995; 63: 741-3.
240. Valway SE, Sanchez MPC, Shinnick TF, Orme I, Agerton T, Hoy D, et al. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 338: 633-9.
241. Arvanitakis Z, Long RL, Hershfield ES, Manfreda J, Kabani A, Kunitomo D, et al. *M. tuberculosis* molecular variation in CNS infection. Evidence for strain-dependent neurovirulence. *Neurology*, 1998; 50: 1827-32.
242. Mitchison DA. Drug resistance in mycobacteria. *Br. Med. Bull.*, 1984; 40: 84-90.
243. Li Z, Kelley C, Collins F, Rouse D, Morris S. Expression of katG in *Mycobacterium tuberculosis* is associated with its growth and persistence in mice and guinea pigs. *J. Infect. Dis.*, 1998; 177: 1030-5.
244. Wilson TM, De Lisle GW, Collins DM. Effect of inhA and katG on isoniazid resistance and virulence of *Mycobacterium bovis*. *Mol. Microbiol.*, 1995; 15: 1009-15.
245. Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA. Tuberculosis in New York City - turning the tide. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333: 229-33.
246. Fujiwara PI, Cook SV, Rutherford CM, Crawford JT, Glickman SE, Kreiswirth BN, et al. A continuing survey of drug-resistant tuberculosis, New York City, April 1994. *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157: 531-6.
247. Davies J. Antibiotic resistance in mycobacteria. *Novartis Found Symp.*, 1998; 217: 195-208.
248. Heimbeck J. Sur la vaccination préventive de la tuberculose par injection sous-cutanée de BCG chez les élèves-infirmières de l'hôpital Ulleval, à Oslo (Norvège). *Ann. Inst. Pasteur*, 1928; 42: 1229-32.

249. Lin BT. Reinfection with multidrug-resistant tuberculosis. (Correspondence). *N. Engl. J. Med.*, 1993; 111: 811-2.
250. Nardell E, McInnis B, Thomas B, Weidhaas S. Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 315: 1570-5.
251. Nolan CM. Reinfection with multidrug-resistant tuberculosis. (Correspondence). *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 811.
252. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 328: 1137-44.
253. Turett GS, Fazal BA, Justman JE, Alland D, Duncalf RM, Telzak EE. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. (Correspondence). *Clin. Infect. Dis.*, 1997; 24: 513-4.
254. Raleigh JW, Wichelhausen R. Exogenous reinfection with *Mycobacterium tuberculosis* confirmed by phage typing. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1973; 108: 639-42.
255. Daley CL. Tuberculosis recurrence in Africa: true relapse or re-infection? *Lancet*, 1993; 342: 756-7.
256. Das S, Chan SL, Allen BW, Mitchison DA, Lowrie DB. Application of DNA fingerprinting with IS986 to sequential mycobacterial isolates obtained from pulmonary tuberculosis patients in Hong Kong before, during and after short-course chemotherapy. *Tubercle Lung Dis.*, 1993; 74: 47-51.
257. Godfrey-Faussett P, Githui W, Batchelor B, Brindle R, Paul J, Hawken M, et al. Recurrence of HIV-related tuberculosis in an endemic area may be due to relapse or reinfection. *Tubercle Lung Dis.*, 1994; 75: 199-202.
258. Vynnycky E, Fine PEM. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol. Infect.*, 1997; 119: 183-201.
259. Canetti G. Endogenous reactivation and exogenous reinfection. Their relative importance with regard to the development of non-primary tuberculosis. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1972; 47: 116-22.
260. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Statistics in the United States 1991. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services Publication, 1993.
261. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Statistics in the United States 1992. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services Publication, 1994.
262. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity - United States, 1995. *Morb/ Mortal. Wkly Rep.*, 1996; 45: 365-70.
263. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity - United States, 1997. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1998; 47: 253-7.
264. Powell KE, Brown D, Farer LS. Tuberculosis among Indochinese refugees in the United States. *J. Am. Med. Assoc.*, 1983; 249: 1455-60.
265. Centers for Disease Control. Tuberculosis - United States, first 39 weeks, 1985. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1985; 34: 625-8.

266. Rieder HL, Cauthen GM, Kelly GD, Bloch AB, Snider DE, Jr. Tuberculosis in the United States. *J. Am. Med. Assoc.*, 1989; 262: 385-9.
267. Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States 1996. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services Publication, 1997.
268. Snider DE, Jr., Roper WL. The new tuberculosis. (Editorial). *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 703-5.
269. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991; 144: 745-9.
270. Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A. Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *Bull. World Health Organ.*, 1993; 71: 297-306.
271. Härö AS. Tuberculosis in Finland. Past - present - future. *Tuberculosis and Respiratory Diseases Yearbook*, 1988; 18: 1-109.
272. Powell KE, Farer LS. The rising age of the tuberculosis patient: a sign of success and failure. *J. Infect. Dis.*, 1980; 142: 946-8.
273. Andvord KF. Hva kan vi lære ved å følge tuberkulosens gang fra generasjon til generasjon? (What can we learn by studying tuberculosis by generation?). *Norsk Magasin for Laegevidenskaben*, 1930; 91: 642-60.
274. Andvord KF. Der Verlauf der Tuberkulose durch Generationen. *Beitr Klin Tuberk*, 1930; 75: 552-63.
275. Andvord KF. What can be learned from following the development of tuberculosis from generation to generation. (Unpublished translation by Gerard Wijsmuller, undated typescript at the Annik Rouillon Documentation Centre of the IUATLD). *Norsk Magasin for Laegevidenskaben*, 1930; 91: 642-60.
276. Frost WH. The age selection of mortality from tuberculosis in successive decades. *Am. J. Hyg.*, 1939; 30: 91-6.
277. Comstock GW. Invited Commentary on "The Age Selection of Mortality from Tuberculosis in Successive Decades". *Am. J. Epidemiol.*, 1995; 141:3.
278. Hinman AR, Judd JM, Kolnik JP, Daitch PB. Changing risks in tuberculosis. *Am. J. Epidemiol.*, 1976; 103: 486-97.
279. Horwitz O, Comstock GW. What is a case of tuberculosis? The tuberculosis case spectrum in eight countries evaluated from 1235 case histories and roentgenograms. *Int. J. Epidemiol.*, 1973; 2: 145-52.
280. Tala E. Registration of tuberculosis in Europe. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1987; 62: 74-6.
281. Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC, Forssbohm M, Migliori GB, Schwoebel V, et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur. Respir. J.*, 1996; 9: 1097-104.
282. EuroTB (CESES/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1996. *EuroTB*, 1998; September: 1-95.

283. Enarson D, Ashley MJ, Grzybowski S. Tuberculosis in immigrants to Canada. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979; 119: 11-8.
284. McKenna MT, McGray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986 to 1993. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 1071-6.
285. Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, 1990; 65(1): 2-20.
286. Sudre P, ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bull. World Health Organ.*, 1992; 70: 149-59.
287. Sudre P, ten Dam G, Chan C, Kochi A. Tuberculosis in the present time: a global overview of the tuberculosis situation. *World Health Organization Document*, 1991; WHO/TUB/91.158: 1-47.
288. Raviglione MC, Snider DE, Jr., Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *J. Am. Med. Assoc.*, 1995; 273: 220-6.
289. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. A review of the epidemiological data and estimation of future tuberculosis incidence and prevalence. *World Health Organization Document*, 1993; WHO/TB/93.173: 1-34.
290. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull. World Health Organ.*, 1994; 72: 213-20.
291. Bjartveit K. Tuberculosis situation in the Scandinavian countries: Norway. *Scand. J. Respir. Dis.*, 1978; (suppl): 28-35.
292. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Programme National de Lutte contre la Tuberculose de la République du Sénégal. Rapport No. 24 de l'UICTMR. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1998.
293. Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1998; 2: 96-104.
294. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity - United States, 1996. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1997;46: 695-700.
295. National Center for Health Statistics. Tuberculin skin test reaction among adults 25-74 years. United States, 1971-72. Data from the National Health Survey. DHEW publication No (HRA)77-1649, 1977; Series 11 (No. 204): 1-40.
296. Enarson DA, Wang JS, Dirks JM. The incidence of active tuberculosis in a large urban area. *Am. J. Epidemiol.*, 1989; 129: 1268-76.
297. Cantwell MF, Snider DE, Jr., Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *J. Am. Med. Assoc.*, 1994; 272: 535-9.
298. Bergner L, Yerby AS. Low income and barriers to use of health services. *N. Engl. J. Med.*, 1968; 278: 541-6.
299. Bloch AB, Snider DE, Jr. How much tuberculosis in children must we accept? (Editorial). *Am. J. Public Health*, 1986; 76: 14-5.
300. Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. *Science*, 1992; 257: 1055-64.

301. Centers for Disease Control. Tuberculosis among Asians/Pacific Islanders - United States, 1985. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1987; 36: 331-4.
302. Royal Netherlands Tuberculosis Association. Index tuberculosis 1994 Nederland. The Hague: Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1996.
303. Bundesamt für Gesundheitswesen / Office Fédéral de la Santé Publique. Tuberculose in der Schweiz - La tuberculose en Suisse, 1988-1992. *Bull. BAG/OFSP*, 1993; (No. 41): 739-45.
304. Borgdorff MW, Nagelkerke N, van Soolingen D, De Haas PEW, Veen J, van Embden JDA. Analysis of tuberculosis transmission between nationalities in the Netherlands in the period 1993-1995 using DNA fingerprinting. *Am. J. Epidemiol.*, 1998; 147: 187-95.
305. Menzies D, Chan CH, Vissandjée B. Impact of immigration on tuberculosis infection among Canadian-born schoolchildren and young adults in Montreal. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 156: 1915-21.
306. McCarthy OR. Asian immigrant tuberculosis - the effect of visiting Asia. *Br. J. Dis. Chest*, 1984; 78: 248-53.
307. Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian refugees. A five-year surveillance study. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 137: 805-9.
308. Horwitz O, Knudsen J. A follow-up study of tuberculosis incidence and general mortality in various occupational-social groups of the Danish population. *Bull. World Health Organ.*, 1961; 24: 793-805.
309. Christensen O. Tuberculosis situation in the Scandinavian countries: Denmark. *Scand. J. Respir. Dis.*, 1978; (suppl): 21-7.
310. Horwitz O. Tuberculosis risk and marital status. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1971; 104: 22-31.
311. Friedman LN, Sullivan GM, Bevilacqua RP, Loscos R. Tuberculosis screening in alcoholics and drug addicts. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987; 136: 1188-92.
312. Grzybowski S, Allen EA, Black WA, Chao CW, Enarson DA, Isaac-Renton JL, et al. Inner-city survey for tuberculosis: evaluation of diagnostic methods. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987; 135: 1311-5.
313. Mientjes GHC, van Ameijden EJC, Keet RPM, van Deutekom H, van den Hoek AAR, Coutinho RA. Disproportional impact of the revised AIDS surveillance definition on the AIDS incidence among drug users compared to homosexual men. *Eur. J. Publ. Health*, 1995; 5: 288-90.
314. Castilla J, Gutiérrez-Rodríguez A, Tella O. Sociodemographic predictors and temporal trends of extrapulmonary tuberculosis as an AIDS-defining disease in Spain. *AIDS*, 1995; 9: 383-8.
315. Burrill D, Enarson DA, Allen EA, Grzybowski S. Tuberculosis in female nurses in British Columbia: implications for control programs. *Can. Med. Ass., J.* 1985; 132: 137-40.
316. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 92-7.
317. McKenna MT, Hutton M, Cauthen G, Onorato IM. The association between occupation and tuberculosis. A population-based survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996; 154: 587-93.
318. Sutherland I. The epidemiology of tuberculosis and AIDS. *British Communicable Disease Report.*, 1990; 90/10: 3-4.

319. Di Perri G, Cruciani M, Danzi MC, Luzzati R, De Checchi G, Malena M, et al. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet*, 1989; 2: 1502-4.
320. Centers for Disease Control. *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a health care clinic -- Florida, 1988. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1989; 38: 256-64.
321. Dooley SW, Villarino ME, Lawrence M, Salinas L, Amil S, Rullan JV, et al. Nosocomial transmission of tuberculosis in a hospital unit for HIV-infected patients. *J. Am. Med. Assoc.*, 1992; 267: 2632-5.
322. Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons - Florida and New York, 1988-1991. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1991; 40: 585-91.
323. Edlin BR, Tokars JI, Grieco HM, Crawford JT, Williams J, Sordillo EM, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 1514-21.
324. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, Crawford JT, Davis BJ, Dooley SW, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Ann. Intern. Med.*, 1992; 117: 191-6.
325. Beck-Sagué C, Dooley SW, Hutton MD, Otten J, Breeden A, Crawford JT, et al. Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. Factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *J. Am. Med. Assoc.*, 1992; 268: 1280-6.
326. Iseman MD. A leap of faith. What can we do to curtail intrainstitutional transmission of tuberculosis? (Editorial). *Ann. Intern. Med.*, 1992; 117: 251-3.
327. Mukadi YB, De Cock KM. Special challenges of tuberculosis in HIV-infected children. *Ann. Nestlé*, 1997; 55: 35-41.
328. Mukadi YD, Wiktor SZ, Coulibaly IM, Coulibaliy D, Mbengue A, Folquet AM, et al. Impact of HIV infection on the development, clinical presentation, and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS*, 1997; 11: 1151-8.
329. Lucas SB, Peacock CS, Hounnou A, Brattegaard K, Koffi K, Hondé M, et al. Disease in children infected with HIV in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Br. Med. J.*, 1996; 312: 335-8.
330. Sassan-Morokro M, De Cock KM, Ackah A, Vetter KM, Doorly R, Brattegaard K, et al. Tuberculosis and HIV infection in children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1994; 88: 178-81.
331. Ikeogu MO, Wolf B, Mathe S. Pulmonary manifestations in HIV seropositivity and malnutrition in Zimbabwe. *Arch. Dis. Child*, 1997; 76: 124-8.
332. Rieder HL. Epidemiology of tuberculosis in children. *Ann. Nestlé*, 1997; 55: 1-9.
333. Stoneburner RL, Kristal A. Increasing tuberculosis incidence and its relationship to acquired immunodeficiency syndrome in New York City. (Abstract). International Conference on Acquired Immunodeficiency Syndrome, Atlanta, Georgia, April 14-17, 1985; 1: 66.
334. Pape JW, Liautaud B, Thomas F, Mathurin JR, Amand MM, Boncey M, et al. Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Haiti. *N. Engl. J. Med.*, 1983; 309: 945-50.

335. Pitchenik AE, Cole C, Russell BW, Fischl MA, Spira TJ, Snider DE, Jr. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in south Florida. *Ann. Med. Intern.*, 1984; 101: 641-5.
336. Rieder HL. Misbehaviour of a dying epidemic: a call for less speculation and better surveillance. (Editorial). *Tubercle Lung Dis.*, 1992; 73: 181-3.
337. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV testing and surveillance among tuberculosis patients and tuberculosis prevention in HIV-infected persons in Europe. *Quarterly Report*, 1995; (no 46): 49-57.
338. Vall Mayans M, Maguire A, Miret M, Alcaide J, Parrón I, Casabona J. The spread of AIDS and the re-emergence of tuberculosis in Catalonia, Spain. *AIDS*, 1997; 11: 499-505.
339. Schwoebel V, Jouglu E. Tuberculosis and HIV in France. *Rev. Epidém. Santé Publ.*, 1993; 41: 505-8.
340. van Deutekom H, Warris-Versteegen AA, Krijnen P, Postema CA, van Wijngaarden JK, van den Hoek JAR, et al. The HIV epidemic and its effect on the tuberculosis situation in the Netherlands. *Tubercle Lung Dis.*, 1993; 74: 159-62.
341. Hayward AC, Watson JM. Tuberculosis in England and Wales 1982-1993: notifications exceeded predictions. *British Communicable Disease Report.*, 1995; 5: 29-33.
342. Watson JM, Meredith SK, Whitmore-Overton E, Bannister B, Darbyshire JH. Tuberculosis and HIV: estimates of the overlap in England and Wales. *Thorax*, 1993; 48: 199-203.
343. Leitch AG, Rubilar M, Watt B, Laing R, Willcocks L, Brettle RP, et al. Why disease due to *Mycobacterium tuberculosis* is less common than expected in HIV-positive patients in Edinburgh. *Respir. Med.*, 1995; 89: 495-7.
344. Harries AD. The association between HIV and tuberculosis in the developing world. In: Davies PDO, editors. *Clinical tuberculosis*. Edition 2. London: Chapman & Hall Medical, 1998: 315-45.
345. Harries AD. Tuberculosis in HIV-infected persons with special emphasis on sub-Saharan Africa. *J. Infect.*, 1998; 37: 305-209.
346. Cantwell MF, Binkin NJ. Impact of HIV on tuberculosis in sub-Saharan Africa: a regional perspective. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1997; 1: 205-14.
347. Aubry P, Kamanfu G, Mlika-Cabanne N, Nikoyagize E, Fagard C, Niyongabo T, et al. La tuberculose à l'heure du SIDA en Afrique sud-Saharienne. Expérience d'un pays d'Afrique centrale: Burundi. *Med. Trop.*, 1994; 54: 67-74.
348. Loemba H, Beuzit Y, Makuwa M. Impact du Sida sur la recrudescence de la tuberculose et la réduction de la disponibilité des lits hospitaliers à Brazzaville (Congo). *Cahiers Santé* 1996; 5: 278-82.
349. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, N'Gbichi JM, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a West African City. *AIDS*, 1993; 7: 1569-79.
350. Harries AD, Nyangulu DS, Kangombe C, Ndalama D, Wirima JJ, Salaniponi FM, et al. The scourge of HIV-related tuberculosis: a cohort study in a district general hospital in Malawi. *Ann. Trop Med. Parasitol.*, 1998; 91: 771-6.

351. Gilks CF, Floyd K, Otieno LS, Adam AM, Bhatt SB, Warrell DA. Some effects of the rising case load of adult HIV-related disease on a hospital in Nairobi. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum Retrovirol*, 1998; 18: 234-40.
352. Chintu C, Luo C, Bhat G, Dupont HL, Mwansa-Salamu P, Kabika M, et al. Impact of the human immunodeficiency virus type-1 on common pediatric illnesses in Zambia. *J. Trop Pediatr.*, 1995; 41: 348-53.
353. Heyderman RS, Goyal M, Roberts P, Ushewokunze S, Zizhou S, Marshall BG, et al. Pulmonary tuberculosis in Harare, Zimbabwe: analysis by spoligotyping. *Thorax*, 1998; 53: 346-50.
354. Kenyon TA, Mwasekaga MJ, Huebner R, Rumisha D, Binkin N, Maganu E. Low levels of drug resistance amidst rapidly increasing tuberculosis and human immunodeficiency virus co-epidemics in Botswana. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999; 3: 4-11.
355. World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO report 1997. World Health Organization Document, 1997; WHO/TB/97, 225: 1-149.
356. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. The National Tuberculosis / Leprosy Programme in Tanzania. Report No. 36 on the visit to Tanzania, August 1996. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1996.
357. Chum HJ, O'Brien RJ, Chonde TM, Graf P, Rieder HL. An epidemiological study of tuberculosis and HIV infection in Tanzania, 1991-1993. *AIDS*, 1996; 10: 299-309.
358. Yanai H, Uthavivoravit W, Panich V, Sawanpanyalert P, Chaimanee B, Akarasewi P, et al. Rapid increase in HIV-related tuberculosis, Chiang Rai, Thailand, 1990-1994. *AIDS*, 1996; 10: 527-31.
359. Ramachandran R, Datta M, Shanmugam S, Bhaskar G, Subramaniam R, Rawoof A, et al. The sero-prevalence of HIV infection among tuberculosis patients. (Correspondence). *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1998; 2: 438.
360. Singh NB, Singh EK, Singh HL, Singh YI. Tuberculosis/HIV co-infection in India's north-eastern states. (Correspondence). *J. Infect.*, 1993; 26: 344-5.
361. Linh PD. La tuberculose chez les sujets infectés par le VIH à Ho Chi Minh-Ville. *Cahiers Santé*, 1996; 6: 74.
362. Lindan CP, Lieu TX, Giang LT, Lap VD, Thuc NV, Lurie P, et al. Rising HIV infection rates in Ho Chi Minh City heralds emerging AIDS epidemic in Vietnam. *AIDS*, 1997; 11 (suppl 1): S5-S13.
363. Kritski A, Barroso EW, Bravo de Souza R, Andrade GN, Pena MLS, Castilho EA, et al. Tuberculosis and HIV infection in Rio de Janeiro, Brazil. (Correspondence). *AIDS*, 1991; 5: 107-18.
364. Kritski AL, Werneck-Barroso E, Vieira MA, Carvalho ACC, Carvalho CE, Bravo de Souza R, et al. HIV infection in 567 active pulmonary tuberculosis patients in Brazil. *J. AIDS*, 1993; 6: 1008-12.
365. Ferreira MMC, Ferrazoli L, Palaci M, Salles PS, Medeiros LA, Novoa P, et al. Tuberculosis and HIV infection among female inmates in Sao Paulo, Brazil: a prospective cohort study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum Retrovirol*, 1996; 13: 177-83.

366. Espinal MA, Reingold AL, Pérez G, Camilo E, Soto S, Cruz E, et al. Human immunodeficiency virus infection in children with tuberculosis in Santo Domingo, Dominican Republic: prevalence, clinical findings, and response to antituberculosis treatment. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum Retrovirol*, 1996; 13: 155-9.
367. Sutherland I, Svandová E, Radhakrishna S. The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. 1. A theoretical model of clinical tuberculosis following infection, linking data on the risk of tuberculous infection and the incidence of clinical tuberculosis in the Netherlands. *Tubercle*, 1982; 63: 255-68.
368. Alland D, Kalkut GE, Moss AR, McAdam R, Hahn JA, Bosworth W, et al. Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 1710-6.
369. Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 1703-9.
370. Kleeberg HH. Human tuberculosis of bovine origin in relation to public health. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 1984; 3: 11-32.
371. Schulzer M, FitzGerald JM, Enarson DA, Grzybowski S. An estimate of the future size of the tuberculosis problem in sub-Saharan Africa resulting from HIV infection [published erratum appears in *Tubercle Lung Dis* 1992;73:245-6]. *Tubercle Lung Dis.*, 1992; 73: 52-8.
372. Kircher T, Nelson J, Burdo H. The autopsy as a measure of accuracy of the death certificate. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313: 1263-9.
373. Naalsund A, Heldal E, Johansen B, Kongerud J, Boe J. Deaths from pulmonary tuberculosis in a low-incidence country. *J. Int. Med.*, 1994;236: 137-42.
374. Lincoln EM. Tuberculous meningitis in children. With special reference to serous meningitis. Part I. Tuberculous meningitis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1947; 56: 75-94.
375. Lincoln EM. Tuberculous meningitis in children. With special reference to serous meningitis. Part II. Serous tuberculous meningitis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1947; 56: 95-109.
376. Krebs W. Die Fälle von Lungentuberkulose in der aargauischen Heilstätte Barmelweid aus den Jahren 1912-1927. *Beitr Klin Tuberk*, 1930; 74: 345-79.
377. Stephens MG. Follow-up of 1,041 tuberculosis patients. *Am. Rev. Tuberc.*, 1941; 44: 451-62.
378. Tattersall WH. The survival of sputum-positive consumptives. A study of 1,192 cases in a county borough between 1914 and 1940. *Tubercle*, 1947; 28: 85-96.
379. Lowe CR. Recent trends in survival of patients with respiratory tuberculosis. *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 1954; 8: 91-8.
380. Thompson BC. Survival rates in pulmonary tuberculosis. *Br. Med. J.*, 1943; 2: 721.
381. Drolet GJ. Present trend in case fatality rates in tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1938; 37: 125-51.
382. Buhl K, Nyboe J. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 9. Changes in mortality of Danish tuberculosis patients since 1925. *Bull. World Health Organ.*, 1967; 37: 907-25.

383. Rieder HL, Kelly GD, Bloch AB, Cauthen GM, Snider DE, Jr. Tuberculosis diagnosed at death in the United States. *Chest*, 1991; 100: 678-811.
384. Enarson DA, Grzybowski S, Dorken E. Failure of diagnosis as a factor in tuberculosis mortality. *Can. Med. J.*, 1978; 118: 1520-2.
385. Edlin GP. Active tuberculosis unrecognized until necropsy. *Lancet*, 1978; 1: 650-2.
386. Mäkelä V, Ala-Kulju K, Holst J, Siljander T. Tuberculosis - diagnosed and undiagnosed - as a cause of death. Autopsy observations. *Scand. J. Respir. Dis.*, 1971; 52: 13-8.
387. Bobrowitz ID. Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. *Am. J. Med.*, 1982; 72: 650-8.
388. Juul A. Clinically undiagnosed active tuberculosis. Experience from an autopsy material. *Acta Med. Scand.*, 1977; 202: 225-9.
389. Mackay AD, Cole RB. The problems of tuberculosis in the elderly. *Quarterly J. Med.*, 1984; 212: 497-510.
390. Borgdorff MW, Veen J, Kalisvaart NA, Nagelkerke N. Mortality among tuberculosis patients in the Netherlands in the period 1993-1995. *Eur. Respir. J.*, 1998; 11: 816-20.
391. Simpson DG. Tuberculosis first registered at death. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1965; 92: 863-9.
392. Aho K, Brander E, Jansson S, Päätilä J. Tuberculosis deaths in subjects under age 50 with short disease histories. *Scand. J. Respir. Dis.*, 1971; 52: 19-25.
393. Katz I, Rosenthal T, Michaeli D. Undiagnosed Tuberculosis in Hospitalized Patients. *Chest*, 1985; 87: 770-4.
394. Flora GS, Modilevsky T, Antoniskis D, Barnes PF. Undiagnosed tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest*, 1990; 98: 1056-9.
395. Kramer F, Modilevsky T, Waliy AR, Leedom JM, Barnes PF. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Med.*, 1990; 89: 451-6.
396. Hill RA, Kramer F, Barnes PF. Delayed diagnosis of HIV-related tuberculosis. (Correspondence). *Am. J. Med.*, 1991; 91: 319.
397. Datta M, Radhamani MP, Selvaraj R, Paramasivan CN, Gopalan BN, Sudeendra CR, et al. Critical assessment of smear-positive pulmonary tuberculosis patients after chemotherapy under the direct tuberculosis programme. *Tubercle Lung Dis.*, 1993; 74: 180-6.
398. Dubos J, Dubos R. *The white plague*. Edition 2. New Brunswick: Rutgers University Press, 1987.
399. Grigg ERN. The arcana of tuberculosis. With a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1958; 78: 151-72.
400. Grigg ERN. The arcana of tuberculosis. With a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. Part III. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1958; 78: 426-53.
401. Grigg ERN. The arcana of tuberculosis. With a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. Part IV. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1958; 78: 583-603.
402. Redeker F. Epidemiologie und Statistik der Tuberkulose. In: Hein J, Kleinschmidt H, Uehlinger E, editors. *Handbuch der Tuberkulose, Vol I of IV*. Edition 1. Stuttgart: Georg Thieme, 1958: 407-98.

403. Sartwell PE, Moseley CH, Long ER. Tuberculosis in the German population, United States Zone of Germany. *Am. Rev. Tuberc.*, 194; 59: 481-93.
404. Rieder HL, Zwahlen M, Zimmermann H. Mortality from respiratory tuberculosis in Switzerland. *Soz Präventivmed*, 1998; 43: 162-6.
405. Collins JJ. The contribution of medical measures to the decline of mortality from respiratory tuberculosis: an age-period-cohort model. *Demography*, 1982; 19: 409-27.
406. World Health Organization. Report on infectious diseases. Removing obstacles to healthy development. World Health Organization Document, 1999; WHO/CDC/99, 1: 1-68.

Conception et réalisation
Les Editions de l'Aulne - Paris