

La transmission du bacille tuberculeux

Son évolution au sein d'une collectivité humaine *

K. STÝBLO, J. MEIJER & IAN SUTHERLAND

Les enquêtes tuberculiques effectuées aux Pays-Bas fournissent de nombreuses informations sur la prévalence de l'infection tuberculeuse à différents âges pendant un certain nombre d'années. Une technique a été mise au point, qui consiste à traduire ces informations sous la forme d'une série ajustée de risques annuels d'infection. Cette série de risques d'infection, appliquée aux Pays-Bas aux cohortes de population nées après 1910, a reproduit de manière satisfaisante les chiffres de prévalence observés. La série a permis ensuite de faire une étude d'ensemble de l'incidence et de la prévalence de l'infection tuberculeuse jusqu'à l'âge de 50 ans pour les cohortes nées de 1910 à 1960.

Les principaux avantages d'une telle traduction, sous forme d'une série régulière de risques annuels d'infection tuberculeuse, des données concernant la prévalence sont les suivants : a) d'abord, d'obtenir des indices significatifs de l'impact présent et passé de la tuberculose sur une collectivité donnée — la mortalité n'étant plus aujourd'hui une mesure valable ; b) ensuite, de dresser pour les différents âges un tableau d'ensemble de la prévalence probable de l'infection dans l'avenir ; et, de la sorte, c) de contribuer enfin à l'établissement de programmes en vue de la lutte contre la tuberculose dans les pays en voie de développement et de son élimination totale dans les pays développés.

La possibilité d'appliquer les mêmes méthodes aux résultats d'enquêtes tuberculiques représentatives menées dans d'autres pays devrait être examinée. Afin de faciliter cette étude, particulièrement dans les cas où les éléments d'information sont beaucoup moins nombreux qu'aux Pays-Bas, plusieurs tableaux ont été inclus dans le présent rapport.

INTRODUCTION

L'étude de l'épidémiologie de la tuberculose et la nécessité d'une approche rationnelle du problème de la lutte antituberculeuse demandent une solide

connaissance du risque de transmission de l'infection tuberculeuse d'hôte à hôte. Cette connaissance est aujourd'hui nécessaire, aussi bien dans les pays où la prévalence de l'infection est élevée que dans ceux où elle est faible. Dans les pays en voie de développe-

* Travail du Tuberculosis Surveillance Research Unit. La version originale de ce document a été publiée dans *Bull. int. Un. Tuberc.*, 42, 5-104.

Le Tuberculosis Surveillance Research Unit (TSRU) est un centre spécial de recherche fondé par l'Union internationale contre la Tuberculose (UICT), en collaboration avec l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et quatre pays (Canada, Norvège, Pays-Bas, Tchécoslovaquie). Le Directeur des recherches du Centre est le Dr K. Stýblo.

La recherche est placée sous l'égide du Comité directeur du TSRU. Les membres de ce Comité sont: Dr Johs Holm (Directeur exécutif, UICT); Dr G. Canetti et Dr J. R. Bignall (Coordonnateurs des Commissions techniques, UICT); Dr K. Raška (Directeur, Division des Maladies transmissibles, OMS); Dr H. Mahler (Chef du service de la Tuberculose, OMS); Dr C. W. L. Jeanes (Secrétaire exécutif, Association canadienne contre la Tuberculose et les Maladies des voies respiratoires); Dr S. Grzybowski (Université de Colombie britannique, Vancouver, Canada); Dr J. W. Davies (Ministère de la Santé publique, Ottawa, Canada); Dr G. D.

Barnett (Canada); Dr K. Toman (Directeur, Cours international de perfectionnement en épidémiologie de la tuberculose et en lutte antituberculeuse, Ecole supérieure de Médecine, Prague, Tchécoslovaquie); Ing. J. Radkovský (Chef statisticien, Institut d'épidémiologie et de Microbiologie, Prague, Tchécoslovaquie); Dr J. Meijer (Directeur, Association royale des Pays-Bas contre la Tuberculose); Dr R. Drion (Médecin-Chef des Services de Santé, Pays-Bas); Dr M. A. Baas (Conseillère pour la tuberculose, Direction générale des Services de Santé, Pays-Bas); Dr M. A. Bleiker (Organisation pour la Recherche médicale, TNO, Pays-Bas); Dr B. V. Bekker (Service de l'Épidémiologie, Direction générale des Services de Santé, Pays-Bas); Dr O. U. Galtung (Directeur, Division de la Tuberculose, Service national de la Santé, Norvège); M. H. T. Waaler (Chef statisticien, Bureau central de la Tuberculose, Oslo, Norvège); Dr Ian Sutherland (Centre de Recherche statistique, Conseil de la Recherche médicale, Londres, Angleterre); Dr K. Stýblo (Directeur des recherches du TSRU, UICT).

ment, une connaissance précise et sûre de la transmission de l'infection tuberculeuse et de la tendance évolutive du risque au cours des dernières années permettrait de déterminer l'ampleur du problème et de mettre sur pied, puis d'appliquer, un programme antituberculeux efficace; dans les pays techniquement avancés, où la situation évolue sans doute très vite, une telle connaissance permettrait de déterminer le bien-fondé de l'emploi des diverses mesures de lutte actuellement utilisées et d'établir des plans en vue de l'élimination définitive de la maladie.

Le risque de transmission de l'infection tuberculeuse dans une collectivité donnée, pendant une période de temps définie, est exprimé numériquement de la façon la plus sûre sous forme d'une série de risques moyens annuels de contracter l'infection tuberculeuse (appelés plus loin risques d'infection) calculés pour chaque année. Le risque d'infection indique pour une année la proportion de la population qui subira une infection primaire, ou sera réinfectée, par des bacilles tuberculeux, et s'exprime généralement en pourcentage ou en taux.

Dans presque tous les pays, les données concernant la transmission de la tuberculose dans le passé sont très incomplètes car les épreuves tuberculiques n'ont pas été pratiquées de façon régulière ou systématique sur des échantillons de population représentatifs. Même dans les cas où les contrôles ont été plus étendus, ils ont souvent été effectués selon diverses méthodes, soit que la tuberculine utilisée ait été différente, soit que les critères de distinction entre personnes infectées et non infectées par le bacille aient varié.

Les résultats des enquêtes tuberculiques ne sont généralement traduits numériquement qu'en termes de *prévalence* de l'infection tuberculeuse passée. Mais les données chiffrées de la prévalence n'indiquent pas la date de la première infection et l'on peut penser que cette date est impossible à fixer à partir des éléments d'information sur la prévalence. Cela est vrai si on ne dispose que des résultats d'une seule enquête tuberculique effectuée à un âge précis. Mais si les contrôles couvrent une série d'âges, et plus particulièrement s'ils ont été effectués sur une même population à différentes époques (en utilisant les mêmes techniques afin que les résultats soient comparables), les résultats fournissent des renseignements utiles sur l'incidence de l'infection tuberculeuse pendant la période écoulée depuis la naissance des sujets contrôlés. Comme on le verra plus loin en détail, on peut obtenir, à partir

des éléments d'information concernant la prévalence de l'infection dans le passé, une série d'estimations de l'*incidence* ou risque annuel d'infection. On peut considérer ces estimations comme une autre méthode de présentation des résultats des enquêtes tuberculiques qui complète la méthode habituelle de présentation en termes de prévalence de l'infection passée.

Les pays où la vaccination par le BCG n'a pas été accomplie sur une grande échelle constituent le meilleur terrain d'observation de la transmission de la tuberculose du fait de la difficulté de différencier avec certitude l'allergie postinfectieuse de l'allergie postvaccinale. Dans de nombreux pays, il faut également tenir compte des infections dues à des mycobactéries atypiques qui peuvent se traduire par une réaction tuberculique sans qu'il y ait eu une première infection par le bacille tuberculeux.

Aussi le matériel provenant des Pays-Bas semble-t-il être particulièrement précieux, moins de 5% de la population infantile ayant subi la vaccination par le BCG, et les infections dues à des mycobactéries autres que le bacille tuberculeux étant loin d'être aussi fréquentes que dans beaucoup de pays tropicaux ou subtropicaux. Les renseignements obtenus l'ont été à partir de deux séries de contrôles annuels de la réaction tuberculique, toutes deux effectuées sur le plan national et avec la même technique. La première série, entreprise en 1954, porte sur des recrues de sexe masculin (âgées de 19 ans environ); la seconde, commencée en 1961, concerne des écoliers des deux sexes (âgés de 12 à 18 ans). De plus s'ajoutent à ces deux séries les résultats de quatre enquêtes plus anciennes effectuées selon une méthode différente vers 1926, 1934, 1939 et 1947 sur des enfants d'Amsterdam âgés de 1 à 14 ans.

Les avantages épidémiologiques de la méthode proposée dans ce rapport à partir de l'exemple néerlandais sont largement illustrés et discutés. En outre, une section spéciale du rapport montre comment la méthode analytique que nous allons exposer peut être utilisée dans d'autres pays, en se fondant sur les mêmes éléments d'information. D'autre part, ce rapport avance quelques suggestions pour qu'à l'avenir les enquêtes tuberculiques contribuent à une meilleure compréhension du problème dans chaque pays et aussi à l'orientation des mesures de lutte et d'éradication.

I. MÉTHODES

L'expression dérivée de la formule mathématique exprimant la relation entre la prévalence de l'infection tuberculeuse dans le passé à l'intérieur d'une

tranche de population d'âge donné et l'incidence de l'infection tuberculeuse durant la période commençant à la naissance, figure dans l'Annexe, ainsi qu'une description technique de l'application de cette formule aux données propres aux Pays-Bas. Il est pourtant nécessaire d'indiquer ici en termes généraux comment ces mesures sont liées, de façon que le lecteur non mathématicien puisse se rendre compte comment il est possible de traduire l'information concernant la prévalence de l'infection dans le passé en une série de taux d'incidence annuels, et puisse comprendre quelles sont les difficultés à surmonter.

Supposons que l'on considère un groupe, ou « cohorte », d'enfants, tous nés au début de l'année b et suivis jusqu'à ce qu'ils soient tous âgés d'un nombre a d'années. Si le risque de contracter l'infection tuberculeuse était connu pour chacune des a années, il est clair qu'il serait possible de calculer la proportion de sujets ayant été infectés au moins une fois au moment où ils ont atteint l'âge a . Si $p_b, p_{b+1}, p_{b+2}, \dots, p_{b+(a-1)}$ représentent les risques d'infection pendant le nombre a d'années successives $b, b+1, b+2 \dots b+(a-1)$, et si $P_{a,b}$ représente la proportion infectée à l'âge a , la formule algébrique permettant de calculer $P_{a,b}$ (voir Annexe) sera :

$$P_{a,b} = 1 - (1 - p_b) \cdot (1 - p_{b+1}) \cdot (1 - p_{b+2}) \dots (1 - p_{b+(a-1)})$$

Si $Q_{a,b}$ est substitué à $(1 - P_{a,b})$, q_b à $(1 - p_b)$ et ainsi de suite, la formule deviendra :

$$Q_{a,b} = q_b \cdot q_{b+1} \cdot q_{b+2} \dots q_{b+(a-1)} \quad (1)$$

L'interprétation de la formule sous cette forme plus simple montre que la proportion d'enfants ayant échappé à l'infection tuberculeuse à l'âge a ($Q_{a,b}$) est égale au produit des chances distinctes d'échapper à l'infection durant la succession d'années a .

Comme on l'a montré plus haut, si les différentes valeurs de q étaient connues, la valeur de $Q_{a,b}$ pourrait être calculée très simplement à partir de la formule. Ici, cependant, le problème est inverse. La valeur de $Q_{a,b}$ est connue grâce à une enquête tuberculique et le problème est de calculer les différentes valeurs de q . Il est clair qu'il y a beaucoup de séries possibles de valeurs de q qui vont satisfaire à la formule et le problème est de trouver la série de valeurs qui est le mieux en rapport avec la situation épidémiologique réelle. On ne peut y parvenir si ne sont pas connues d'autres valeurs de Q , soit pour des âges différents, soit pour des enfants nés en des

années différentes, soit encore pour les deux. La méthode employée pour établir la série de risques annuels d'infection sera illustrée dans la section suivante en fonction des données réelles.

Avant de procéder à cette analyse, une décision d'ordre technique doit être prise. Dans toutes les enquêtes tuberculiques effectuées aux Pays-Bas depuis 1959, chaque sujet n'a subi qu'un seul test intradermique (Mantoux) utilisant 0,00002 mg de RT 23 (I UT) dans 0,1 ml d'une solution tampon contenant du Tween 80 (de 1954 à 1958, la dose était de 5 UT de RT 22 sans Tween 80, ce qui équivaut à la dose précédente). Le diamètre d'induration était mesuré après environ 72 heures. C'est l'épreuve tuberculique standard de l'OMS (Union internationale contre la Tuberculose, 1964). Pour évaluer la fréquence de l'infection par des bacilles tuberculeux à partir des résultats de ce test, il est nécessaire de choisir le diamètre critique d'induration permettant le mieux de distinguer entre les sujets infectés et les sujets non infectés. Le diamètre critique a été pris entre 7 et 8 mm pour deux raisons essentielles :

1) Ce choix concorde avec les résultats des plus récentes enquêtes sur la sensibilité tuberculique « spécifique » et « non spécifique » (Bleiker, communication personnelle). Un diamètre critique plus petit — disons entre 5 et 6 mm — engloberait trop de réactions « non spécifiques » et un diamètre critique plus grand — entre 9 et 10 mm, par exemple — exclurait trop de réactions spécifiques.

2) En Grande-Bretagne, un test de Mantoux pratiqué à l'aide de 0,1 ml d'une solution de Vieille Tuberculine (3 UT) à 1/3000 dans un tampon ne contenant pas de Tween 80 (test dont on a trouvé dans une étude limitée qu'il donnait des résultats identiques à ceux de l'épreuve tuberculique standard de l'OMS) a été largement employé lors de contrôles successifs effectués chez les mêmes personnes. Chez les sujets, à l'origine sans réaction à 3 UT (ou à 100 UT), qui plus tard ont présenté une induration de 8 ou 9 mm à 3 UT, l'incidence de la tuberculose maladie a été nettement plus élevée que chez ceux qui ont présenté une induration de 5 à 7 mm à 3 UT (Sutherland, communication personnelle).

Par conséquent, tout au long de ce rapport, les sujets présentant une induration de 0 à 7 mm à l'épreuve tuberculique standard seront considérés comme n'ayant pas été infectés, et ceux chez lesquels l'induration est de 8 mm ou plus seront considérés comme ayant subi antérieurement une infection par des bacilles tuberculeux.

Il importe de remarquer que la prévalence des réactions positives à un âge donné ne donnera qu'une sous-estimation de la prévalence de l'infection aux âges précédents, si chez un certain nombre de ceux qui ont été infectés dans l'intervalle se produit un « retour » à une réaction négative. A proprement parler, les risques d'infection envisagés dans la suite du présent rapport sont des risques d'« infection après déduction des retours à une réaction négative » et peuvent conduire à sous-évaluer légèrement les risques réels d'infection.

II. ESTIMATION DU RISQUE ANNUEL D'INFECTION TUBERCULEUSE AUX PAYS-BAS

Utilisation des informations fournies par des tests effectués sur des recrues de 1954 à 1966

La série d'enquêtes tuberculiques annuelles effectuées parmi des recrues de sexe masculin âgées d'environ 19 ans a servi de base à l'évaluation du risque annuel d'infection tuberculeuse aux Pays-Bas durant la période de l'après-guerre. Ces contrôles portent sur environ 50% de la population masculine ayant cet âge chaque année aux Pays-Bas (Bleiker, Griep & Beunders, 1964) mais peuvent sous-estimer légèrement la prévalence de l'infection, car seules les recrues jugées aptes au service militaire subissent l'épreuve. Les techniques employées pour le test tuberculique et son interprétation ont toujours été identiques et ces enquêtes, qui ont été menées chaque année depuis 1954, donnent sur les risques annuels d'infection des informations couvrant une période de temps considérable. Néanmoins, les données obtenues grâce aux enquêtes de 1954 et de 1955 n'ont pas été utilisées, d'une part parce que les contrôles de ces deux premières années ont été réalisés sur des effectifs relativement moins importants (et par conséquent étaient peut-être moins représentatifs) que les contrôles plus récents, et d'autre part parce qu'on n'a pas pu facilement obtenir pour ces années-là des résultats en fonction du critère d'infection de 8 mm. Les données relatives aux années 1956-1966 sont résumées dans le tableau 8.

Ces enquêtes fournissent donc une série de valeurs de $Q_{a,b}$, toutes pour une même valeur de a (fixée à 19 ans $\frac{1}{2}$), concernant 11 cohortes successives de sujets de sexe masculin. On suppose les contrôles effectués au milieu de chaque année, de sorte que les 11 cohortes peuvent être considérées comme étant nées en moyenne au début de chacune des 11 années allant de 1937 à 1947, ce qui donne des valeurs de $Q_{19,5b}$ pour $b = 1937, 1938 \dots 1947$.

Il s'agit en premier lieu de calculer une valeur moyenne du risque d'infection auquel a été exposée, pendant son existence, chacune de ces cohortes, ce qu'on peut obtenir par une modification de la formule (1). Si l'incidence de l'infection était restée constante pendant toute la vie de la cohorte, toutes les valeurs de q seraient égales dans cette formule, qui deviendrait :

$$Q_{a,b} = q^a \quad (2)$$

Ainsi donc une valeur moyenne de q (probabilité annuelle d'échapper à l'infection) peut être obtenue pour la durée de vie d'une cohorte en extrayant la racine a^{me} de $Q_{a,b}$; on peut le faire très facilement avec l'aide des logarithmes. Cette moyenne pourra s'écrire \bar{q}_b .

Le tableau 1 indique les pourcentages de recrues présentant à chaque contrôle une induration de 8 mm ou plus à l'épreuve tuberculique standard (c'est-à-dire les valeurs de $100 P_{19,5,b}$) ainsi que les valeurs combinées de $Q_{19,5,b}$ et les valeurs de \bar{q}_b et $100 \bar{p}_b$ calculées à partir de la formule (2). Pour les cohortes successives, les valeurs de \bar{p}_b diminuent rapidement. Chaque valeur de \bar{p}_b correspondra au risque annuel d'infection à un moment quelconque entre la date de naissance de la cohorte (b) et celle de l'enquête ($b + 19,5$). Sous forme de diagramme, la figure 1 met ce point en évidence pour une cohorte. La date intermédiaire $b + x$ à laquelle se réfère la valeur \bar{p}_b n'apparaît pas clairement. Cette date dépendra de la façon dont le risque d'infection a évolué durant la vie de la cohorte, et ne se trouvera pas forcément à mi-chemin de b et de $b + 19,5$. En outre, rien n'oblige à ce qu'elle corresponde exactement à une année précise. Le problème suivant est donc d'évaluer $b + x$ à partir de l'information fournie par les 11 enquêtes.

Affectation des risques annuels moyens d'infection tuberculeuse à des années particulières

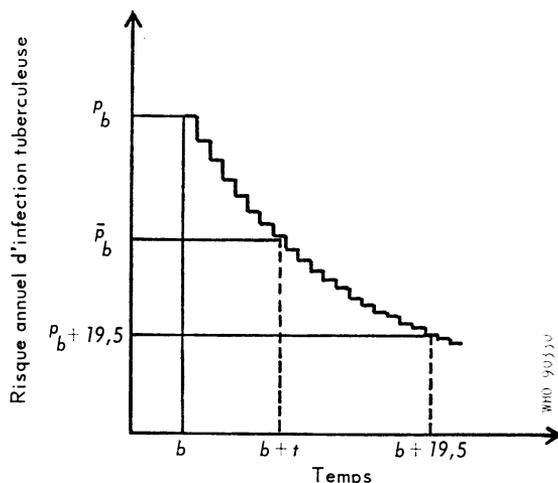
Dans la formule (1) ci-dessus, le risque d'infection est considéré comme constant tout le long d'une année civile. Toutefois, comme il est clair qu'aux Pays-Bas le risque d'infection a dû certainement décroître très rapidement dans les années postérieures à la seconde guerre mondiale, il serait plus réaliste de considérer le risque d'infection comme une quantité en continuelle évolution. Ainsi, dans la figure 1, la série de paliers serait remplacée par une courbe. Cela implique une modification de la formule (1) et des autres formules mathématiques qui en sont dérivées et qui figurent à l'Annexe, mais la

TABLEAU 1
ESTIMATIONS DU RISQUE ANNUEL MOYEN D'INFECTION TUBERCULEUSE AUQUEL ONT ÉTÉ SOUMIS AU COURS DE LEUR VIE LES SUJETS DE 11 COHORTES DE RECRUES DE SEXE MASCULIN ÂGÉES DE 19 ANS ½ (PAYS-BAS)

Cohorte (sujets nés à la date moyenne du 1 ^{er} janvier) (b)	Année de l'enquête (milieu de l'année)	Pourcentage des recrues présentant une induration de 8 mm ou davantage au test à 1 UT (100 $P_{19, 5, b}$)	Proportion des sujets qui, à l'âge de 19 ans ½, avaient échappé à l'infection ($Q_{19, 5, b}$)	Probabilité annuelle moyenne d'échapper à l'infection (\bar{q}_b)	Risque annuel moyen d'infection (en %) durant la vie de la cohorte (100 \bar{p}_b)
1937	1956	21,5	0,785	0,98766	1,234
1938	1957	18,5	0,815	0,98955	1,045
1939	1958	17,2	0,828	0,99038	0,962
1940	1959	14,7	0,853	0,99188	0,812
1941	1960	12,9	0,871	0,99292	0,708
1942	1961	11,8	0,882	0,99355	0,645
1943	1962	9,9	0,901	0,99468	0,532
1944	1963	8,3	0,917	0,99555	0,445
1945	1964	7,5	0,925	0,99600	0,400
1946	1965	6,9	0,931	0,99635	0,365
1947	1966	6,0	0,940	0,99682	0,318

FIG. 1

DIAGRAMME MONTRANT QUE LE RISQUE ANNUEL MOYEN D'INFECTION TUBERCULEUSE AU COURS D'UNE PÉRIODE DONNÉE NE CORRESPOND PAS NÉCESSAIREMENT AU RISQUE ANNUEL OBSERVÉ AU MILIEU DE LA PÉRIODE



relation entre la prévalence et l'incidence demeure fondamentalement la même que dans la formule (1). Avec la formule modifiée, cependant, il devient plus simple de se servir de dates et d'intervalles ne coïncidant pas parfaitement avec des années civiles, d'où l'importance de cette modification pour une estimation exacte de x .

Comme on l'a dit, \bar{p}_b représente l'estimation du risque annuel d'infection pour un moment donné $b + x$ de la vie de la cohorte née à la date b ; ce risque annuel peut s'écrire p_{b+x} . Ici, nous avons des informations pour 11 cohortes nées à des intervalles d'un an, et examinées toutes au même âge, et l'on a donc estimé comme première approximation que x serait identique pour chacune d'elles. Il en résulte que les valeurs de \bar{p}_{1937} , \bar{p}_{1938} , ... \bar{p}_{1947} correspondent à une série de 11 estimations de p_{1937+x} , p_{1938+x} , ... p_{1947+x} . Autrement dit, la dernière colonne du tableau 1 indique pour les Pays-Bas la décroissance des taux annuels d'infection sur une période postérieure de x années à la période 1937-1947.

L'étape suivante consistait à obtenir pour les valeurs de 100 \bar{p}_b figurant à la dernière colonne du tableau 1, une courbe ajustée, décrivant avec pré-

cision leur variation, courbe que l'on pourrait prolonger dans le temps dans les deux directions à la fois. Au cours des calculs effectués pour le tableau 1, on avait remarqué que les 11 valeurs logarithmiques de $(- \log q_b)$ formaient presque une ligne droite. On a donc figuré ces valeurs par une ligne droite, selon la technique standard de la régression linéaire, et en considérant chacune des 11 valeurs comme de même « importance » (cette ligne correspond presque à une décroissance exponentielle du risque d'infection; les raisons du choix précis de cette ligne sont données dans l'Annexe). Cette ligne prolongée dans les deux directions, et exprimée en termes p , a donné la courbe ajustée nécessaire à la description de la diminution du risque d'infection tuberculeuse chez les recrues de l'armée néerlandaise. Les valeurs premières et les valeurs modifiées de $100 \bar{p}_b$ figurent aux deuxième et troisième colonnes du tableau 2, et l'on verra que la courbe régularisée correspond étroitement aux premières valeurs.

La courbe ajustée a servi ensuite à calculer la valeur de x . Par exemple, pour la cohorte née en 1937, le pourcentage de 1,227% de risque moyen a été déduit d'un examen des recrues fait en 1956,

mais en fait, il correspond au risque d'infection à une époque plus ancienne, alors que les membres de la cohorte étaient plus jeunes, à savoir lorsqu'ils étaient âgés de x années. On a trouvé la valeur de x pour cette cohorte en modifiant la position de la courbe ajustée qui décrit la diminution des risques d'infection. Cette nouvelle position est telle que les taux d'infection donnés par la courbe pour 19 années $\frac{1}{2}$, combinés en fonction de la version modifiée de la formule (1), donnent, à l'âge de 19 ans $\frac{1}{2}$, une prévalence d'infection passée de 21,5%, identique à celle observée au même âge pour cette cohorte (tableau 1). La nouvelle position de la courbe donne un pourcentage de 1,227% à l'âge de 7,719 ans (voir Annexe) qui est donc pour cette cohorte la bonne valeur de x .

La série d'évaluations de x pour les 11 cohortes est donnée dans la 4^e colonne du tableau 2. Elle ne présente pas de variations systématiques, et ceci confirme l'apparente identité de x pour toutes les cohortes. La moyenne des 11 évaluations est de 7,683 ans. Ainsi donc, les valeurs régularisées des taux annuels moyens d'infection figurant à la 3^e colonne du tableau 2 correspondent en moyenne à

TABLEAU 2
RISQUES ANNUELS MOYENS D'INFECTION TUBERCULEUSE AUX PAYS-BAS DEPUIS 1937,
CALCULÉS D'APRÈS LES RENSEIGNEMENTS CONCERNANT 11 COHORTES DE RECRUES
DE SEXE MASCULIN

Cohorte (sujets nés à la date moyenne du 1 ^{er} janvier)	Risque annuel moyen d'infection (en%) durant la vie de la cohorte	Valeur ajustée du risque annuel moyen	Age (en années) auquel cette valeur ajustée s'applique (pour reproduire la prévalence observée à l'âge de 19 ans $\frac{1}{2}$)	Estimation du risque annuel d'infection (en %) à la date de la naissance de chaque cohorte ^a
(b)	($100\bar{p}_b$)	($= 100p_{b+x}$)	(x)	(p_b)
1937	1,234	1,227	7,719	3,28
1938	1,045	1,070	7,499	2,86
1939	0,962	0,933	7,915	2,49
1940	0,812	0,814	7,672	2,17
1941	0,708	0,709	7,651	1,90
1942	0,645	0,618	7,960	1,66
1943	0,532	0,539	7,612	1,45
1944	0,445	0,469	7,271	1,27
1945	0,400	0,409	7,505	1,10
1946	0,365	0,356	7,878	0,97
1947	0,318	0,311	7,839	0,83

^a En utilisant, pour toutes les cohortes, la moyenne de l'ensemble des valeurs de x , soit 7,683.

des taux d'infection pour l'époque où chaque cohorte d'enfants était âgée de 7,683 ans. La dernière colonne du tableau indique les pourcentages des taux annuels d'infection, donnés par cette même courbe régulière, à la date de naissance de chacune des cohortes, qui est donnée dans la première colonne. En comparant les quatre derniers pourcentages de la dernière colonne et les quatre premiers de la colonne 3, on voit que la première courbe a été déplacée entre 7 et 8 ans par rapport à la deuxième.

On a établi cette courbe ajustée des taux annuels d'infection — dont seuls ceux des années 1937 à 1947 figurent à la dernière colonne du tableau 2 — à partir d'informations sur des recrues de sexe masculin concernant toute la période 1937-1966; on peut donc estimer qu'elle fournit une information sûre de l'évolution du risque d'infection aux Pays-Bas pour la totalité de cette période. Les informations obtenues par des enquêtes tuberculiques faites sur des écoliers sont précieuses lorsqu'il s'agit de vérifier l'exactitude de cette courbe de taux annuels d'infection et de voir s'il est besoin de la modifier afin d'inclure à la fois les sujets de sexe féminin et de sexe masculin.

Utilisation des informations obtenues par des tests effectués sur des écoliers âgés de 12 à 18 ans, entre 1961 et 1966

Les informations obtenues par les enquêtes tuberculiques annuelles chez les écoliers ont servi, d'une part, à confirmer la validité de la série de risques annuels d'infection obtenue pour les recrues, et, d'autre part, à établir si les risques diffèrent pour les garçons et pour les filles.

A partir de 1962, les contrôles d'écoliers ont porté chaque année sur environ 50% de la population des Pays-Bas âgée de 13 à 16 ans (et sur 70% environ des enfants âgés de 14 ans) et sur de plus faibles proportions de la population âgée de 12 et de 17 ans ou plus (beaucoup des enfants les plus âgés ayant quitté l'école). On peut raisonnablement estimer que les constatations faites sont valables pour la totalité de la population d'âge scolaire. Les techniques employées pour les tests tuberculiques et leur interprétation ont toujours été identiques et sont les mêmes que celles employées pour les recrues, bien que les équipes de contrôle soient différentes. On n'a pas utilisé ici les informations obtenues en 1961, le nombre de tests pratiqués étant plus réduit (et l'enquête par conséquent peut-être moins représentative); cependant, les données recueillies lors des contrôles les plus récents chez les sujets de 12,

17 et 18 ans ont été retenues, malgré un nombre de tests réduit, parce qu'elles permettent de faire le lien, du point de vue de l'âge, avec les recrues. Les données pour les années 1962-1966 sont résumées au tableau 7.

L'examen des données concernant les écoliers âgés de 12 ½ à 18 ans ½ donne les résultats figurant au tableau 3, avec ceux qui leur correspondent pour les cinq dernières cohortes de recrues âgées de 19 ans ½. La courbe des taux annuels d'infection concernant les 11 cohortes de recrues (donnés en partie à la dernière colonne du tableau 2) a été appliquée à chaque cohorte d'écoliers. Au tableau 3 figure le nombre d'années dont il a fallu déplacer cette courbe, soit en l'avancant (+), soit en la reculant (-), pour qu'elle reproduise la prévalence d'infection tuberculeuse observée au cours de chaque enquête (voir l'Annexe).

La plupart des déplacements à faire subir à la courbe sont faibles et négatifs, ce qui traduit un niveau de risques annuels d'infection légèrement plus bas chez les écoliers que chez les recrues. Pour chaque groupe d'âge, les variations moyennes figurent au bas du tableau ainsi que le risque annuel d'infection au début de 1950. Il ne semble pas qu'il y ait une évolution avec l'âge et que par conséquent le risque d'infection tuberculeuse varie beaucoup pendant l'adolescence. Ce point est examiné plus en détail dans l'Annexe. Le taux légèrement plus élevé pour les recrues reflète peut-être la provenance assez différente de ce groupe de population par rapport à celle des écoliers ou bien d'éventuelles et légères différences entre les deux séries d'enquêtes dans le « standard » d'exécution et de lecture des résultats du test.

Le tableau 4 donne les informations correspondantes pour les écolières âgées de 12 ½ à 18 ans ½. Les déplacements à imposer à la courbe des taux annuels d'infection sont tous (sauf un) négatifs et en moyenne plus importants que pour les garçons. Cela signifierait donc que le risque d'infection était, à chacun de ces âges, régulièrement moins important pour les filles que pour les garçons.

Si on laisse de côté les sujets de 12 ans ½ et ceux de 18 ans ½, âges pour lesquels on ne dispose que d'un nombre relativement réduit de tests, on obtient, pour la courbe des taux annuels d'infection, une variation moyenne de - 0,343 an en ce qui concerne les garçons âgés de 13 ans ½ à 17 ans ½, et de - 0,995 an en ce qui concerne les filles âgées de 13 ans ½ à 17 ans ½. La courbe des taux annuels d'infection obtenue à partir des 11 cohortes de recrues a donc

TABLEAU 3. IMPORTANCE DU DÉPLACEMENT QU'IL FAUT IMPOSER À LA COURBE FONDAMENTALE REPRÉSENTANT LE RISQUE ANNUEL D'INFECTION TUBERCULEUSE POUR REPRODUIRE LA PRÉVALENCE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE RÉELLEMENT OBSERVÉE CHEZ LES ÉCOLIERS ÂGÉS DE 12 ANS $\frac{1}{2}$ À 18 ANS $\frac{1}{2}$ ET CHEZ LES RECRUES ÂGÉES DE 19 ANS $\frac{1}{2}$, TESTÉES DE 1962 À 1966

Année de l'enquête (milieu de l'année)	Age au moment de l'enquête (en années)															
	12 $\frac{1}{2}$		13 $\frac{1}{2}$		14 $\frac{1}{2}$		15 $\frac{1}{2}$		16 $\frac{1}{2}$		17 $\frac{1}{2}$		18 $\frac{1}{2}$		19 $\frac{1}{2}$	
	Cohorte (sujets nés à la date moyenne du 1 ^{er} janvier)	Déplacement nécessaire (en années)	Cohorte	Déplacement												
1962	1950	-0,27	1949	-0,50	1948	-0,11	1947	-0,05	1946	-0,33	1945	-0,82	1944	-0,09	1943	-0,07
1963	1951	-0,16	1950	-0,62	1949	-0,39	1948	-0,36	1947	-0,07	1946	-0,47	1945	-0,39	1944	-0,41
1964	1952	-0,79	1951	-0,25	1950	-0,90	1949	-0,84	1948	-0,61	1947	-0,16	1946	-0,48	1945	-0,18
1965	1953	-1,53	1952	+0,41	1951	+0,81	1950	-0,34	1949	-0,28	1948	-0,18	1947	+0,32	1946	+0,20
1966	1954	-1,55	1953	-1,94	1952	-1,59	1951	+1,06	1950	-0,39	1949	-0,58	1948	-0,63	1947	+0,15
Importance moyenne du déplacement		-0,86		-0,58		-0,44		-0,11		-0,34		-0,44		-0,26		-0,06
Risque annuel correspondant en 1950 (en %)		0,49		0,51		0,52		0,54		0,53		0,52		0,53		0,55

TABLEAU 4. IMPORTANCE DU DÉPLACEMENT QU'IL FAUT IMPOSER À LA COURBE FONDAMENTALE REPRÉSENTANT LE RISQUE ANNUEL D'INFECTION TUBERCULEUSE POUR REPRODUIRE LA PRÉVALENCE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE RÉELLEMENT OBSERVÉE CHEZ LES ÉCOLIÈRES ÂGÉES DE 12 ANS $\frac{1}{2}$ À 18 ANS $\frac{1}{2}$, TESTÉES DE 1962 À 1966

Année de l'enquête (milieu de l'année)	Age au moment de l'enquête (en années)													
	12 $\frac{1}{2}$		13 $\frac{1}{2}$		14 $\frac{1}{2}$		15 $\frac{1}{2}$		16 $\frac{1}{2}$		17 $\frac{1}{2}$		18 $\frac{1}{2}$	
	Cohorte (sujets nés à la date moyenne du 1 ^{er} janvier)	Déplacement nécessaire (en années)	Cohorte	Déplacement										
1962	1950	-0,58	1949	-0,75	1948	-1,00	1947	-0,70	1946	-0,68	1945	-1,04	1944	-0,98
1963	1951	-0,48	1950	-1,08	1949	-0,63	1948	-0,75	1947	-0,60	1946	-0,83	1945	-0,84
1964	1952	-2,05	1951	-0,97	1950	-1,80	1949	-1,43	1948	-1,23	1947	-1,25	1946	-0,94
1965	1953	-2,87	1952	-0,98	1951	+0,03	1950	-1,16	1949	-0,23	1948	-0,46	1947	-0,99
1966	1954	-2,51	1953	-3,02	1952	-2,07	1951	-0,30	1950	-0,92	1949	-0,61	1948	-0,87
Importance moyenne du déplacement		-1,70		-1,36		-1,09		-0,87		-0,73		-0,84		-0,92
Risque annuel correspondant en 1950 (en %)		0,44		0,46		0,48		0,49		0,50		0,49		0,49

été déplacée d'une distance égale à la moitié de la différence entre la valeur du déplacement à imposer à la courbe des garçons et celle du déplacement à imposer à la courbe des filles (-0,326 an) de façon à donner une courbe des taux annuels d'infection pouvant convenir à un groupe composé à égalité de garçons et de filles. Cette nouvelle courbe a été adoptée comme courbe standard des taux annuels d'infection tuberculeuse estimés aux Pays-Bas pour la période postérieure à 1940. La raison pour laquelle on ne l'a pas prolongée plus loin dans le temps apparaîtra ci-dessous. Les pourcentages annuels d'infection, établis à partir de cette courbe standard, figurent sur la moitié droite du tableau 5.

Utilisation des informations fournies par quatre enquêtes effectuées entre 1926 et 1947 chez des enfants de 0 à 14 ans

Quatre contrôles de réaction tuberculique ont été effectués par la Clinique phthisiologique d'Amsterdam en 1925-1927, 1933-1935, 1938-1940 et 1946-1948 chez des enfants connus comme ne vivant pas en milieu familial tuberculeux (Heynsius van den Berg, 1962). Chacun de ces contrôles touchait toutes les catégories d'âge de 0 à 14 ans; la méthode employée était celle du test de von Pirquet (sans adrénaline) et on enregistrait simplement le résultat comme « positif » ou « négatif ». Les pourcentages de réactions positives aux différents âges figurent au tableau 6. Ces résultats ont été relevés sur le graphique publié alors, les données originales n'étant plus disponibles. Il est impossible de savoir dans quelle mesure ils sont représentatifs, mais ils peuvent fournir une bonne indication sur les tendances du risque d'infection aux Pays-Bas jusqu'à la seconde guerre mondiale.

Quand on veut utiliser ces informations pour prolonger la courbe des taux annuels d'infection tuberculeuse en remontant dans le temps, on se heurte à deux difficultés. Premièrement, il est difficile d'établir avec précision dans quelle mesure une réaction positive au test de von Pirquet correspond à l'induration de 8 mm ou plus de l'épreuve tuberculique standard utilisée aux Pays-Bas au cours de contrôles plus récents. A la lumière des études de Hart (1932) et de Madsen & Holm (1935), il apparaît que les deux méthodes donnent des résultats probablement quasi identiques. On supposera ici qu'ils le sont et que par conséquent une réaction positive d'un sujet au test de von Pirquet établit qu'il a déjà subi une infection tuberculeuse.

TABLEAU 5
RISQUES ANNUELS D'INFECTION TUBERCULEUSE
AUX PAYS-BAS DE 1910 À 1969, CALCULÉS
D'APRÈS LES DONNÉES DES ENQUÊTES
TUBERCULINIQUES, ET AUTRE SÉRIE POSSIBLE
DE CHIFFRES EXPRIMANT CES RISQUES POUR
LA PÉRIODE DE 1933 À 1947

Année	Risque annuel d'infection (en %)	Autres valeurs possibles du risque ^a (en %)	Année	Risque annuel d'infection (en %)	Autres valeurs possibles du risque ^a (en %)
1910	11,31		1940	2,08	1,72
11	10,74		41	1,82	1,70
12	10,20		42	1,58	1,72
13	9,68		43	1,38	1,78
14	9,18		44	1,20	1,90
1915	8,72		1945	1,05	2,10
16	8,27		46	0,92	1,45
17	7,85		47	0,80	1,00
18	7,44		48	0,70	
19	7,06		49	0,61	
1920	6,69		1950	0,53	
21	6,35		51	0,46	
22	6,02		52	0,40	
23	5,71		53	0,35	
24	5,41		54	0,30	
1925	5,13		1955	0,265	
26	4,86		56	0,231	
27	4,61		57	0,202	
28	4,37		58	0,176	
29	4,14		59	0,153	
1930	3,92		1960	0,133	
31	3,72		61	0,116	
32	3,52		62	0,101	
33	3,34	3,09	63	0,088	
34	3,16	2,72	64	0,077	
1935	2,99	2,42	1965	0,067	
36	2,84	2,18	66	0,058	
37	2,69	2,00	67	0,051	
38	2,55	1,87	68	0,044	
39	2,41	1,78	69	0,038	

^a Ces autres valeurs possibles consistent en une série ajustée de chiffres calculés à partir des taux de mortalité par méningite tuberculeuse chez les enfants de 0 à 4 ans (figurant au tableau 14); les conséquences de l'emploi de cette autre série de chiffres sont examinées dans la section III.

La seconde difficulté en vue de l'utilisation de ces données est la prévalence élevée de positivité au test de von Pirquet dans chacune de ces enquêtes chez les enfants de moins de 2 ans, ce qui laisse à penser que le risque d'infection était plus grand chez ces enfants que chez les enfants plus âgés. Ce phénomène peut s'expliquer de deux manières différentes.

Selon la première explication, à tout âge, une partie des enfants qui n'ont *jamais* subi d'infection tuberculeuse réagissent positivement au test de von Pirquet; si tel était le cas, l'effet serait surtout marqué parmi les tranches d'âge les plus jeunes, dans lesquelles la proportion de sujets réellement infectés par le bacille tuberculeux est peu importante. En outre, le pourcentage de réactions positives se trouverait être à chaque âge supérieur au pourcentage réel d'infection. Cet effet expliquerait alors la contradiction existant entre les résultats de l'enquête de 1946-1948 et ceux ultérieurement trouvés chez les recrues. Par exemple, les enfants âgés de 10 ans $\frac{1}{2}$ en 1946-1948, qui font partie de la même cohorte d'âge que les recrues âgées de 19 ans $\frac{1}{2}$ en 1956, réagissent positivement au test de von Pirquet dans la proportion de 24,4% (tableau 6) contre 21,5% pour les recrues contrôlées avec le test de Mantoux, en prenant comme critère une induration de 8 mm (tableau 8).

Selon la seconde explication, le risque d'infection aurait été effectivement plus élevé chez les enfants de moins de 2 ans, en raison de la présence du bacille de la tuberculose bovine dans le lait de vache non pasteurisé. En effet, la tuberculose bovine était courante aux Pays-Bas avant la seconde guerre mondiale, et la pasteurisation obligatoire n'a été introduite qu'en 1940. Afin de surmonter cette difficulté, seuls les résultats concernant les enfants de 2 ans $\frac{1}{2}$ et plus ont été retenus.

Dans les quatre séries d'enquêtes, la méthode employée était sensiblement la même que celle utilisée lors des contrôles plus récents. Il a donc fallu:

- d'abord obtenir une courbe ajustée de taux annuels d'infection;
- puis déplacer cette courbe sur l'échelle du temps, de manière à ce qu'elle traduise au mieux les chiffres de prévalence observés.

La courbe a été obtenue à partir de la série de valeurs $Q_{a,b}$ pour chacune des quatre enquêtes. Par exemple, on peut considérer que l'enquête de 1925-1927 a été en moyenne effectuée au milieu de l'année 1926 (elle sera désormais considérée ici comme l'enquête de 1926). Les sujets âgés de 2 ans $\frac{1}{2}$ (donc dans leur troisième année) à la date du contrôle seront donc en moyenne nés au début de 1924, ceux âgés de 3 ans $\frac{1}{2}$ au début de 1923 et ainsi de suite. Ces tests de 1926 fournissent donc les valeurs de $Q_{2,5,1924}$, $Q_{3,5,1923}$, $Q_{4,5,1922}$, ... $Q_{13,5,1913}$.

En employant la formule (1) et en effectuant l'ajustement voulu pour la demi-année d'âge, on pourra écrire:

$$Q_{3,5,1923} = q_{1923} \cdot q_{1924} \cdot q_{1925} \cdot \sqrt{q_{1926}}$$

et

$$Q_{2,5,1924} = q_{1924} \cdot q_{1925} \cdot \sqrt{q_{1926}}$$

Par conséquent, $Q_{3,5,1923}$ divisé par $Q_{2,5,1924}$ donne une estimation pour q_{1923} . De même $Q_{1,5,1923}$ divisé par $Q_{3,5,1923}$ donne une estimation pour q_{1922} , et ainsi de suite.

A partir de ces rapports entre des chiffres successifs de prévalence entre 2 ans $\frac{1}{2}$ et 13 ans $\frac{1}{2}$, chacune des quatre enquêtes fournit une estimation de q_b pour 11 années consécutives, et les quatre enquêtes réunies donnent 44 valeurs de q_b couvrant quatre périodes distinctes mais se chevauchant de onze années.

Les 44 valeurs du logarithme de $(-\log q_b)$ se trouvaient être approximativement sur la même ligne (on signale qu'il en était de même pour les valeurs correspondantes obtenues par les contrôles de recrues). On a alors construit une ligne droite correspondant à ces valeurs, en utilisant la méthode standard de régression linéaire, et en considérant les 44 valeurs comme étant de « poids » égal. Cette ligne a été prolongée dans les deux directions et, exprimée en termes p , a donné la courbe régulière permettant de traduire la diminution du risque d'infection tuberculeuse chez les écoliers d'Amsterdam, avant et pendant la seconde guerre mondiale.

On a déterminé la meilleure position de cette courbe ajustée sur l'échelle des années grâce à une analyse détaillée, la même que celle faite pour les recrues. On a calculé l'amplitude des déplacements à imposer à la courbe sur l'échelle des années pour reproduire les séries de chiffres de prévalence d'infection tuberculeuse observés de 3 ans $\frac{1}{2}$ à 13 ans $\frac{1}{2}$ au cours de chacune des quatre enquêtes. On a calculé la moyenne de ces déplacements et la courbe a été déplacée de cette distance. Les quatre enquêtes portent sur des enfants nés ou examinés entre 1913 et 1947, et on a adopté cette nouvelle courbe comme courbe standard des taux annuels d'infection tuberculeuse aux Pays-Bas pour la période postérieure à 1910. Les pourcentages annuels de risques d'infection, calculés d'après cette courbe standard, figurent sur la partie gauche du tableau 5. Cette courbe décroît moins vite que celle qui a été tracée à partir de contrôles plus récents d'écoliers et de recrues. Les raisons en seront examinées plus loin. Néanmoins, à cause de leur différence de pente, les deux courbes se coupent entre 1939 et 1940. Cela signifie qu'il y a deux séries d'estimations des taux d'infection pour la période 1937-1939 (les estimations réalisées à partir

des enquêtes les plus récentes étant supérieures à celles faites à partir des plus anciennes) et également deux séries d'estimations pour la période 1940-1947 (les estimations faites à partir des enquêtes les plus récentes étant supérieures). Pour la période 1937-1939, on a préféré tenir compte des résultats des premières enquêtes et pour la période 1940-1947 des résultats des dernières enquêtes.

III. VALIDITÉ DES ESTIMATIONS DU RISQUE ANNUEL D'INFECTION TUBERCULEUSE

On peut vérifier la validité de la série d'estimations du risque annuel d'infection tuberculeuse aux Pays-Bas, entre 1910 et 1969 (donnée au tableau 5), en cherchant à savoir si ces estimations traduisent correctement les prévalences à différents âges au cours de chacune des enquêtes envisagées plus haut. Les prévalences d'infection tuberculeuse observées à différents âges lors des différentes enquêtes figurent aux tableaux 6, 7 et 8, de même que les prévalences calculées à partir de la série de taux annuels d'infection

(colonnes (1) du tableau 8). On verra qu'elles concordent largement, particulièrement pour les cohortes observées depuis la seconde guerre mondiale. Il est donc évident que la série de taux du tableau 5 peut fournir une excellente indication de la manière dont les taux d'infection ont évolué aux Pays-Bas au cours d'une période de plus de 50 ans. Il est vraiment surprenant qu'un modèle aussi simple, comportant une seule courbe pour la période 1910-1939 (pour tous les âges jusqu'à 13 ans $\frac{1}{2}$) et une deuxième courbe pour la période postérieure à 1940 (pour tous les âges jusqu'à 19 ans $\frac{1}{2}$), ait pu reproduire de façon aussi satisfaisante les résultats concernant un nombre si important de cohortes d'enfants examinés à des âges différents.

Une des caractéristiques de cette série de taux est de suggérer que la diminution régulière du risque d'infection n'a pas été interrompue aux Pays-Bas pendant la seconde guerre mondiale. Aussi, de façon à vérifier plus avant la validité de ces estimations, on a étudié quel serait l'effet d'une interruption simulée de la décroissance des risques d'infection.

TABLEAU 6
PRÉVALENCE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE (EN % DE SUJETS INFECTÉS) OBSERVÉE ^a
AUX ÂGES DE 3 ANS $\frac{1}{2}$ À 13 ANS $\frac{1}{2}$ DANS QUATRE ENQUÊTES,
ET PRÉVALENCE CALCULÉE À PARTIR DE LA SÉRIE STANDARD DE RISQUES ANNUELS
D'INFECTION TUBERCULEUSE FIGURANT AU TABLEAU 5

Age (en années) au moment de l'en- quête	Année de l'enquête							
	1925-1927		1933-1935		1938-1940		1946-1948	
	Prévalence		Prévalence		Prévalence		Prévalence	
	Observée	Calculée	Observée	Calculée	Observée	Calculée	Observée	Calculée
3 $\frac{1}{2}$	33,3	33,6	25,4	25,5	18,6	17,8	13,5	13,0
4 $\frac{1}{2}$	36,9	37,6	26,4	28,4	20,7	20,3	15,1	14,2
5 $\frac{1}{2}$	39,4	41,6	28,6	31,4	23,5	22,8	16,7	15,5
6 $\frac{1}{2}$	42,5	45,5	32,2	34,4	25,7	25,4	16,9	17,1
7 $\frac{1}{2}$	45,3	49,3	35,7	37,4	27,9	28,0	19,6	18,8
8 $\frac{1}{2}$	47,8	53,1	39,0	40,4	30,3	30,7	21,1	20,7
9 $\frac{1}{2}$	50,8	56,8	42,1	43,5	32,8	33,4	22,6	22,7
10 $\frac{1}{2}$	53,9	60,4	44,7	46,5	35,4	36,1	24,4	24,8
11 $\frac{1}{2}$	57,6	63,8	47,6	49,6	37,5	38,9	25,3	26,9
12 $\frac{1}{2}$	60,8	67,1	49,6	52,6	40,0	41,7	27,1	29,1
13 $\frac{1}{2}$	64,4	70,3	52,2	55,6	42,8	44,6	28,5	31,4

^a Source des données concernant la prévalence réellement observée: Heynsius van den Berg, M. R. (1962) *Leerboek der tuberculosebestrijding*, La Haye, Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose, p. 149.

TABLEAU 7
PRÉVALENCE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE (EN % DE SUJETS INFECTÉS) OBSERVÉE ^a AUX ÂGES DE 12 ANS $\frac{1}{2}$ À 18 ANS $\frac{1}{2}$
(MOYENNE DES DEUX SEXES) DE 1962 À 1966, ET PRÉVALENCE CALCULÉE À PARTIR DE LA SÉRIE STANDARD DE RISQUES ANNUELS
D'INFECTION TUBERCULEUSE FIGURANT AU TABLEAU 5

Age (en années) au moment de l'enquête	Année de l'enquête (milieu de l'année)														
	1962			1963			1964			1965			1966		
	Nombre total de sujets testés	Prévalence		Nombre total de sujets testés	Prévalence		Nombre total de sujets testés	Prévalence		Nombre total de sujets testés	Prévalence		Nombre total de sujets testés	Prévalence	
Observée		Calculée	Observée		Calculée	Observée		Calculée	Observée		Calculée	Observée		Calculée	
12 $\frac{1}{2}$	53 716	3,28	3,32	59 111	2,90	2,90	60 462	2,13	2,53	73 385	1,72	2,21	40 716	1,53	1,93
13 $\frac{1}{2}$	93 928	3,76	3,91	118 058	3,18	3,41	115 787	2,87	2,98	135 266	2,62	2,60	114 930	1,70	2,27
14 $\frac{1}{2}$	95 701	4,44	4,58	125 736	3,90	4,00	125 130	3,04	3,49	138 465	3,38	3,05	148 178	2,17	2,66
15 $\frac{1}{2}$	71 463	5,31	5,34	102 641	4,53	4,67	101 733	3,66	4,08	113 714	3,36	3,56	127 490	3,44	3,11
16 $\frac{1}{2}$	40 652	6,06	6,21	74 780	5,42	5,43	75 114	4,33	4,75	82 736	4,18	4,15	97 166	3,46	3,62
17 $\frac{1}{2}$	21 700	6,64	7,19	39 205	6,03	6,29	49 355	5,24	5,51	55 507	4,82	4,81	66 397	4,06	4,21
18 $\frac{1}{2}$	12 754	8,10	8,31	19 068	7,01	7,28	25 037	6,06	6,37	34 604	5,59	5,57	40 250	4,60	4,87

^a Source des données concernant la prévalence réellement observée: Staatstoelicht op de Volksgezondheid, Tuberculine-schooloronderzoek, 1962-1956.

La figure 7 montre que chez des enfants néerlandais âgés de 0 à 4 ans le taux de mortalité par méningite tuberculeuse (qui a de grandes chances d'être étroitement lié au risque d'infection tuberculeuse) présente une évolution différente de celle de la série de risques d'infection pour la période s'étendant approximativement de 1933 à 1947 (année après laquelle les taux de mortalité ne donnent aucune indication en raison de l'emploi de la chimiothérapie). On a alors calculé pour ces 15 années une autre série régulière de risques d'infection, basée sur les chiffres de la mortalité par méningite tuberculeuse. Cette nouvelle série, qui figure au tableau 5, a été utilisée à la place de la série originale de risques d'infection de manière à simuler les effets d'une interruption de la décroissance régulière du risque d'infection.

L'effet de cette simulation sur la prévalence de l'infection tuberculeuse calculée à l'âge de 19 ans $\frac{1}{2}$ sur des cohortes de recrues (nées entre 1937 et 1947) apparaît au tableau 8 dans les colonnes signalées par le chiffre (2). Si les prévalences calculées à partir de la nouvelle série de risques sont à peine plus élevées que les prévalences observées en ce qui concerne la première et la dernière cohorte, elles sont en revanche nettement plus élevées pour les cohortes intermédiaires. Par exemple, pour la cohorte examinée en 1962, la prévalence observée était de 9,9% alors que la prévalence calculée à partir de la série modifiée de risques d'infection est de 12,5%. Néanmoins, la prévalence calculée à partir de la série standard de risques d'infection était de 10,0%, ce qui est beaucoup plus proche de la prévalence observée.

Il est évident que la série modifiée de risques ne correspond pas suffisamment aux chiffres observés. Cela confirme bien la validité de la série d'estimations des risques annuels figurant au tableau 5 et montre qu'il n'y a pas eu d'interruption pendant les années de guerre de la décroissance régulière du risque d'infection tuberculeuse.

IV. ESTIMATIONS PRÉVISIONNELLES DU RISQUE ANNUEL D'INFECTION JUSQU'À L'ÂGE DE 20 ANS

L'un des buts principaux de l'établissement de la série de risques d'infection décrite ci-dessus était de prévoir la situation probable de la population néerlandaise pendant les vingt ou trente prochaines années en matière d'infection tuberculeuse passée et à venir. Etant donné la remarquable régularité de la décroissance du risque d'infection tuberculeuse aux Pays-Bas depuis 1940, on peut estimer avec

TABLEAU 8

PRÉVALENCE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE (EN % DE SUJETS INFECTÉS) OBSERVÉE ^a À L'ÂGE DE 19 ANS ½ DE 1956 À 1966 (SUJETS DU SEXE MASCULIN SEULEMENT), ET PRÉVALENCE CALCULÉE À PARTIR (1) DE LA SÉRIE STANDARD DE RISQUES ANNUELS D'INFECTION TUBERCULEUSE CONCERNANT LES SUJETS DU SEXE MASCULIN DONNÉE (EN PARTIE) DANS LE TABLEAU 2, ET (2) DE L'AUTRE SÉRIE POSSIBLE DE RISQUES D'INFECTION DONNÉE DANS LE TABLEAU 5

Année de l'enquête (milieu de l'année)	Sujets âgés de 19 ans ½				Année de l'enquête (milieu de l'année)	Sujets âgés de 19 ans ½			
	Nombre total de sujets testés	Prévalence				Nombre total de sujets testés	Prévalence		
		Observée	Calculée ^b				Observée	Calculée ^b	
			(1)	(2)			(1)	(2)	
1956	40 217	21,5	20,7	20,9	1962	45 124	9,9	10,0	12,5
1957	38 163	18,5	18,7	19,5	1963	44 600	8,3	8,8	11,1
1958	37 365	17,2	16,7	18,2	1964	38 395	7,5	7,7	9,6
1959	41 101	14,7	14,7	16,6	1965	38 999	6,9	6,7	7,9
1960	42 870	12,9	13,0	15,3	1966	42 458	6,0	5,9	6,3
1961	44 918	11,8	11,4	13,0					

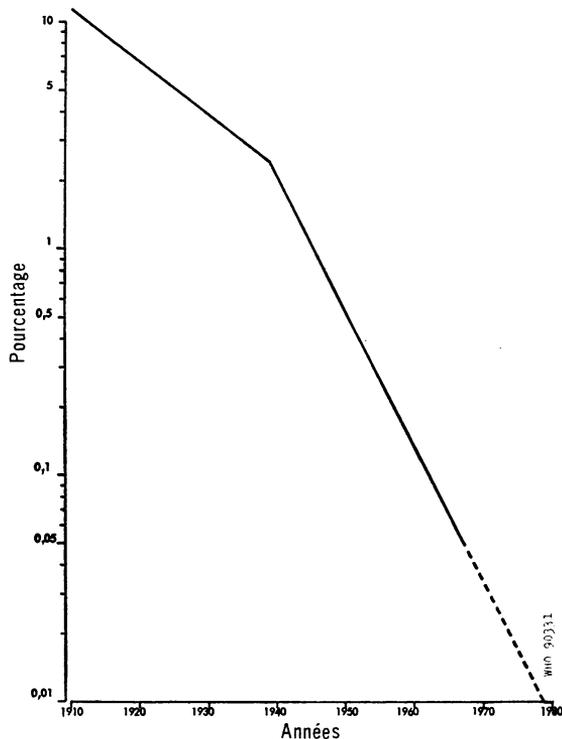
^a Origine des données concernant la prévalence réellement observée: Staatstoezicht op de Volksgezondheid, Tuberculine-schoolonderzoek, 1962-1966.

^b Prévalence calculée d'après: (1) la série standard de risques annuels d'infection chez les sujets de sexe masculin; (2) l'autre série possible de risques d'infection figurant dans le tableau 5

certitude l'évolution future de ce risque en prolongeant après 1969 la courbe du tableau 5. On a admis que l'évolution actuelle devrait se poursuivre jusqu'en 1980, date à laquelle le risque annuel d'infection serait de 0,0085% (fig. 2). Pour éviter que toute décroissance ultérieure constitue une supposition trop poussée, on a considéré qu'après cette date le risque d'infection devait rester constamment égal à cette valeur.

A l'aide de cette série extrapolée de taux, il est possible de faire, pour chaque cohorte née entre 1910 et 1960, des estimations d'ensemble jusqu'à l'âge de 50 ans, tant sur la prévalence de l'infection passée que sur l'incidence de l'infection primaire aux Pays-Bas. Néanmoins, on a calculé ces risques d'infection à partir de contrôles d'enfants et d'adolescents, et l'on ne sait pas si les risques sont identiques au-dessus de 20 ans. Il se peut aussi que le risque d'infection augmente quelque peu pendant l'adolescence (voir Annexe). Au-dessus de l'âge de 13 ans environ, il est donc prudent d'examiner les conséquences des différentes hypothèses relatives aux risques d'infection en tenant compte de l'âge. Comme on l'explique dans la section suivante, trois séries d'hypothèses ont été formulées et on a envisagé leurs conséquences de façon à donner une indication des limites à l'intérieur desquelles la situation évoluera probablement aux Pays-Bas.

FIG. 2
RISQUE ANNUEL D'INFECTION TUBERCULEUSE AUX PAYS-BAS DE 1910 À 1980



V. HYPOTHÈSES PRÉVISIONNELLES CONCERNANT
LE RISQUE D'INFECTION ENTRE 14 ET 50 ANS

Les résultats rapportés ci-dessus laissent à penser que le risque annuel d'infection tuberculeuse peut être considéré comme constant au moins jusqu'à l'âge de 13 ans environ. On croit généralement que le risque d'infection peut être plus grand parmi les adolescents et les adultes jeunes que chez les enfants ou les personnes plus âgées. Dans la présente étude, le phénomène, en ce qui concerne les adolescents, est peu accentué et ne se manifeste que dans les enquêtes effectuées au cours des quelques dernières années, alors que le risque d'infection était très bas (voir Annexe). Toutefois, il faut prendre en considération la possibilité de risques accrus d'infection chez les adolescents et les adultes jeunes lorsque l'on élabore des prévisions car cette augmentation des risques influencera les chiffres de la prévalence et de l'incidence entre 14 et 50 ans.

Trois hypothèses ont donc été envisagées pour estimer l'incidence et la prévalence jusqu'à l'âge de 50 ans.

Hypothèse A: pas d'accroissement du risque d'infection avec l'âge au-dessus de 13 ans.

Hypothèse B: accroissement du risque d'infection avec l'âge au-dessus de 13 ans et diminution subséquente du risque comme suit:

Age (années)	Risque par rapport au risque couru de 0 à 13 ans
14	1,1
15	1,2
16	1,3
17	1,4
18-20	1,5
21	1,4
22	1,3
23	1,2
24	1,1
25-50	1,0

Cette hypothèse correspond à un accroissement du risque d'infection au cours de l'adolescence, lequel diminue à nouveau à l'âge de 25 ans.

Hypothèse C: accroissement du risque d'infection avec l'âge au-dessus de 13 ans et diminution subséquente du risque comme suit:

Age (années)	Risque par rapport au risque couru de 0 à 13 ans
14	1,1
15	1,2
16	1,3

Age (années)	Risque par rapport au risque couru de 0 à 13 ans
17	1,4
18-25	1,5
26	1,4
27	1,3
28	1,2
29	1,1
30-50	1,0

Cette hypothèse correspond à un accroissement du risque d'infection au cours de l'adolescence; il reste à son niveau maximal jusqu'à l'âge de 25 ans, et diminue à nouveau à l'âge de 30 ans.

A l'aide d'un ordinateur, on a calculé, sur 100 000 habitants, les chiffres annuels de prévalence et d'incidence entre 0 et 50 ans, pour les cohortes nées de 1910 à 1960.¹ Les deux lignes supérieures indiquent la prévalence de l'infection tuberculeuse (première ligne: 0-24 ans; seconde ligne: 25-50 ans). Les deux lignes inférieures donnent l'incidence annuelle des nouvelles infections (troisième ligne: 0-24 ans; quatrième ligne: 25-50 ans).

On a également calculé électroniquement les chiffres de prévalence moyenne et d'incidence annuelle moyenne pour des groupes de 5 cohortes dans des groupes d'âge de 5 années, de manière à faciliter la compréhension du tableau annexe A et à comparer les effets des trois hypothèses. Les résultats de cette analyse figurent aux tableaux 9 (prévalence) et 10 (incidence). Dans chaque tableau, les chiffres situés au-dessous de la diagonale en traits gras correspondent aux prévisions.

Le tableau 9 montre que les chiffres de la prévalence de 16 à 20 ans sont légèrement supérieurs — mais pas de plus de 1,3% — dans les hypothèses B et C par rapport à ceux de l'hypothèse A. Aux âges suivants, les différences sont plus prononcées, sans cependant dépasser 4%. Il est important de noter, pour les cohortes nées en 1940 ou ultérieurement, que jusqu'à l'âge de 50 ans les chiffres de prévalence ne varient pas à chaque âge de plus de 0,5% suivant les trois hypothèses.

Au tableau 10 figurent, pour chacune des trois hypothèses, les chiffres d'incidence annuelle de l'infection tuberculeuse primaire. Contrastant avec les chiffres de prévalence du tableau 9, ces chiffres montrent que l'incidence de l'infection primaire parmi les adolescents et les adultes jeunes diffère très

¹ Les résultats de ces calculs sont donnés in extenso dans le tableau annexe A accompagnant la version anglaise du présent article, publiée dans *Bull. int. Un. Tuberc.*, 42, 5-104.

TABLEAU 9
PRÉVALENCE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE (EN % DE SUJETS INFECTÉS, PAR GROUPES D'ÂGE DE 5 ANS)
Parmi les cohortes de sujets nés de 1910-1914 à 1955-1959: ESTIMATIONS CORRESPONDANT AUX TROIS
HYPOTHÈSES CONCERNANT LA VARIATION DU RISQUE D'INFECTION EN FONCTION DE L'ÂGE
(CHIFFRES POUR LES PAYS-BAS) ^a

Cohorte de sujets nés en	Hypothèse	Groupe d'âge (en années)															
		11-15		16-20		21-25		26-30		31-35		36-40		41-45		46-50	
		(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)
1910-1914	A	64,0		71,6		76,3		79,2		80,9		81,7		82,0		82,2	
	B	64,0	—	72,9	1,3	79,0	2,7	81,9	2,7	83,3	2,4	84,0	2,3	84,3	2,3	84,5	2,3
	C	64,0	—	72,9	1,3	79,3	3,0	82,9	3,7	84,4	3,5	85,0	3,3	85,3	3,3	85,5	3,3
1915-1919	A	54,0		61,6		66,4		69,1		70,4		71,0		71,3		71,4	
	B	54,0	—	62,9	1,3	69,4	3,0	72,1	3,0	73,2	2,8	73,8	2,8	74,0	2,7	74,2	2,8
	C	54,0	—	62,9	1,3	69,7	3,3	73,1	4,0	74,3	3,9	74,8	3,8	75,1	3,8	75,2	3,8
1920-1924	A	44,6		51,6		55,4		57,3		58,2		58,6		58,8		58,9	
	B	44,6	—	52,8	1,2	58,1	2,7	60,0	2,7	60,8	2,6	61,2	2,6	61,4	2,6	61,5	2,6
	C	44,6	—	52,8	1,2	58,3	2,9	60,7	3,4	61,6	3,4	62,0	3,4	62,2	3,4	62,3	3,4
1925-1929	A	36,0		41,1		43,6		44,7		45,3		45,6		45,8		45,8	
	B	36,1	0,1	42,0	0,9	45,4	1,8	46,6	1,9	47,2	1,9	47,5	1,9	47,6	1,8	47,7	1,9
	C	36,1	0,1	42,0	0,9	45,5	1,9	47,1	2,4	47,7	2,4	48,0	2,4	48,1	2,3	48,2	2,4
1930-1934	A	27,2		30,3		31,7		32,4		32,8		33,0		33,1		33,1	
	B	27,3	0,1	30,8	0,5	32,8	1,1	33,6	1,2	33,9	1,1	34,1	1,1	34,2	1,1	34,3	1,2
	C	27,3	0,1	30,8	0,5	32,9	1,2	33,9	1,5	34,3	1,5	34,5	1,5	34,6	1,5	34,6	1,5
1935-1939	A	18,1		19,8		20,6		21,0		21,3		21,4		21,4		21,5	
	B	18,1	—	20,1	0,3	21,3	0,7	21,7	0,7	21,9	0,6	22,0	0,6	22,1	0,7	22,1	0,6
	C	18,1	—	20,1	0,3	21,3	0,7	21,9	0,9	22,1	0,8	22,3	0,9	22,3	0,9	22,3	0,8
1940-1944	A	10,0		10,9		11,4		11,6		11,7		11,8		11,8		11,9	
	B	10,0	—	11,1	0,2	11,7	0,3	12,0	0,4	12,1	0,4	12,2	0,4	12,2	0,4	12,3	0,4
	C	10,0	—	11,1	0,2	11,8	0,4	12,1	0,5	12,2	0,5	12,3	0,5	12,3	0,5	12,4	0,5
1945-1949	A	5,1		5,6		5,9		6,0		6,1		6,1		6,2		6,2	
	B	5,1	—	5,7	0,1	6,1	0,2	6,2	0,2	6,3	0,2	6,3	0,2	6,4	0,2	6,4	0,2
	C	5,1	—	5,7	0,1	6,1	0,2	6,3	0,3	6,3	0,2	6,4	0,3	6,4	0,2	6,5	0,3
1950-1954	A	2,6		2,9		3,0		3,1		3,1		3,2		3,2		3,2	
	B	2,6	—	2,9	—	3,1	0,1	3,2	0,1	3,2	0,1	3,3	0,1	3,3	0,1	3,4	0,2
	C	2,6	—	2,9	—	3,1	0,1	3,2	0,1	3,3	0,2	3,3	0,1	3,3	0,1	3,4	0,2
1955-1959	A	1,3		1,5		1,5		1,6		1,6		1,7		1,7		1,7	
	B	1,3	—	1,5	—	1,6	0,1	1,6	—	1,7	0,1	1,7	—	1,8	0,1	1,8	0,1
	C	1,3	—	1,5	—	1,6	0,1	1,6	—	1,7	0,1	1,7	—	1,8	0,1	1,8	0,1

^a (1) = prévalence estimée de l'infection tuberculeuse (en %).

(2) = accroissement des chiffres de prévalence dans le cas des hypothèses B et C par rapport à l'hypothèse A.
 Hypothèse A = il n'existe aucune augmentation du risque d'infection avec l'âge après l'âge de 13 ans.
 Hypothèse B = il existe une augmentation du risque d'infection entre l'âge de 13 ans et celui de 25 ans (voir le texte).
 Hypothèse C = il existe une augmentation du risque d'infection entre l'âge de 13 ans et celui de 30 ans (voir le texte).

TABEAU 10
INCIDENCE ANNUELLE MOYENNE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE PRIMAIRE (PAR 100 000 HABITANTS ET PAR
GROUPES D'ÂGE DE 5 ANS) POUR LES COHORTES DE SUJETS NÉS DE 1910-1914 À 1955-1959:
ESTIMATIONS CORRESPONDANT AUX TROIS HYPOTHÈSES CONCERNANT LA VARIATION DU RISQUE D'INFECTION
EN FONCTION DE L'ÂGE (CHIFFRES POUR LES PAYS-BAS) ^a

Cohorte de sujets nés en	Hypothèse	Groupe d'âge (en années)															
		10-14		15-19		20-24		25-29		30-34		35-39		40-44		45-49	
		(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)		
1910-1914	A	2074		1230		775		481		236		113		55		27	
	B	2107 +33		1627 +397		914 +139		419 -62		206 -30		98 -15		48 -7		23 -4	
	C	2107 +33		1627 +397		1033 +258		528 +47		192 -44		92 -21		45 -10		22 -5	
1915-1919	A	1998		1257		782		385		184		90		44		22	
	B	2030 +32		1678 +421		952 +170		347 -38		166 -18		81 -9		40 -4		20 -2	
	C	2030 +32		1678 +421		1074 +292		448 +63		159 -25		78 -12		38 -6		19 -3	
1920-1924	A	1818		1132		559		267		130		64		32		16	
	B	1849 +31		1515 +383		702 +143		249 -18		122 -8		60 -4		30 -2		15 -1	
	C	1849 +31		1515 +383		790 +231		326 +59		119 -11		59 -5		29 -3		14 -2	
1925-1929	A	1500		741		354		173		85		42		21		10	
	B	1523 +23		995 +254		456 +102		167 -6		82 -3		41 -1		20 -1		10 -	
	C	1523 +23		995 +254		515 +161		220 +47		82 -3		40 -2		20 -1		10 -	
1930-1934	A	919		439		215		106		53		26		13		7	
	B	933 +14		593 +154		281 +66		104 -2		52 -1		26 -		13 -		7 -	
	C	933 +14		593 +154		317 +102		138 +32		51 -2		26 -		13 -		7 -	
1935-1939	A	517		253		125		62		31		15		8		7	
	B	525 +8		343 +90		165 +40		61 -1		31 -		15 -		8 -		7 -	
	C	525 +8		343 +90		186 +61		81 +19		31 -		15 -		8 -		6 -1	
1940-1944	A	285		141		70		35		17		9		7		7	
	B	289 +4		191 +50		93 +23		35 -		17 -		9 -		7 -		7 -	
	C	289 +4		191 +50		105 +35		46 +11		17 -		9 -		7 -		7 -	
1945-1949	A	150		74		37		18		10		8		8		8	
	B	153 +3		101 +27		49 +12		18 -		10 -		8 -		8 -		8 -	
	C	153 +3		101 +27		56 +19		25 +7		10 -		8 -		8 -		8 -	
1950-1954	A	77		38		19		10		8		8		8		8	
	B	78 +1		52 +14		25 +6		10 -		8 -		8 -		8 -		8 -	
	C	78 +1		52 +14		29 +10		13 +3		8 -		8 -		8 -		8 -	
1955-1959	A	39		19		10		8		8		8		8		8	
	B	40 +1		27 +8		13 +3		8 -		8 -		8 -		8 -		8 -	
	C	40 +1		27 +8		16 +6		11 +3		8 -		8 -		8 -		8 -	

^a (1) = incidence annuelle estimée de la primo-infection tuberculeuse.

(2) = accroissement des chiffres d'incidence dans le cas des hypothèses B et C par rapport à l'hypothèse A.

Hypothèse A = il n'existe aucune augmentation du risque d'infection avec l'âge après l'âge de 13 ans.

Hypothèse B = il existe une augmentation du risque d'infection entre l'âge de 13 ans et celui de 25 ans (voir le texte).

Hypothèse C = il existe une augmentation du risque d'infection entre l'âge de 13 ans et celui de 30 ans (voir le texte).

sensiblement, suivant le risque d'infection et l'âge envisagés, pour les cohortes exposées à un risque d'infection annuel moyen élevé. Dans la cohorte née en 1910-1914, 1230 personnes sur 100 000 âgées de 15 à 19 ans et 775 sur 100 000 âgées de 20 à 24 auraient été en moyenne infectées annuellement aux Pays-Bas durant les périodes respectives 1925-1929 et 1930-1934 si le risque d'infection ne dépendait pas de l'âge. Cependant, dans la même cohorte, selon l'hypothèse B, quelque 1627 personnes âgées de 15 à 19 ans et 914 âgées de 20 à 24 ans auraient été infectées et, suivant l'hypothèse C, respectivement 1627 et 1033 personnes. D'autre part, les nombres d'infections primaires chez les sujets âgés de 30 ans et plus auraient été légèrement plus faibles dans les hypothèses B et C que dans l'hypothèse A.

Toujours aux fins de prévisions, il est important de noter qu'avec les trois hypothèses les données de l'incidence diffèrent très peu pour les cohortes les plus jeunes car le nombre total de sujets infectés est faible (tableau 10).

Les résultats des trois séries chiffrées de prévalence et d'incidence en fonction d'une variation possible du risque d'infection avec l'âge chez les adolescents et les adultes jeunes révèlent donc qu'aux Pays-Bas, dans les conditions actuelles d'évolution du risque d'infection tuberculeuse, l'existence d'une

telle variation n'apporterait pas de réels changements aux prévisions.

Dans les prochaines sections de ce rapport, nous ferons donc figurer les données concernant la prévalence et l'incidence de l'infection fondées sur l'hypothèse A (*pas d'accroissement* du risque d'infection avec l'âge au-dessus de 13 ans).

VI. ESTIMATIONS DE LA PRÉVALENCE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE JUSQU'À L'ÂGE DE 50 ANS POUR LES COHORTES NÉES DE 1910 À 1960

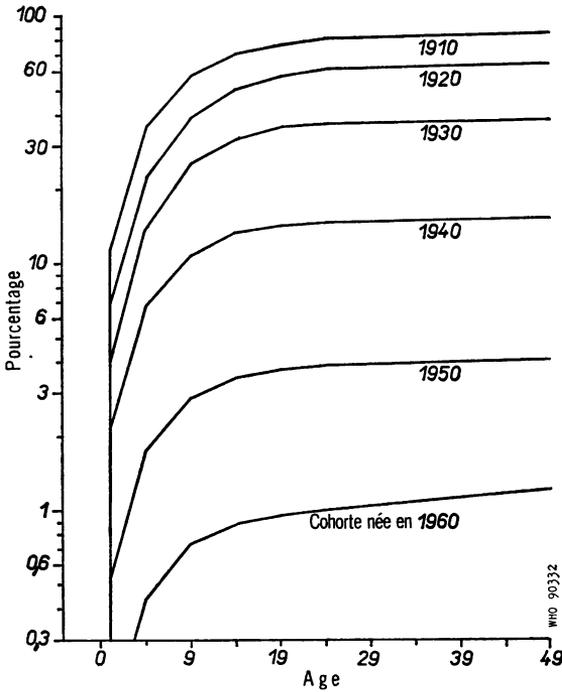
Les estimations concernant la prévalence de l'infection tuberculeuse pour les cohortes nées en 1910, puis pour les cohortes se succédant à intervalles de cinq années, aux âges de 4, 9, 14, ... 49 ans, sont données au tableau 11 et à la figure 3. Toutes les courbes obtenues ont ceci de commun qu'elles s'élèvent de manière très accentuée pendant l'enfance. L'élévation est moins marquée durant l'adolescence et disparaît presque entièrement vers l'âge de 25 ans. Toutefois, au cours de ces cinquante années, la prévalence à chaque âge a énormément changé. Par exemple, le tableau 11 indique que la prévalence à l'âge de 14 ans, qui était de 70% pour la cohorte de 1910, était déjà tombée à 3,5% pour la cohorte de 1950, et ne sera plus que de 0,9% pour

TABLEAU 11
ESTIMATION DE LA PRÉVALENCE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE (PAR 100 000 HABITANTS) POUR LES COHORTES DE SUJETS NÉS DE 1910 À 1960 (CHIFFRES POUR LES PAYS-BAS)^a

Cohorte de sujets nés en	Prévalence de l'infection tuberculeuse à l'âge de									
	4 ans	9 ans	14 ans	19 ans	24 ans	29 ans	34 ans	39 ans	44 ans	49 ans
1910	35 790	58 352	70 027	76 656	80 694	83 288	84 783	85 481	85 819	85 985
1915	28 578	48 599	59 967	66 892	71 341	73 905	75 101	75 680	75 966	76 108
1920	22 566	39 691	50 123	56 826	60 689	62 490	63 363	63 794	64 008	64 114
1925	17 661	31 903	41 054	46 328	48 788	49 980	50 568	50 860	51 005	51 078
1930	13 727	25 320	32 002	35 119	36 629	37 374	37 743	37 927	38 020	38 066
1935	10 612	18 610	22 341	24 148	25 040	25 482	25 702	25 813	25 869	25 903
1940	6 698	10 975	13 046	14 069	14 575	14 828	14 955	15 019	15 058	15 097
1945	3 419	5 666	6 775	7 325	7 599	7 737	7 807	7 849	7 890	7 932
1950	1 731	2 886	3 458	3 744	3 888	3 960	4 004	4 048	4 091	4 134
1955	873	1 458	1 749	1 896	1 970	2 015	2 059	2 103	2 147	2 191
1960	437	732	880	955	1 000	1 045	1 089	1 134	1 178	1 223

^a Le risque d'infection est supposé être indépendant de l'âge.

FIG. 3
ESTIMATION DE LA PRÉVALENCE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE (EN POURCENTAGE DE SUJETS INFECTÉS), SELON L'ÂGE, PARI MI LES SUJETS DES COHORTES NÉES DE 1910 À 1960 AUX PAYS-BAS



la cohorte de 1960. A l'âge de 49 ans, la prévalence était de 86% pour la cohorte de 1910, mais diminuera probablement très nettement pour les cohortes plus jeunes. Ainsi l'estimation de la prévalence à l'âge de 49 ans pour la cohorte de 1960 (prévalence qui sera observée en 2009) est de 1,2%.

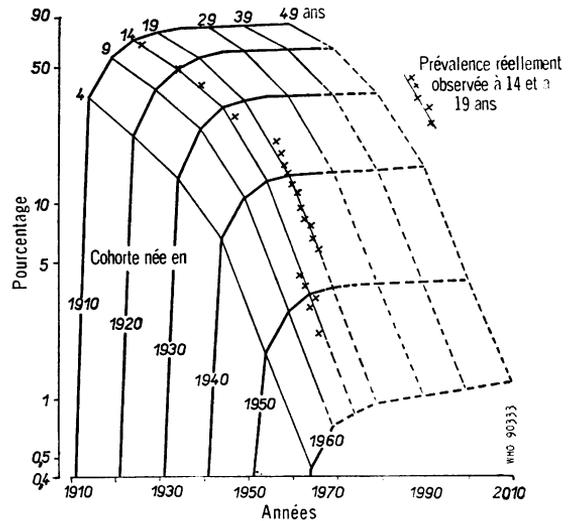
La similitude de forme des courbes de la figure 3, en dépit de leur niveau très différent, est mise en lumière au tableau 12 où est indiquée la prévalence aux âges de 4, 9, 14, 19 et 24 ans pour chaque cohorte, la base 100 étant la prévalence prévue à l'âge de 50 ans dans la même cohorte.

Dans chaque cohorte, environ 40% de toutes les infections observées jusqu'à l'âge de 50 ans ont lieu au cours des cinq premières années d'existence; à l'âge de 14 ans, environ 80% de toutes les infections ont déjà eu lieu, et 5% des sujets seulement contractent leur première infection entre 25 et 50 ans. Ces proportions relatives d'infection demeurent presque constantes au cours de cette période durant laquelle

la prévalence prévue d'infection à l'âge de 50 ans est passée de 86,0% à 2,2%.

Les prévalences d'infection observées lors des différentes enquêtes peuvent être comparées aux prévalences prévues données à la figure 4. Celle-ci reproduit les prévalences prévues d'infection par âge, cohorte, et année, ainsi que les prévalences observées à 14 et 19 ans, indiquées par des croix.

FIG. 4
ESTIMATION DE LA PRÉVALENCE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE (EN POURCENTAGE DE SUJETS INFECTÉS) PARI MI LES SUJETS DES COHORTES NÉES DE 1910 À 1960 AUX PAYS-BAS



Les chiffres de la prévalence observée et ceux de la prévalence prévue à l'âge de 14 ans sont étroitement semblables, bien que les neuf enquêtes tuberculologiques aient été effectuées sur une période de quarante ans. Il en va de même pour les chiffres de la prévalence observée et les chiffres de la prévalence prévue des 11 cohortes successives de recrues âgées de 19 ans.

Cette concordance (déjà montrée en détail aux tableaux 6, 7 et 8) confirme la valeur de la série de taux annuels d'infection sur lesquels toute la figure 4 est fondée et donc, en particulier, la valeur des prévisions chiffrées de la prévalence pour les six cohortes au-delà de 1965 (indiquées par des tirets sur la figure).

TABLEAU 12
PRÉVALENCE ATTENDUE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE AUX ÂGES
DE 4, 9, 14, 19 ET 24 ANS EXPRIMÉE EN POURCENTAGE DE LA PRÉVALENCE
ATTENDUE À L'ÂGE DE 50 ANS POUR LES COHORTES DE SUJETS
NÉS DE 1910 À 1955 (CHIFFRES POUR LES PAYS-BAS)

Cohorte de sujets nés en	Prévalence relative atteinte à l'âge de						Prévalence de l'infection (en %) à l'âge de 50 ans
	4 ans	9 ans	14 ans	19 ans	24 ans	50 ans	
1910	42	68	81	89	94	100	86,0
1915	38	64	79	88	94	100	76,1
1920	35	62	78	89	95	100	64,1
1925	35	61	80	91	96	100	51,1
1930	36	67	84	92	96	100	38,1
1935	41	72	86	93	97	100	25,9
1940	44	73	86	93	97	100	15,1
1945	43	71	85	92	96	100	7,9
1950	42	70	84	90	94	100	4,1
1955	40	66	80	86	90	100	2,2
Moyenne	40	67	82	90	95	100	—

VII. ESTIMATIONS DE L'INCIDENCE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE PRIMAIRE JUSQU'À L'ÂGE DE 50 ANS POUR LES COHORTES NÉES DE 1910 À 1960

Les données concernant l'incidence estimée de l'infection tuberculeuse pour les cohortes nées en 1910, puis pour les cohortes se succédant à intervalles de cinq années, parmi les sujets âgés de 4, 9, 14, ... 49 ans, sont portées au tableau 13 et à la figure 5.

Le tableau 13 et la figure 5 montrent que les effets de la diminution régulière du risque annuel moyen d'infection — qui passe de 11,31 % en 1910 à 0,13 % en 1960 (tableau 5) — sont différents suivant les âges. Par exemple, l'incidence de l'infection primaire à l'âge de 4 ans était de 5 898 pour 100 000 pour la cohorte née en 1910 et de seulement 77 pour 100 000 pour la cohorte née en 1960. D'autre part, les nombres correspondants à l'âge de 49 ans étaient de 21 pour 100 000 pour la cohorte née en 1910 et de 9 pour 100 000 pour la cohorte née en 1960. La diminution a donc été beaucoup plus marquée à l'âge de 4 ans qu'à l'âge de 49 ans, et les deux incidences à l'âge de 49 ans étaient faibles.

Chez les très jeunes enfants, la diminution de l'incidence de l'infection primaire est en étroite rela-

tion avec la diminution du risque d'infection de 1910 à 1960. Cependant, l'incidence de l'infection primaire résulte à la fois du risque d'infection et de la proportion de la population demeurant non infectée à un âge donné, et ce second facteur prend de plus en plus d'importance chez les enfants plus âgés et chez les adultes. Comme, dans ces deux catégories, le nombre de sujets qui n'ont pas été infectés a crû entre 1910 et 1960, la diminution de l'incidence de l'infection primaire y est, pour les premiers, moins importante, et pour les seconds, nettement moins importante que chez les jeunes enfants.

Il est commode d'analyser les courbes portées à la figure 5 en distinguant trois périodes d'âge différentes :

a) de 0 à 14 ans : diminution importante et régulière de l'incidence des infections primaires d'une cohorte à l'autre ;

b) de 15 à 39 ans : même diminution de l'incidence de cohorte à cohorte, à partir de la cohorte de 1930, mais les données chiffrées de l'incidence pour les cohortes de 1910 et 1920 sont très proches les unes des autres entre les âges de 15 et 25 ans. Ceci résulte des risques annuels d'infection très élevés auxquels

TABLEAU 13

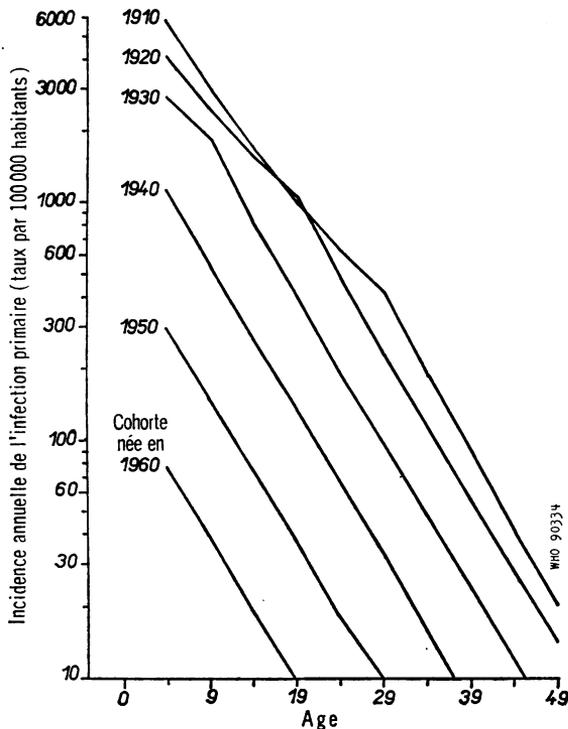
ESTIMATION DE L'INCIDENCE ANNUELLE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE PRIMAIRE PAR 100 000 HABITANTS A INTERVALLES DE 5 ANS, POUR LES COHORTES DE SUJETS NES DE 1910 A 1960 (CHIFFRES POUR LES PAYS-BAS) ^a

Cohorte de sujets nés en	Incidence annuelle estimée de la l'infection tuberculeuse primaire à l'âge de									
	4 ans	9 ans	14 ans	19 ans	24 ans	29 ans	34 ans	39 ans	44 ans	49 ans
1910	5 898	2 940	1 622	966	610	403	184	88	43	21
1915	5 042	2 781	1 657	1 047	691	315	151	74	37	18
1920	4 190	2 496	1 577	1 041	474	228	112	55	28	14
1925	3 408	2 153	1 421	647	311	153	76	38	19	9
1930	2 727	1 801	820	394	193	96	48	24	12	6
1935	2 155	982	471	231	115	57	29	14	7	7
1940	1 125	540	265	131	66	33	16	8	8	8
1945	586	288	143	71	36	18	9	8	8	8
1950	300	149	74	38	18	10	9	9	9	9
1955	152	76	38	19	10	9	9	9	9	9
1960	77	39	19	10	9	9	9	9	9	9

^a Le risque d'infection est supposé être indépendant de l'âge.

FIG. 5

ESTIMATION DE L'INCIDENCE ANNUELLE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE PRIMAIRE PARMI LES SUJETS DES COHORTES NÉES DE 1910 A 1960 AUX PAYS-BAS



ces cohortes ont été soumises, et sera examiné plus en détail ci-après;

c) à partir de 40 ans: incidence de l'infection primaire faible dans toutes les cohortes après 40 ans. Sur le plan épidémiologique, il est particulièrement important de remarquer que l'incidence de l'infection primaire à 40 ans était faible pour les cohortes de 1910 et 1920, et le restera pour les cohortes plus récentes.

Etant donné la similitude de l'incidence de l'infection primaire entre 15 et 25 ans pour les cohortes de 1910 et 1920, il est intéressant d'étudier la situation pour les cohortes plus anciennes. Dans ce but, deux hypothèses concernant le risque annuel d'infection avant 1910 ont été avancées, en partant de la série de chiffres du risque annuel donnés au tableau 5, qui a été prolongée sur les 15 années précédant 1910:

(1) le risque annuel d'infection pendant la période 1895-1909 est resté stable à 11,31%, c'est-à-dire le risque calculé pour l'année 1910;

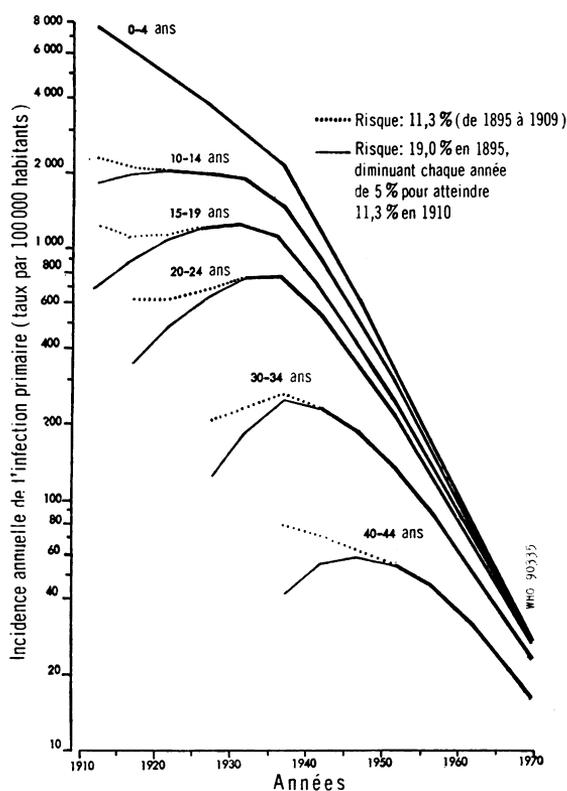
(2) le risque annuel d'infection tuberculeuse a diminué entre 1895 et 1910 à une cadence égale à la diminution observée à partir de 1910 (5% par an), ce qui correspond à une diminution régulière du risque d'infection qui passe de 19,0% en 1895 à 11,3% en 1910.

La figure 6 reproduit les données numériques de l'incidence, non pas par cohorte mais par année,

pour les groupes d'âge de 0 à 4 ans, 10 à 14 ans, 15 à 19 ans, 20 à 24 ans, 30 à 34 ans, et 40 à 44 ans. Chaque courbe (excepté celle de 0 à 4 ans qui est complète) a été prolongée suivant deux directions pour les 15 années précédant 1910. La ligne du haut correspond à l'hypothèse (1) — risque annuel d'infection constant avant 1910 — et celle du bas à l'hypothèse (2) — diminution du risque avant 1910.

FIG. 6

ESTIMATION DE L'INCIDENCE ANNUELLE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE PRIMAIRE, SELON L'ÂGE, AUX PAYS-BAS, DE 1910 À 1970



Pour la tranche d'âge 0-4 ans, l'incidence de l'infection primaire a diminué très nettement à partir de 1910, mais pour la période d'âge 10-14 ans, l'incidence annuelle est demeurée presque constante au niveau de 2 000 pour 100 000 entre 1910 et 1930 avant de commencer à diminuer.

Pour les groupes d'âge 15-19 ans et 20-24 ans, les évolutions de l'incidence sont particulièrement intéressantes, en raison des graves conséquences de

l'infection primaire à ces âges. En dépit de la diminution du risque annuel d'infection après 1910, l'incidence annuelle de nouvelles infections dans ces deux groupes d'âge s'accroît d'abord légèrement, puis demeure constante à un niveau élevé (environ 1000 pour 100 000) et ne diminue très sensiblement qu'après 1940.

Pour la période d'âge 30-34 ans, on constate également un accroissement initial de l'incidence annuelle des infections primaires qui atteint son maximum entre 1935 et 1940, mais à un niveau moins élevé, environ 200 pour 100 000.

Pour le groupe d'âge 40-44 ans, la situation est moins claire, en raison du manque d'informations sur le risque annuel d'infection avant 1895, mais il est évident que l'incidence des infections primaires n'a pas dû être très importante dans cette catégorie d'âge.

VIII. UNE MÉTHODE PRATIQUE POUR ESTIMER LE RISQUE D'INFECTION AU COURS D'UNE ANNÉE DONNÉE

La méthode utilisée dans les quatre premières sections de ce rapport, pour estimer les risques annuels moyens d'infection tuberculeuse aux Pays-Bas, est complexe; d'une part, parce que l'on ne savait rien précédemment sur la manière dont le risque d'infection évoluait et que cela devait être déterminé avec soin et, d'autre part, parce qu'il était souhaitable d'utiliser au maximum les très nombreuses données concernant la prévalence, disponibles pour ce pays. D'après cette analyse, on a établi que le risque d'infection a diminué aux Pays-Bas, de façon presque exponentielle, pendant deux longues périodes distinctes, avec pour les deux périodes des taux de décroissance différents. En outre, il ne semble pas qu'il y ait eu une relation étroite entre l'âge et le risque d'infection couru chaque année tant et si bien qu'il devenait raisonnable d'affecter à chaque année particulière une seule estimation du risque.

Il est très souhaitable en vue de la conduite courante de la lutte contre la tuberculose de posséder une méthode pratique d'estimation des risques annuels d'infection tuberculeuse lorsque les données concernant la prévalence sont beaucoup moins abondantes que celles disponibles pour les Pays-Bas. Une telle méthode peut être élaborée très simplement à partir des résultats de la présente étude si l'on admet que, de même qu'aux Pays-Bas, toute décroissance du risque d'infection est presque exponentielle et que le risque ne varie pas avec l'âge.

Dans ces hypothèses, l'équation (6) de l'Annexe exprime la relation mathématique entre la proportion de la cohorte née à l'âge b qui, arrivée à l'âge a , a été infectée et le risque annuel d'infection à un moment déterminé x . Le tableau B de l'Annexe, calculé à partir de l'équation (6), consiste en une série de tableaux pour différents âges¹ rendant possible la détermination du risque d'infection directement à partir du chiffre de prévalence à un âge donné. Pour se servir de ce tableau, il est besoin d'une information supplémentaire, à savoir une estimation du pourcentage de diminution du risque d'infection chaque année. Pour chacune des valeurs, envisagées au tableau, de ces pourcentages de diminution, le tableau B donne le risque d'infection tuberculeuse couru pendant l'année où la prévalence a été déterminée et le risque couru quelques années plus tôt (5 années plus tôt pour les sujets examinés aux âges de 5 à 9 ans, 10 années plus tôt pour les sujets âgés de 10 à 14 ans, 15 années plus tôt pour ceux examinés aux âges de 15 à 19 ans).

Pour l'utilisation de cette table, la seule difficulté réside dans l'évaluation préalable du pourcentage de diminution du risque annuel d'infection.

a) si l'on ne dispose que d'une seule mesure de la prévalence de l'infection, ce n'est que par des conjectures qu'on peut évaluer la baisse annuelle, en pourcentage, du risque d'infection. Dans ce cas, la diminution du risque d'infection atteignait aux Pays-Bas environ 5% par an avant 1940, et environ 13% par an après 1940;

b) si l'on dispose de plus d'une mesure de la prévalence de l'infection, mais *pour des âges différents*, la meilleure façon de faire est la suivante. On prend d'abord un chiffre de prévalence, puis, en se servant de la section du tableau B de l'Annexe donnant l'âge approprié, on consulte les premières colonnes, correspondant à une baisse annuelle de 1%, qui fourniront deux estimations du risque annuel d'infection pour différentes années. Deux estimations supplémentaires, toujours sur la base de 1% de baisse, sont obtenues pareillement pour chaque chiffre de prévalence. Toutes ces estimations sont portées sur un papier logarithmique (le risque d'infection le long de l'échelle logarithmique et l'année le long de l'échelle arithmétique). Une ligne droite est alors tracée avec une pente annuelle de 1%,

passant aussi près que possible des points du graphique. Cette opération est renouvelée pour des pentes annuelles de 3, 5, 7, 9, 11 et 13%. La meilleure estimation du pourcentage annuel de diminution est fournie par le graphique sur lequel les points suivent au plus près la ligne droite tracée, et cette ligne nous donnera pour la période couverte par le graphique les estimations voulues des risques annuels d'infection;

c) si néanmoins on dispose de plus d'une mesure de la prévalence de l'infection pour des sujets *du même âge*, une estimation du pourcentage annuel de diminution peut être obtenue directement à partir du tableau C de l'Annexe, en divisant l'entrée dans le tableau, entrée correspondant aux deux prévalences observées, par l'intervalle d'années compris entre les enquêtes qui ont donné ces prévalences. Si l'on a plusieurs de ces estimations, on peut en faire la moyenne.

Il y a donc deux étapes dans l'évaluation des risques annuels d'infection tuberculeuse à partir d'un chiffre de prévalence.

1) Estimer le pourcentage de diminution du risque annuel d'infection:

a) en faisant des conjectures, si aucune autre donnée sur la prévalence n'est disponible,

b) par essai et erreur, comme on vient de l'expliquer, si on dispose d'autres chiffres de prévalence pour des sujets d'un autre âge,

c) en utilisant le tableau C de l'Annexe si l'on dispose d'autres chiffres de prévalence correspondant à une autre date, pour des sujets du même âge.

2) A partir de cette estimation du pourcentage de diminution, le tableau B de l'Annexe fournira des évaluations directes du risque d'infection tuberculeuse au cours de deux années, à savoir l'année où la prévalence a été déterminée et une année située quelques années plus tôt. Par interpolation linéaire, le tableau peut servir pour des pourcentages de diminution et pour des prévalences différents de ceux figurant au tableau.

Comme exemple de l'utilisation de cette méthode, considérons les recrues masculines néerlandaises âgées de 19 ans $\frac{1}{2}$ en 1966, pour lesquelles le pourcentage observé était de 6%. En 1956, le chiffre correspondant était de 21,5%. Au tableau C de l'Annexe, la valeur d'entrée dans le tableau qui correspond le mieux à 22% et 6% est 139, ce qui, divisé par 10 (intervalle en années) donne un pour-

¹ La version française de ce rapport ne comporte que les tableaux relatifs aux âges de 8 $\frac{1}{2}$ et 13 $\frac{1}{2}$ ans. La série complète des tableaux, pour les âges de 5 $\frac{1}{2}$ à 19 $\frac{1}{2}$ ans, est publiée dans la version anglaise du rapport (*Bull. int. Un. Tuberc.*, 42, 5-104).

centage annuel de diminution approximatif du risque d'infection de 13,9% qui a été ramené à 13 par commodité.

Le tableau B de l'Annexe donne les risques annuels d'infection. A partir du chiffre de prévalence pour 1966, ils sont de 0,069% et de 0,486% respectivement pour les années 1966 et 1951. A partir du chiffre de prévalence de 1956 (par interpolation) les risques sont de 0,271% pour 1956 et de 1,886% pour 1941. On peut les comparer aux valeurs ajustées respectives de 0,07, 0,49, 0,25 et 1,90 concernant les sujets masculins dans l'analyse détaillée de la section II (le dernier chiffre, pour 1941, est donné dans la dernière colonne du tableau 2, mais les chiffres pour les sujets masculins des autres années ne figurent pas au tableau). Il est ainsi évident que cette méthode représente un autre procédé d'étude très satisfaisant pouvant remplacer l'approche très complète exposée aux sections I à IV et qui serait d'une valeur pratique considérable dans des pays où les données de la prévalence sont limitées.

IX. AUTRES MÉTHODES D'ESTIMATION DU RISQUE D'INFECTION TUBERCULEUSE PENDANT L'ENFANCE AU COURS DE DIFFÉRENTES ANNÉES

Des données concernant la prévalence passée de l'infection aussi importantes qu'aux Pays-Bas manquent dans la plupart des pays. Aussi deux autres méthodes d'estimation du risque annuel d'infection pendant l'enfance, qui peuvent être précieuses dans les pays où les données sont plus limitées, seront décrites maintenant.

Estimation directe du risque d'infection à un âge donné

Le risque d'infection peut être mesuré directement en testant deux fois (ou plus) un même groupe de personnes. Le risque d'infection est obtenu en calculant le pourcentage de personnes qui ont *viré* pendant le laps de temps séparant les deux tests tuberculiques.

Afin de compenser les variations techniques qui interviennent dans la réalisation des tests tuberculiques, il sera nécessaire d'ajuster le pourcentage précédent pour obtenir une estimation correcte du risque d'infection, en soustrayant le pourcentage de sujets qui présentent un *virage à rebours* pendant le même laps de temps. Il faudra également tenir compte de l'effet d'augmentation de la réaction entraînée par la répétition des tests tuberculiques (*boosting effect*).

Cette méthode d'approche a été jadis utilisée par un certain nombre de chercheurs, notamment au

Danemark (Madsen, Holm & Jensen, 1942) et en Grande-Bretagne (Daniels et al., 1948) et est toujours employée sur une grande échelle en Norvège, aussi bien sur le plan de l'épidémiologie que sur celui du dépistage (Galtung, communication personnelle). Malheureusement, il est impossible aux Pays-Bas d'estimer directement le risque d'infection, faute des données nécessaires (par exemple les sujets présentant une induration de 10 mm ou plus ne sont plus testés).

De plus, on remarquera que dans tout plan pour la mesure directe du risque d'infection, des informations concernant la prévalence de l'infection tuberculeuse seront automatiquement et simultanément réunies. En appliquant la méthode du présent rapport à ces données, il est possible d'obtenir à la fois des estimations des risques présent et passé d'infection. Les informations directes concernant le taux des virages ne fourniront une seconde estimation que pour le risque présent d'infection, et donc une indication complémentaire de portée limitée.

Estimation du risque d'infection à partir du nombre de cas de méningite tuberculeuse chez les enfants âgés de 0 à 4 ans.

Le nombre de cas de méningite tuberculeuse chez les enfants âgés de 0 à 4 ans peut fournir une estimation approximative du risque annuel d'infection (Holm, Radkovský, communications personnelles).

Les estimations des risques moyens d'infection tuberculeuse de 1920 à 1949 sont comparées aux taux de mortalité par méningite tuberculeuse chez les enfants de 0 à 4 ans aux Pays-Bas (tableau 14, fig. 7). Il ressort de cette comparaison qu'avant l'introduction de la chimiothérapie une étroite corrélation existait entre le risque d'infection au cours d'une année et le nombre de décès par méningite tuberculeuse pendant cette même année chez les enfants âgés de 0 à 4 ans. Le rapport entre la mortalité et le risque d'infection a varié entre 0,7 et 1% de 1920 à 1939. Ce rapport demeura proche de 1% pendant les trois premières années de la deuxième guerre mondiale. Toutefois, en 1945, année de la fameuse famine aux Pays-Bas, ce rapport passa à 2,0%. Par conséquent, ce rapport ne constitue pas, en dépit de sa relative stabilité, une donnée biologique constante; on peut s'attendre à ce qu'il soit également plus élevé dans les pays où les conditions socio-économiques sont moins favorables que celles qui règnent aux Pays-Bas en temps de paix.

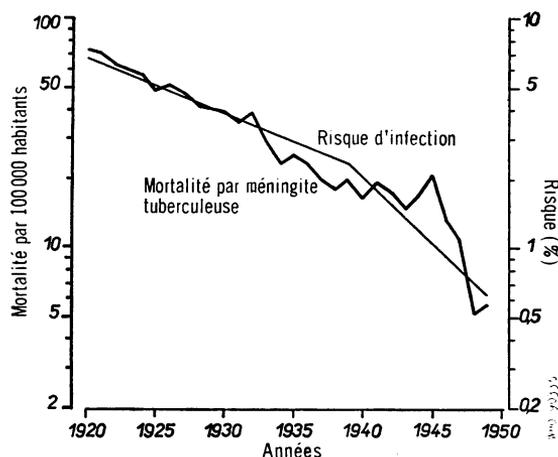
Cette approche peut présenter un intérêt particulier pour évaluer le risque annuel d'infection au cours d'une période durant laquelle aucune enquête

TABLEAU 14
TAUX DE MORTALITÉ PAR MÉNINGITE
TUBERCULEUSE CHEZ LES ENFANTS DE 0 À 4 ANS
COMPARÉ AU RISQUE ANNUEL D'INFECTION
TUBERCULEUSE, DE 1920 À 1949, AUX PAYS-BAS

Année	Mortalité par méningite tuberculeuse chez les enfants âgés de 0 à 4 ans (taux pour 100 000)	Risque annuel d'infection tuberculeuse (par 100 000 habitants)	Mortalité par méningite tuberculeuse exprimée en pourcentage du risque d'infection
1920	73,16	6 690	1,09
1921	71,47	6 350	1,13
1922	63,46	6 020	1,05
1923	60,00	5 710	1,05
1924	57,01	5 410	1,05
1925	49,28	5 130	0,96
1926	50,47	4 860	1,04
1927	48,38	4 610	1,05
1928	43,21	4 370	0,99
1929	40,68	4 140	0,98
1930	38,50	3 920	0,98
1931	35,61	3 720	0,96
1932	38,92	3 520	1,11
1933	29,52	3 340	0,88
1934	23,56	3 160	0,75
1935	25,15	2 990	0,84
1936	23,38	2 840	0,82
1937	19,99	2 690	0,74
1938	17,90	2 550	0,70
1939	20,35	2 410	0,84
1940	16,26	2 080	0,78
1941	19,68	1 820	1,08
1942	17,19	1 590	1,08
1943	14,98	1 380	1,09
1944	16,88	1 210	1,40
1945	21,00	1 050	2,00
1946	13,47	920	1,46
1947	10,99	800	1,37
1948	5,13	700	0,73
1949	5,76	610	0,94

tuberculique n'a été effectuée et où la chimiothérapie était absente. Pour l'entre-deux-guerres, dans les pays les plus développés, on peut estimer raisonnablement que le taux de mortalité annuelle par méningite tuberculeuse chez les enfants de 0 à 4 ans correspond à 1% du risque annuel d'infection. Toutefois, cette estimation concerne une situation dans laquelle survenaient en proportions inconnues des infections humaines et bovines. Aussi l'estimation peut-elle être différente dans un pays où la tuberculose bovine est rare ou inexistante.

FIG. 7
TAUX DE MORTALITÉ PAR MÉNINGITE TUBERCULEUSE
CHEZ LES ENFANTS ÂGÉS DE 0 À 4 ANS ET RISQUE
ANNUEL D'INFECTION TUBERCULEUSE
AUX PAYS-BAS DE 1920 À 1949



X. DISCUSSION

La technique d'estimation du risque annuel d'infection

Bien qu'il existe un certain nombre d'exemples isolés dans lesquels la prévalence de l'infection tuberculeuse à un âge donné a été traduite sous forme de risque annuel moyen d'infection tuberculeuse primaire, le présent rapport, pour autant que nous le sachions, constitue la première tentative d'utilisation complète et détaillée des données de la prévalence fournies par les enquêtes tuberculiques, en vue de déterminer le risque d'infection à un moment donné et d'étudier son évolution sur un certain nombre d'années.

Appliquée aux informations dont on disposait aux Pays-Bas, la tentative s'est avérée très réussie. Elle a révélé dans ce pays une surprenante régularité de l'évolution du risque d'infection tuberculeuse primaire pendant une période de plus de 50 ans. En outre, le risque d'infection au cours d'une année donnée ne semble pas avoir beaucoup varié avec l'âge, au moins jusqu'à 20 ans. (L'éventualité d'un risque plus élevé avant la seconde guerre mondiale chez les très jeunes enfants, en raison de la tuberculose bovine, ne peut pas être tranchée à partir des données disponibles.) Il est donc possible d'affecter à chaque année un seul chiffre résumant brièvement, sous une forme facilement compréhensible, l'impact

de l'infection tuberculeuse sur la tranche de population d'âge inférieur à 20 ans.

La courbe du risque annuel d'infection tuberculeuse aux Pays-Bas, obtenue à partir des données sur la prévalence, est uniformément décroissante. Alors qu'il était de 97 pour 1000 en 1913, le risque d'infection a diminué régulièrement d'environ 5% par an jusqu'à atteindre 24 pour 1000 en 1939, et a diminué ensuite régulièrement de 13% par an jusqu'à n'être plus que de 0,57 pour 1000 en 1966. Il est particulièrement intéressant que, pendant chacune de ces deux périodes d'environ 25 ans, la courbe du risque d'infection aux Pays-Bas ait suivi une pente presque exponentielle. Ces résultats seraient à peu près semblables si, par exemple, au lieu du diamètre de 8 mm, on avait adopté un diamètre de 6 ou de 10 mm d'induration à 1 UT de RT23 comme limite inférieure indiquant une infection tuberculeuse.

La qualité de cette série d'estimations du risque annuel d'infection tuberculeuse primaire aux Pays-Bas est confirmée par la manière dont elle reproduit presque fidèlement les prévalences de l'infection tuberculeuse passée observées dans les diverses enquêtes tuberculiques. Ces enquêtes concernent les cohortes de population nées au cours de chacune des années allant de 1913 à 1954, plusieurs d'entre elles ayant été observées à différents âges. Les cohortes nées entre 1947 et 1954 ont été tout récemment observées en 1966, si bien que la valeur de la série d'estimations du risque d'infection tuberculeuse s'est trouvée confirmée pour toute la période 1913-1966. En particulier, les chiffres de la prévalence montrent que pendant la seconde guerre mondiale il n'y a pas eu d'interruption dans la diminution rapide et régulière du risque d'infection.

Il devrait être possible d'appliquer cette méthode d'approche — à savoir la traduction en une série de risques annuels d'infection de la prévalence de l'infection tuberculeuse obtenue par un contrôle tuberculique — à d'autres pays ayant effectué des contrôles tuberculiques suffisamment représentatifs de sujets non vaccinés, à des âges différents ou à plusieurs reprises. La méthode détaillée utilisée dans ce rapport a été dictée d'une part par l'importance du matériel disponible, d'autre part par la nécessité de savoir si le risque annuel d'infection variait avec l'âge, et enfin par l'ignorance où l'on était de la forme que prendrait la courbe du risque annuel d'infection. Cependant, si l'on cherche à appliquer cette méthode d'étude à un autre pays, il serait raisonnable de considérer, en première approximation, le risque d'infection pour n'importe quelle année comme

indépendant de l'âge, et tout changement du risque annuel apporté au cours des années comme de forme exponentielle. Sur la base de ces suppositions, on peut se servir de la méthode pratique décrite ci-dessus pour obtenir des estimations des risques d'infection à la fois présents et passés. Même si l'information utilisable n'est pas aussi large ni aussi soigneusement recueillie qu'aux Pays-Bas, cette méthode pratique donnera une indication utile, à la fois quant à l'importance du risque d'infection tuberculeuse et quant à son évolution dans le temps.

Pour les périodes où il n'y a pas eu de contrôle tuberculique, ou pour les endroits où l'on n'a pas effectué de tels contrôles, il semble possible d'estimer le risque annuel d'infection à partir des chiffres de la mortalité par méningite tuberculeuse chez les jeunes enfants, en l'absence de chimiothérapie (voir section IX), mais cette façon de faire est plus sujette à caution, car la mortalité par méningite tuberculeuse peut ne pas refléter exactement le risque d'infection.

Si un certain nombre d'enquêtes tuberculiques ont été faites à un certain nombre d'âges différents, une analyse plus complète, semblable à celle qui est esquissée aux sections II et III et à l'Annexe, vaudrait d'être entreprise. Cela permettrait un meilleur usage statistique d'une information déjà difficile à recueillir et, de surcroît, fournirait directement un double témoignage, sur le rapport entre le risque d'infection et l'âge, et sur la forme de la courbe du risque annuel d'infection dans le secteur envisagé.

Evolution de l'infection tuberculeuse aux Pays-Bas suivant que des mesures spéciales ont été prises ou non; « auto-élimination » de la maladie

Entre 1910 et 1940, le risque d'infection tuberculeuse aux Pays-Bas a diminué d'environ 5% par an. Depuis 1940, la baisse a été plus rapide, plus exactement d'environ 13% par an. Quelles remarques peut-on formuler sur les causes de ce phénomène, ou sur les facteurs qui y ont contribué?

Si l'on considère d'abord la période qui va jusqu'à la seconde guerre mondiale, on peut exclure certains facteurs comme n'ayant pas contribué à la diminution régulière du risque d'infection. Ils n'existaient pas à cette époque ou n'étaient pas appliqués aux Pays-Bas. Ce sont la chimiothérapie, la vaccination de masse par le BCG et les contrôles radiographiques sur une grande échelle. La diminution régulière du taux d'infection aux Pays-Bas, jusqu'en 1940, ne pouvait pas non plus avoir été causée par une baisse de l'infection tuberculeuse bovine. Le tableau 15

TABLEAU 15
NOMBRE D'ANIMAUX TUBERCULEUX PARMIS LE
BÉTAIL ABATTU AUX PAYS-BAS, DE 1928 À 1949

Année	Nombre d'ani- maux abattus	Animaux rejetés pour tuberculose	
		Nombre	%
1928	498 510	83 570	16,8
1929	485 585	90 104	18,6
1930	389 780	73 396	18,8
1931	352 667	74 815	21,2
1932	435 025	79 753	18,3
1933	539 790	92 524	17,1
1934	492 022	89 959	18,3
1935	470 815	87 519	18,6
1936	414 230	85 701	20,7
1937	365 968	73 980	20,2
1938	378 593	76 873	20,3
1939	463 169	90 554	20,3
1940	491 928	88 558	17,8
1941	579 115	87 451	15,4
1942	561 968	67 947	12,1
1943	296 482	41 075	13,9
1944	221 749	20 801	10,0
1945	244 072	29 999	13,4
1946	346 681	43 509	13,2
1947	462 428	59 993	13,4
1948	237 581	40 245	16,9
1949	279 452	48 030	17,2

montre que le pourcentage de bétail abattu et refusé pour cause de tuberculose est resté parfaitement constant (entre 17% et 21%) entre 1928 et 1940. Il est établi que, pendant cette période, une importante et constante proportion d'infections tuberculeuses de l'enfant étaient dues à la pénétration par voie orale du bacille tuberculeux bovin. La fréquence des foyers primaires mésentériques indique qu'à ce moment-là environ 1/3 des jeunes adultes entraient pour la première fois en contact avec le bacille tuberculeux en ingérant des produits infectés (Korteweg, 1927; Straub, 1937) généralement d'origine bovine. Ces infections entérogènes étaient aussi fréquentes en 1937 qu'elles l'avaient été en 1927. Ce ne fut qu'après le vote d'une loi sur la pasteurisation du lait en 1940, loi appliquée avec rigueur, qu'on

observa une prompte diminution du taux d'infection tuberculeuse d'origine bovine dans la population néerlandaise âgée de 0 à 15 ans (Ruys, 1946).

Le traitement — y compris l'isolement en sanatorium qui date de 1920 environ —, l'amélioration des conditions de vie et de logement (sauf pendant les deux guerres mondiales et la dépression économique des années 30) et les mesures antituberculeuses d'ordre général peuvent tous avoir joué un certain rôle dans le déclin de la tuberculose jusqu'en 1940. Toutefois il est impossible de déterminer l'importance de la contribution de chacun de ces facteurs, et il n'est pas certain que leur influence suffise à expliquer le déclin régulier et substantiel (de l'ordre de 5% par an) du risque d'infection pendant une période de 30 années.

Un déclin semblable a été constaté dans beaucoup d'autres pays développés durant la première moitié du vingtième siècle. En outre, dans certains de ces pays, la baisse de la mortalité due à la tuberculose a été antérieure à la découverte du bacille de la tuberculose en 1882. C'est ainsi qu'en Angleterre et au Pays de Galles, la mortalité par tuberculose a diminué de 0,9% par an entre 1861-1865 et 1876-1880 (Wolff, 1926).

Frost (1937) soulignait « qu'il n'est pas nécessaire d'empêcher *immédiatement* et *complètement* la transmission de la tuberculose pour que la maladie disparaisse définitivement. Il faut seulement que le taux de transmission soit maintenu en permanence au-dessous du seuil à partir duquel un nombre donné de cas propagateurs de l'infection (c'est-à-dire ouverts) engendre un nombre égal de cas d'infection pour prendre la succession. Si, au cours de périodes successives, le nombre de personnes contagieuses diminue continuellement, ce rapport décroissant débouchera finalement sur l'extermination du bacille de la tuberculose, à condition que le phénomène se poursuivre assez longtemps. » Supposant que la prévalence des cas bacillaires diminuait approximativement à la même cadence que la mortalité due à la tuberculose, Frost concluait « que dans les conditions actuelles de résistance humaine et de milieu, le bacille de la tuberculose est en perte de vitesse, et qu'il suffit que l'équilibre actuel, qui lui est défavorable, persiste pour que la tuberculose disparaisse définitivement ». En d'autres termes, pour que la tuberculose survive en tant que maladie, il faut qu'un malade excréant des bacilles ait infecté à la fin de son existence suffisamment de ses semblables pour qu'il en résulte au moins un nouveau cas de tuberculose ouverte. A partir du moment où 100 cas

de tuberculose cavitaire n'engendrent plus que 98 ou 95 cas de tuberculose du même type, une évolution décroissante s'amorce. Une fois ce « point de rupture » atteint, la maladie est vouée à la disparition, même si celle-ci n'est acquise qu'après un siècle ou davantage.

Les résultats mentionnés dans le présent rapport ne remontent pas suffisamment loin dans le temps pour que l'on puisse déterminer à quel moment le point de rupture a été atteint aux Pays-Bas, si ce n'est que l'événement a dû se produire avant 1910. Il a fallu pour cela que le nombre de sujets infectés par un cas bacillaire, multiplié par le risque d'apparition de la tuberculose ouverte parmi ces sujets infectés, tombe au-dessous du niveau critique de 1, mais les informations concernant ces deux facteurs à cette époque manquent. Nous espérons commenter ce processus d'auto-élimination dans un autre rapport.

Il ressort de nos analyses que le risque d'infection a diminué régulièrement pendant les deux guerres mondiales. En particulier, les données concernant la prévalence pour les cohortes nées entre 1937 et 1947 ne sont pas compatibles avec l'hypothèse selon laquelle il y aurait eu une interruption dans le déclin de ce risque pendant la seconde guerre mondiale, malgré une nette augmentation temporaire de la mortalité et de la morbidité par tuberculose pendant cette période. Cette diminution pendant la guerre fut mise en évidence pour la première fois par Heynsius van den Berg, qui, en 1946, présenta les résultats des tests tuberculiques effectués en 1936-1940 et 1941-1943. Ces résultats indiquaient que la prévalence de l'infection avait continué à baisser dans chaque groupe d'âge. Heynsius van den Berg en concluait que l'augmentation de la tuberculose parmi la population n'avait « pas été précédée d'un taux d'infection plus élevé ». Selon lui, les nombreux cas de tuberculose qui s'étaient déclarés pendant la guerre s'étaient développés à partir de lésions tuberculeuses préexistantes, et n'étaient pas dus à de nouvelles infections. Cependant, cela n'explique pas pourquoi il n'y a pas eu d'augmentation secondaire du risque d'infection faisant suite à l'accroissement de la morbidité pendant ces années.

La figure 7 montre que la diminution du risque d'infection a été plus rapide depuis 1940 et a été de 13% par an. Ce phénomène semble dû principalement à la baisse très importante de l'infection d'origine bovine, résultat de l'application de la pasteurisation du lait (Ruys, 1946) et rien ne laisse supposer que cette diminution annuelle de l'ordre

de 13% ait connu une interruption, même temporaire, pendant et après la guerre.

Ce phénomène inattendu nous a conduits à évaluer l'augmentation possible du nombre des sources d'infection pendant la guerre. Afin de simplifier les calculs, nous avons supposé que, si la guerre n'avait pas eu lieu, le nombre de décès annuels dus à la tuberculose et le nombre de nouveaux cas de tuberculose évolutive au cours des années 1940-1945 seraient restés ce qu'ils étaient en 1939.

En 1939, 3604 décès dus à la tuberculose et 8540 nouveaux cas de tuberculose sous toutes ses formes ont été enregistrés aux Pays-Bas. De 1940 à 1945, le nombre des décès aurait donc dû être de 21 624. Or le nombre total de décès enregistrés pendant cette période fut de 35 928; ainsi l'excédent de mortalité a été de 14 304 décès, dont environ 10 000 (70%) par tuberculose pulmonaire, forme dans laquelle l'excrétion de bacilles est très importante.

De même, alors que le nombre de cas nouveaux de tuberculose sous toutes ses formes aurait dû être de 51 240 pendant la même période, 90 692 cas furent enregistrés, soit un excédent de 39 452. Selon les données disponibles (rapport annuel du médecin chef de la Santé publique), 75% environ des malades étaient atteints de tuberculose pulmonaire. Parmi ces 75%, moins d'un tiers ont été diagnostiqués comme cas de tuberculose « ouverte ». Ainsi l'*incidence supplémentaire* des sources d'infection (définies comme cas « ouverts » de tuberculose pulmonaire) semble s'être accrue pendant cette période d'un tiers de 30 000 cas, c'est-à-dire de 10 000 cas.

Il ressort de ce calcul sommaire que l'incidence supplémentaire de nouvelles sources d'infection a été approximativement contrebalancée par l'excédent des décès dus à la tuberculose pulmonaire, ce qui peut expliquer pourquoi aucune augmentation du risque d'infection n'a été détectée dans les années qui ont suivi la seconde guerre mondiale.

Cette analyse des données montre que le processus d'« auto-élimination » de l'infection tuberculeuse aux Pays-Bas a constitué un phénomène très stable tout au long de la période étudiée. En particulier, on a vu que le déclin du risque d'infection s'était poursuivi même dans des conditions aussi défavorables que celles qui existaient pendant les deux guerres mondiales.

Implications de la connaissance du risque annuel d'infection

L'analyse précédente a montré qu'aux Pays-Bas, durant les cinquante dernières années, la tuberculose

a évolué, à peu de chose près, comme si le risque annuel d'infection primaire était le même à tous les âges, jusqu'à l'âge de 20 ans au moins.

Ce modèle et les estimations des risques annuels auxquelles il conduit ont réussi à reproduire remarquablement les observations concernant la prévalence de l'infection tuberculeuse à différents âges, au cours de cette période. En supposant que ce modèle simple, ou un modèle très approchant, puisse également convenir dans d'autres pays, il est intéressant de souligner certaines de ses conséquences épidémiologiques.

En premier lieu, si le risque d'infection est constant, un nombre très disproportionné d'infections primaires interviendront pendant l'enfance, surtout pendant la première enfance. Par exemple, si le risque d'infection est de 2% par an et ne varie pas d'une année à l'autre, ou avec l'âge, environ 15% du nombre total des infections primaires subies par une cohorte suivie jusqu'à l'âge de 50 ans aura lieu pendant les cinq premières années de l'existence (10% de la période d'observation) et environ 41% avant l'âge de 15 ans (30% seulement de la période). Cette disproportion tient au fait que le nombre de sujets qui n'ont pas été infectés diminue avec l'âge. Elle sera plus importante si le risque d'infection constant est supérieur à 2% et inversement.

Toutefois, dans des pays comme les Pays-Bas, où le risque annuel d'infection a très nettement diminué, la tendance de l'infection primaire à intervenir au début de l'existence d'une cohorte sera beaucoup plus marquée, car les individus qui n'ont jamais été infectés ont avec l'âge de *moins en moins* de chances de l'être. Le tableau 12 a montré qu'aux Pays-Bas 40% des infections primaires intervenant avant l'âge de 50 ans se produisent avant l'âge de 5 ans et 80% environ avant l'âge de 15 ans. Ces proportions sont vraies pour toutes les cohortes nées depuis 1910, en dépit des très grandes différences de risque d'infection entre les cohortes plus anciennes et les cohortes plus récentes. Un phénomène identique sera observé dans d'autres pays où le risque d'infection tuberculeuse est en diminution. Cette découverte peut avoir une importance pratique considérable en ce qui concerne la détermination de l'âge le plus propice à la vaccination par le BCG.

En deuxième lieu, l'incidence des infections tuberculeuses primaires dans un groupe d'âge donné est égale au produit du risque d'infection par la proportion d'individus demeurant non infectés à cet âge. Aux Pays-Bas, pour des cohortes successives, le premier facteur s'est révélé décroissant, et le second

croissant. Pour les cohortes nées pendant la période 1910-1920, les effets de ces deux tendances opposées s'équilibrent entre les âges de 15 et 25 ans (tableau 10), l'incidence de l'infection primaire est demeurée presque constante entre ces deux âges de 1925 à 1940 et n'a diminué nettement qu'après cette dernière date (fig. 6). On peut y trouver une explication partielle de l'incidence élevée de la tuberculose maladie chez les adultes jeunes, qui s'est manifestée avec persistance dans les années 30 aux Pays-Bas, en dépit d'une diminution régulière du risque annuel d'infection tout au long de la période.

En troisième lieu, l'incidence des infections primaires aux Pays-Bas parmi les sujets âgés de 40 ans ou plus a été faible pour toutes les cohortes depuis 1910, et sans rapport avec le niveau du risque d'infection. Dans les cohortes les plus anciennes, où ce risque était élevé, peu de personnes ont atteint l'âge de 40 ans sans avoir subi d'infection; dans les cohortes les plus jeunes, où le risque était plus faible, beaucoup de personnes de 40 ans n'avaient encore jamais été infectées, mais en raison du peu d'importance du risque passé cet âge, seul un petit nombre d'entre elles ont été infectées ultérieurement. Il s'ensuit que la grande majorité des nouveaux cas de tuberculose maladie, survenant après 40 ans, qui ont été et sont encore actuellement observés aux Pays-Bas ne peuvent pas avoir suivi de près l'infection primaire, et doivent être attribués à une exacerbation endogène de la maladie chez les sujets préalablement infectés ou à une surinfection survenant plus tard au cours de la vie. Le rôle respectif de ces deux facteurs, qui dépend évidemment du risque d'infection, sera étudié dans un autre rapport.

Le présent rapport montre — si l'on ne tient pas compte de l'influence possible de la tuberculose bovine au cours des deux premières années de la vie — que le risque d'infection ne varie que peu, ou pas du tout, jusqu'à l'âge de 20 ans. Dans les autres pays, on ne dispose guère d'informations permettant de savoir s'il en va de même. Raj Narain et al. (1966) décrivent comment l'incidence de l'infection dans différents groupes d'âge a été estimée en Inde à partir des taux spécifiques de prévalence de l'infection selon l'âge, par Bogen, par Frimodt-Møller, et par eux-mêmes. Les taux d'incidence calculés par Bogen étaient presque semblables pour les différents groupes d'âge avec une moyenne de 5,3% par an. Les taux estimés par Frimodt-Møller variaient de 0,7 à 6,2% et ceux calculés par Raj Narain et al. de 0,9 à 4,4% suivant les groupes d'âge. Employant la méthode directe (tests tuberculiniques répétés

chez un même sujet), Frimodt-Møller concluait que le taux annuel d'infection par le bacille tuberculeux en Inde du Sud était probablement de 4% environ pour tous les groupes d'âge.

Les conclusions épidémiologiques précédentes reposent sur la supposition selon laquelle le risque d'infection tuberculeuse est indépendant de l'âge jusqu'à 50 ans. Les sections du présent rapport consacrées aux conséquences des diverses hypothèses concernant la variation du risque d'infection après l'âge de la puberté présentent ainsi un intérêt particulier. Etant donné qu'aux Pays-Bas la grande majorité des infections primaires dans chaque cohorte, interviennent avant l'âge de 15 ans, une augmentation éventuelle du risque d'infection, passé 15 ans, n'aura que peu d'influence sur les nombres absolus d'infections primaires acquises pendant l'adolescence et l'âge adulte. Ainsi, dans tout pays où le risque d'infection est en voie de diminution, comme c'est le cas aux Pays-Bas, il importe peu sur le plan pratique de savoir si le risque d'infection est plus élevé chez les adolescents et les adultes jeunes que chez les sujets plus jeunes, ou s'il demeure constant jusqu'à l'âge de 50 ans. Il s'ensuit que les conséquences précédentes du modèle du risque d'infection qui retrace de façon si adéquate les données concernant les Pays-Bas ne sont pratiquement pas affectées par d'éventuelles variations du risque d'infection chez les sujets âgés de plus de 15 ans.

Importance pratique de la détermination du risque d'infection tuberculeuse

La tuberculose étant une maladie contagieuse, il serait d'un grand intérêt de connaître les risques passés et présents d'infection tuberculeuse dans une population, pour donner des bases rationnelles à la lutte antituberculeuse ou à un programme d'élimination de la maladie. Le niveau et l'évolution du risque annuel d'infection déterminent pour le futur le développement épidémiologique de la tuberculose, à la fois pour les sujets qui à l'heure actuelle ne sont pas infectés et pour ceux qui le sont déjà. D'où l'importance de déterminer le risque d'infection dans une population donnée et d'établir de semblables déterminations à différents intervalles dans le futur.

Dans certains pays, on dispose déjà de données concernant la prévalence de l'infection tuberculeuse dans le passé, obtenues à une seule ou à diverses occasions. A partir de telles données, il devrait être possible, en utilisant les méthodes décrites dans ce rapport, d'évaluer pour le passé le niveau du risque

annuel d'infection tuberculeuse et d'obtenir une indication des tendances du risque dans le passé. Même si de telles évaluations ne peuvent être qu'approximatives — à cause des incertitudes dans l'interprétation des résultats des tests tuberculiques ou du fait de l'examen d'échantillons non représentatifs — elles fourniraient une information précieuse s'ajoutant à l'interprétation correspondante des données obtenues à partir des enquêtes tuberculiques présentes. Dans la mise au point de ces enquêtes actuelles, on devrait naturellement veiller tout particulièrement à sélectionner un échantillon représentatif de la population non vaccinée, à un âge ou des âges appropriés, à utiliser un matériel et des techniques d'épreuve normalisés et à interpréter les résultats du test en termes d'infection tuberculeuse ou d'autre infection mycobactérienne.

Dans les pays où la vaccination de masse contre la tuberculose ne faisait pas partie du programme de lutte, il n'est pas particulièrement difficile d'effectuer un contrôle tuberculique sur un échantillon représentatif d'enfants non vaccinés, à l'âge que l'on voudra. De même, dans les pays où l'on ne pratique la vaccination de masse des enfants que plusieurs années après leur naissance, des contrôles sur des enfants non vaccinés peuvent être effectués aisément à tout âge avant la vaccination. En fait, dans ces pays, des tests tuberculiques prévacinaux sur les enfants sont effectués normalement à l'âge réservé à la vaccination de masse; ils permettent donc virtuellement d'évaluer la prévalence de l'infection tuberculeuse à cet âge, ce qui, si l'on utilise des techniques suffisamment normalisées, pourrait fournir des informations régulières sur le risque d'infection et son évolution.

Néanmoins, des difficultés sont à prévoir dans les pays où la grande majorité des enfants sont vaccinés contre la tuberculose aussitôt après la naissance, car on ne peut alors disposer d'un échantillon représentatif d'enfants non vaccinés pouvant servir à une enquête tuberculique (à moins que n'existe une cohorte plus ancienne non vaccinée, née avant l'introduction du plan de vaccination des enfants en bas âge). Dans de semblables circonstances, il conviendrait de choisir un échantillon aléatoire de nouveau-nés et de le soumettre annuellement au test tuberculique, en recourant à la chimioprophylaxie pour protéger tout enfant de ce groupe qui contracterait une infection tuberculeuse et en vaccinant les autres à l'âge de 5 ans, par exemple. Ce genre d'enquête fournirait des informations sur le risque d'infection tuberculeuse dans les cinq pre-

mières années de la vie, ce qui permettrait d'examiner s'il est opportun de continuer à vacciner tous les nouveau-nés.

Résumer la situation d'un pays en matière de tuberculose en termes de risque d'infection pour des années données présente l'avantage de fournir une mesure immédiatement compréhensible de l'impact de la maladie sur la collectivité à différentes époques (à cause de la chimiothérapie, on ne peut plus employer dans ce but comme indice les chiffres de la mortalité par tuberculose). Cette méthode fournit également un meilleur moyen pour réunir, sur une base identique, les résultats des enquêtes tuberculiniques successives effectuées à différents moments dans un même pays, et devrait faciliter les comparaisons entre la situation existant dans divers pays. En outre, comme on vient de le montrer avec les données concernant les Pays-Bas, la connaissance de l'évolution du risque d'infection devrait permettre

de faire des prévisions détaillées pour un certain nombre d'années à venir, à la fois sur la prévalence de l'infection tuberculeuse et sur l'incidence prévue pour l'infection tuberculeuse primaire à différents âges. Cela fournirait une indication sur l'ampleur probable du problème de la tuberculose dans un pays, pendant les dix ou quinze années à venir.

Dans un prochain rapport, on compte étudier dans quelle mesure la progression dans un pays de la tuberculose maladie à différents âges est liée au risque annuel d'infection tuberculeuse ainsi qu'à son évolution. Etablir les relations existant entre l'infection par les bacilles tuberculeux et l'apparition de la tuberculose maladie augmenterait considérablement la valeur pratique de nos connaissances concernant le risque d'infection, puisqu'il serait désormais possible de prévoir l'évolution de la tuberculose maladie aussi bien que celle de l'infection tuberculeuse dans une collectivité.

SUMMARY¹

THE TRANSMISSION OF TUBERCE BACILLI: ITS TREND IN A HUMAN POPULATION

A detailed study has been made of the extensive data on the prevalence of tuberculous infection in the Netherlands at different ages during the past 40 years. It was possible to convert this information on prevalence into a series of annual risks of tuberculous infection during the period since 1910, which reproduced the observed prevalence data satisfactorily, and which could then be used to make a comprehensive study of the prevalence of tuberculous infection and the incidence of fresh primary infections for cohorts born between 1910 and 1960 up to the age of 50 years. The Netherlands is a particularly suitable area in which to make a study of this type, because only a small proportion of the child population has been BCG-vaccinated, and mycobacterial infections other than tuberculosis are not frequent.

Representative surveys were made in male army recruits aged about 19 years from 1956 to 1966, and in schoolboys and schoolgirls aged from about 12 to 18 years from 1962 to 1966. In all these surveys the standard WHO tuberculin test was used. For the purposes of this study, a reaction of 8 mm induration or more at 72 hours to 1 TU of RT 23 (in a buffer containing Tween 80) was regarded as indicating past infection with tubercle bacilli.

With the aid of the mathematical relationship between the annual risks of tuberculous infection and the resulting

prevalence of past infection, it was found that since about 1940 the risk of tuberculous infection in the Netherlands closely followed an exponential downward trend, the risk decreasing annually by 13.8%. The estimated annual risk of tuberculous infection was 2.08% in 1940 and 0.058% in 1966.

A comparison of the risks of tuberculous infection in the two sexes showed that the annual risk was about 9% greater for boys than for girls in each calendar year. There was no definite association between the annual risk of tuberculous infection and age, up to the age of 20 years, but the figures were consistent with the possibility that there might be a small increase in the risk of tuberculous infection with increasing age.

Four further tuberculin surveys were made in Amsterdam in children aged up to 14 years in the years 1926, 1934, 1939 and 1947, using the von Pirquet test. It was uncertain whether the unduly large prevalence figures during the first 2 years of life were due to shortcomings of the testing technique or to high risks of infection in the youngest children, and the risk of tuberculous infection was therefore determined from the prevalence data at higher ages. The risk of tuberculous infection in the Netherlands from about 1913 to 1939 also appeared to follow closely an exponential downward trend, the risk decreasing annually by 5.5%. The estimated annual risk of tuberculous infection was 9.68% in 1913 and 2.41% in 1939. The more gradual decrease in the annual risk of

¹ The full text of this article has been published in English in *Bull. int. Un. Tuberc.*, 1969, 42, 5-104.

tuberculous infection before 1940 is probably related to the high and unchanging risk of bovine tuberculous infection in the Netherlands during this period. Pasteurization of milk was made compulsory in 1940.

These two series of estimated annual risks of tuberculous infection in the Netherlands were combined, and their validity was checked by confirming that (with the necessary adjustments for sex) they reproduced satisfactorily the prevalence figures obtained in all the surveys referred to above. Moreover, a possible alternative series of infection risks was studied for the years of the Second World War, corresponding to an interruption in the steady decline of infection risk, but this did not reproduce the later prevalence figures satisfactorily. The combined series of annual infection risks thus provides an acceptable summary of the way in which tuberculosis has been changing in the Netherlands during a period of more than 50 years. It is of considerable interest that such a simple model should have reproduced so satisfactorily the findings for such a large number of separate generations (or cohorts) of children examined at different ages.

The series of annual infection risks was extended forwards in time by allowing the decrease of 13.8% each year to continue until 1980, the risk thereafter being regarded as constant. The consequences of this series of infection risks, both in the past and for the future, have been studied in terms of both the prevalence of tuberculous infection and the incidence of fresh primary infections, by applying them to the cohorts born in each of the years 1910 to 1960, up to an age of 50 years. Three different assumptions were investigated concerning the association of the risk of tuberculous infection and age:

(a) that there was no association;

(b) that the risk of infection increased gradually during adolescence to a level at age 18 which was 50% above that at age 13, and then decreased again between age 20 and age 25 to the original level, which was maintained until age 50;

(c) that the risk showed a similar increase and decrease, but with the decrease occurring only between age 25 and age 30.

However, there were only small differences in the consequences of the three assumptions for the more recent cohorts, and these were not of practical importance. Further analyses were therefore made only on the first assumption, that the risk of tuberculous infection in a particular calendar year did not depend on age.

For each of the cohorts born between 1910 and 1960, the prevalence of tuberculous infection rose very steeply during childhood, less steeply during adolescence and very little above the age of 25 years. This pattern was very similar for each cohort despite the great change in level of the prevalence during the 50-year period; for the cohort born in 1910, the prevalence of tuberculous infection at age 4 was 35.8%, but for the cohort born in 1960 the prevalence at the same age was only 3.4%. Of all the infec-

tions which occurred in each cohort up to the age of 50 years, about 40% had occurred by the age of 4 years, and about 80% had occurred by the age of 14 years.

The incidence of fresh primary infections under the age of 15 years decreased steeply from cohort to cohort during the 50 years. The incidence at age 9 decreased from 2940 per 100 000 for the cohort of 1910 to 39 for the cohort of 1960. At ages 15 to 40, the incidence remained at a high level until about 1935, and has since decreased steeply. At ages above 40 the incidence of fresh primary infections was relatively low for the early cohorts (because few individuals survived uninfected to these ages) and has remained low for the later cohorts (because, although a larger proportion now remains susceptible, these individuals will encounter very much lower risks of infection in the future).

On the assumption that in other territories any decrease in the annual risk of tuberculous infection will also be exponential, and that the risk will also be largely independent of age, detailed tables are provided for converting prevalence information obtained from tuberculin surveys to annual risks of tuberculous infection in particular calendar years. To use these tables it is necessary also to have an estimate of the percentage decrease each year in the risk of infection. Such an estimate may readily be obtained if more than one tuberculin survey has been undertaken in the country, or if different ages have been covered, and methods for doing this are given.

In circumstances where no representative tuberculin survey has been made in a country, another method would be to estimate the risk of infection from the mortality of tuberculous meningitis in children aged under 5 years in the absence of chemotherapy. In the Netherlands (where both human and bovine infections occurred) the ratio of this mortality from tuberculous meningitis to the risk of tuberculous infection was about 1%.

The methods of the present paper permit a unified presentation of the results of representative tuberculin surveys in a readily understandable form. They give a direct indication of the magnitude of the tuberculosis problem in a country at particular points of time, and this facilitates comparisons with other countries.

In considering the reasons for the steady decrease in the risk of tuberculous infection in the Netherlands up to 1940, chemotherapy, mass BCG vaccination and mass radiography were not available, or were not applied, and so can have contributed nothing. Nor does there appear to have been any decrease in bovine tuberculosis infection prior to 1940. The decrease appears to have resulted from an environmental situation in which tuberculosis was tending to eliminate itself, by virtue of the fact that each active case of tuberculosis must eventually have led to the development of less than one such case. The more rapid decrease since 1940 seems to have been largely attributable to the immediate decline in bovine tuberculosis as a result of the pasteurization of milk in 1940.

This study has illustrated the practical advantages of assessing the level and the trend in the annual risk of

tuberculous infection by means of current representative tuberculin surveys and the use of such similar data as are already available from the past. With this information it is possible to derive a comprehensive indication both of the prevalence of tuberculous infection and of the incidence of new primary infections at different ages during the following few years. Such information should be of value in planning tuberculosis control programmes

in developing countries and eradication programmes in developed countries. It is hoped in a later report to carry the analysis a stage further and to establish the links between the acquisition of tuberculous infection and the risks of a subsequent breakdown to clinical tuberculosis. Information on this point would greatly enhance the practical value of determining the level and the trend in the annual risk of tuberculous infection.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bleiker, M. A., Griep, W. A. & Beunders, B. J. (1964) *Selected Papers*, 8, 38-49
- Daniels, M., Ridehalgh, F., Springett, V. H. & Hall, I. M. (1948) *Tuberculosis in young adults*, London, Lewis
- Frost, W. H. (1937) *Amer. J. publ. Hlth*, 27, 759
- Hart, P. d'A. (1932) *Spec. Rep. Ser. med. Res. Coun. (Lond.)*, N° 164
- Heynsius van den Berg, M. R. (1946) *Bull. Un. int. Tuberc.*, 18, 64-88
- Heynsius van den Berg, M. R. (1962) In: *Leerboek der tuberculosebestrijding*, La Haye, KNCV, p. 149
- Korteweg, R. (1927) *Z. Tuberk.*, 49, 176-189
- Madsen, T. & Holm, J. (1935) *Bull. Un. int. Tuberc.*, 12, 398-410
- Madsen, T., Holm, J. & Jensen, K. A. (1942) *Acta tuberc. scand.* (supplément VI)
- Raj Narain, Nair, S. S., Chandrasekhar, P. & Ramana-tha Rao, G. (1966) *Bull. Org. mond. Santé*, 34, 605-622
- Ruys, C. A. (1946) *Mth. Bull. Minist. Hlth Lab. Serv.*, 5, 67-71
- Services de la Santé publique des Pays-Bas, *Rapports annuels 1942-1945*, La Haye
- Straub, M. (1937) *Beitr. Klin. Tuberk.*, 90, 1-86
- Union internationale contre la Tuberculose, Commission de l'Epidémiologie et des Statistiques (1964) *Bull. Un. int. Tuberc.*, 34, 53
- Wolff, G. (1926) *Der Gang der Tuberkulosesterblichkeit und die Industrialisierung Europas*, Barth (Leipzig), Johann Ambrosius

ANNEXE

La relation mathématique entre l'incidence et la prévalence de l'infection tuberculeuse

Considérons un groupe, ou cohorte, d'enfants tous nés au début de l'année b et suivis jusqu'à ce qu'ils soient exactement âgés de a ans. Supposons que le risque de contracter l'infection tuberculeuse au cours d'une année donnée t soit p_t .

A la fin de l'année b , la proportion de sujets de la cohorte qui auront été infectés sera ainsi p_b ; la proportion de ceux qui seront restés non infectés sera $(1 - p_b)$. A la fin de l'année $b + 1$,

$p_b \cdot p_{b+1}$ auront été infectés au cours des deux années,

$p_b \cdot (1 - p_{b+1})$ auront été infectés au cours de la première année seulement,

$(1 - p_b) \cdot p_{b+1}$ auront été infectés au cours de la seconde année seulement, et

$(1 - p_b) \cdot (1 - p_{b+1})$ auront échappé à l'infection au cours des deux années.

Parmi les sujets de la cohorte, la proportion représentant ceux qui auront été infectés au moins une fois lorsqu'ils auront atteint l'âge de deux ans — ce qui s'écrira $P_{2,b}$ — est par conséquent la somme des trois premières expressions, somme qui est la même que la dernière expression soustraite de 1.

$$\therefore P_{2,b} = 1 - (1 - p_b) \cdot (1 - p_{b+1})$$

Si nous écrivons

$$(1 - P_{2,b}) = Q_{2,b}, (1 - p_b) = q_b \text{ et } (1 - p_{b+1}) = q_{b+1},$$

nous obtenons alors:

$$Q_{2,b} = q_b \cdot q_{b+1}$$

A l'âge a , nous avons pareillement:

$$P_{a,b} = 1 - (1 - p_b) \cdot (1 - p_{b+1}) \cdot (1 - p_{b+2}) \dots (1 - p_{b+(a-1)})$$

ou de façon plus concise:

$$Q_{a,b} = q_b \cdot q_{b+1} \cdot q_{b+2} \dots q_{b+(a-1)} \quad (1)$$

$$\therefore \log Q_{a,b} = \sum_{t=b}^{b+(a-1)} \log q_t \quad (2)$$

Dans les formules ci-dessus, p_t et q_t sont considérés comme ayant des valeurs constantes tout au long de l'année. Si nous remplaçons p_t par un risque annuel d'infection variant de façon continue et ayant la valeur $p(t)$ au temps t , et si nous écrivons $q(t) = 1 - p(t)$ et $Q(a,b) = Q_{a,b}$, la formule (2) devient alors :

$$\log Q(a,b) = \int_b^{b+a} \log q(t) \cdot dt \quad (3)$$

Ceci représente la relation fondamentale entre, d'une part, la prévalence de l'infection tuberculeuse passée, survenue dans une cohorte née à l'époque b et observée à l'âge a , et, d'autre part, le risque d'acquisition d'une infection tuberculeuse primaire entre les dates b et $b + a$.

Il convient de noter que dans la formule (3), il n'est fait aucune supposition sur la nature de la relation entre q (ou p) et le temps. En particulier, p peut dépendre non seulement de la date, mais aussi de l'âge de la cohorte à cette date.

L'estimation de l'évolution du risque d'infection tuberculeuse

Comme on le verra plus loin, la formule (3) peut être d'une utilisation extrêmement large, une fois que nous disposons de quelque information sur la manière dont le risque d'infection, p , varie avec le temps et que nous pouvons exprimer cette dernière relation sous forme mathématique. Sur le plan algébrique, le raisonnement sera plus concis si l'on prend comme base q , c'est-à-dire $(1-p)$, au lieu de p . La manière la plus satisfaisante d'estimer la valeur de q à différents moments est d'utiliser une modification de la formule (3) (ou de la formule (2)). Si le risque d'infection ne variait pas entre l'année de la naissance du sujet et l'année de l'observation, $q(t)$ serait, dans cette formule, égal à une valeur constante q et nous aurions :

$$\log Q(a,b) = \log q \cdot [t]_b^{b+a} = a \cdot \log q = \log q^a$$

$$\therefore Q(a,b) = q^a \quad (4)$$

Ainsi, quand q varie avec le temps, une valeur moyenne de $q(t) = \bar{q}$ peut être obtenue en extrayant la racine a^{me} de $Q(a,b)$. La manière la plus simple d'effectuer cette opération est d'utiliser l'équation logarithmique, c'est-à-dire diviser $\log Q(a,b)$ par a , et de prendre l'antilogarithme. Si,

comme c'est probable, $q(t)$ croît (ou diminue) régulièrement entre le temps b et le temps $b + a$, la valeur moyenne \bar{q} représentera alors la valeur de $q(t)$ à un moment donné t entre b et $b + a$, t restant inconnu à ce stade.

Si nous disposons d'une série de valeurs de $Q(a,b)$ pour différentes cohortes, c'est-à-dire pour différentes valeurs de b , mais pour une valeur de a constante, nous pouvons calculer une série correspondante de valeurs moyennes de q , séparées par les mêmes espaces de temps que les cohortes, mais dont les périodes exactes de référence resteront inconnues. Cette série de valeurs moyennes de q fournira une bonne indication de la nature de l'évolution du risque q , ainsi que la base à partir de laquelle sera choisie une formule mathématique appropriée traduisant cette évolution. L'intérêt d'utiliser des valeurs de $Q(a,b)$ concernant toutes le même âge a est que ces valeurs seront affectées au même degré par toute liaison entre le risque d'infection et l'âge.

Choix d'une relation mathématique décrivant l'évolution du risque d'infection tuberculeuse aux Pays-Bas

Comme on l'a expliqué à la page 140, les données concernant 11 cohortes successives, de 1956 à 1966, de recrues militaires néerlandaises de sexe masculin, âgées de 19 1/2 ans, ont été traitées de cette manière et ont donné une série de 11 valeurs moyennes de q . Au cours des calculs, on a remarqué que les 11 valeurs annuelles de $\ln(-\ln q)$ se trouvaient pratiquement sur une ligne droite, ce qui a fait penser qu'une relation linéaire entre $\ln(-\ln q)$ et t pourrait représenter un modèle mathématique approprié pour décrire l'évolution du risque d'infection aux Pays-Bas.

Quand une mesure biologique quelconque indique une diminution avec le temps, il est également naturel d'envisager la possibilité que cette diminution soit exponentielle. Pendant la période étudiée, p était nettement une valeur décroissante aux Pays-Bas. Une diminution exponentielle de p correspondrait à une relation en ligne droite entre $\ln p$ et t .

A première vue, ces deux modèles mathématiques semblent très différents. Cependant, dans le contexte qui nous intéresse, ils sont pratiquement semblables, car le risque annuel d'infection p est faible.

Pour $p \ll 1$, nous avons :

$$-\ln q = -\ln(1-p) = p + \frac{p^2}{2} + \frac{p^3}{3} + \dots,$$

ce qui $\approx p$, pour les faibles valeurs de p .

Même si p est égal à 0,1, ce qui correspond à un risque annuel d'infection primaire de 10%, $-\ln q$ n'est que de 0,10536, et pour des valeurs de p plus faibles, la différence entre p et $-\ln q$ est proportionnellement moins grande. Donc les deux modèles mathématiques peuvent être indifféremment choisis pour décrire l'évolution du risque d'infection aux Pays-Bas. C'est le premier qui a été retenu — bien qu'il semble plus complexe sur le plan mathématique — à la fois parce qu'il permet d'évaluer plus facilement l'intégrale dans la formule (3), et parce que la première relation mathématique décrivait l'évolution des risques d'infection aux Pays-Bas avant la seconde guerre mondiale, lorsque ces risques étaient plus élevés, avec plus de précision que la seconde.

Nous prenons

$$\begin{aligned} \ln(-\ln q(t)) &= c + st \\ \therefore -\ln q(t) &= e^{c+st} \end{aligned} \quad (5)$$

En substituant dans la formule (3)

$$\begin{aligned} \ln Q(a,b) &= - \int_b^{b+a} e^{c+st} \cdot dt \\ &= - \frac{1}{s} \cdot [e^{c+st}]_b^{b+a} \\ &= - \frac{1}{s} \cdot e^{c+sb} \cdot (e^{sa} - 1) \\ &= \frac{(e^{sa} - 1) \cdot e^{s(b-t)}}{s} \cdot (-e^{c+st}) \\ &= \frac{(e^{sa} - 1) \cdot e^{s(b-t)}}{s} \cdot \ln q(t), \text{ à} \\ &\quad \text{partir de (5)} \\ \therefore \ln q(t) &= \frac{s \cdot \ln Q(a,b)}{(e^{sa} - 1) \cdot e^{s(b-t)}} \end{aligned} \quad (6)$$

Cette formule exprime la relation mathématique entre le risque d'infection tuberculeuse p à chaque moment du temps t ainsi que la proportion d'individus de la cohorte nés au temps b qui seront déjà infectés à l'âge a , si du moins l'évolution du risque d'infection est de la forme indiquée par l'équation (5).

Pour certaines valeurs particulières de t , nous obtenons les quatre formes suivantes de l'équation (6).

(i) $t = b$. Cette égalité donne le risque d'infection à la naissance de la cohorte.

$$\ln q(b) = \frac{s \cdot \ln Q(a,b)}{e^{sa} - 1} \quad (7)$$

(ii) $t = b + a$. Cette égalité donne le risque d'infection au moment où la cohorte est examinée, à l'âge a .

$$\ln q(b+a) = \frac{s \cdot \ln Q(a,b)}{(1 - e^{-sa})} \quad (8)$$

(iii) $t = b + x$. Cette égalité donne le risque d'infection de la cohorte à l'âge x .

$$\ln q(b+x) = \frac{s \cdot \ln Q(a,b)}{e^{-sx}(e^{sa} - 1)} \quad (9)$$

(iv) $t = b + a - y$. Cette égalité donne le risque d'infection y années avant la date d'examen de la cohorte.

$$\ln q(b+a-y) = \frac{s \cdot \ln Q(a,b)}{e^{sy}(1 - e^{-sa})} \quad (10)$$

Au tableau B de l'annexe figurent, pour différentes valeurs de a et de s , la valeur du risque d'infection à l'âge a , à partir de la formule (8), et celle du risque d'infection quelques années auparavant, à partir de la formule (10), correspondant à une large série de valeurs de P , P étant la proportion d'individus déjà infectés à l'âge a . Ce tableau donne la façon la plus simple d'estimer p , c'est-à-dire le risque d'infection tuberculeuse pendant une année donnée, en se fondant sur les indications connues de P , c'est-à-dire la proportion d'individus qui ont déjà subi une infection tuberculeuse à un âge donné. La méthode d'utilisation de ce tableau a été décrite en détail à la section VIII du rapport.

La formule (9) peut également servir à déterminer l'âge x auquel q aura la valeur moyenne obtenue à partir de la formule (4). Dans la formule (4), si nous posons $\bar{q} = q(b+x)$ nous avons:

$$\ln q(b+x) = \frac{1}{a} \cdot \ln Q(a,b)$$

et en substituant cette valeur dans la formule (9),

$$\frac{1}{a} \cdot \ln Q(a,b) = \frac{s \cdot \ln Q(a,b)}{e^{-sx} \cdot (e^{sa} - 1)}$$

$$\therefore e^{sx} = \frac{(e^{sa} - 1)}{sa}$$

$$x = \frac{1}{s} \ln \frac{(e^{sa} - 1)}{sa} \quad (11)$$

Ainsi les formules (4) et (11) donnent, à partir d'une indication chiffrée de la prévalence, une méthode d'estimation du risque d'infection tuberculeuse à un moment précis qui peut être employée sans que l'on doive recourir à l'utilisation du tableau B de l'annexe. Toutefois ce tableau présente l'avantage d'affecter les risques d'infection à des années données, tandis qu'au contraire les risques d'infection déterminés à partir des formules (4) et (11) ne coïncident pas nécessairement avec une année civile. Les deux méthodes découlent directement de l'équation (6), et impliquent donc une évolution du risque d'infection sous la forme de l'équation (5).

Détermination de la série de risques annuels d'infection aux Pays-Bas, pendant et après la seconde guerre mondiale

Les formules mathématiques précédentes peuvent maintenant être employées pour estimer les risques annuels d'infection tuberculeuse aux Pays-Bas, et aussi pour étudier leurs variations éventuelles en fonction de l'âge et du sexe. Une première méthode consisterait à calculer séparément les estimations de $q(b)$ (par exemple) à partir de chaque valeur observée de $Q(a, b)$, en employant la formule (7). Cependant cette méthode de calcul aurait le défaut de ne pas utiliser au mieux l'accord étroit entre l'évolution actuelle du risque d'infection et la relation mathématique de la formule (5).

Pour cette raison, la série de 11 valeurs moyennes annuelles de q pour les recrues militaires de sexe masculin âgées de 19 ans 1/2 a été prise comme point de départ. En utilisant la technique standard de régression linéaire, une ligne droite a été tracée pour reproduire les 11 valeurs estimées de $\ln(-\ln q)$, ces 11 valeurs étant regardées comme de « poids » égal. On a alors obtenu une série ajustée de valeurs de \bar{q} satisfaisant à une équation de la forme

$$-\ln \bar{q}_b = e^{C+sb} \quad (12)$$

dans laquelle $C = 0,70978$ et $s = -0,13794$ (b étant mesuré depuis 1900, et \bar{q}_b étant arbitrairement affecté au temps b).

Dans cette équation, \bar{q}_b représente la valeur moyenne de q pour la cohorte née au temps b , et est ainsi égale à la valeur de q à un moment donné ($b + x$), situé entre b et ($b + a$).

$$\therefore -\ln \bar{q}_b = -\ln q(b+x)$$

Il est alors possible de déterminer x en employant les formules (12) et (9) de chaque côté de cette équation:

$$e^{C+sb} = \frac{-s \ln Q(a, b)}{(e^{sa} - 1) \cdot e^{-sx}}$$

$$\therefore e^{sx} = \frac{-e^{C+sb}(e^{sa}-1)}{s \ln Q(a, b)} \quad (13)$$

Cette équation permet d'estimer x pour chacune des 11 cohortes, à partir des valeurs observées de $Q(a, b)$, C et s représentant les valeurs obtenues en déterminant la ligne de régression (12). Ces 11 valeurs de x sont données au tableau 2.

Par substitution à partir de la formule (7) dans la formule (13)

$$e^{sx} = \frac{-e^{C+sb}}{\ln q(b)}$$

$$\therefore -\ln q(b) = e^{(C-sx) + sb}$$

Mais $-\ln q(b) = e^{C+sb}$ à partir de la formule (5)

$$\therefore c = C - sx$$

On peut ainsi déplacer la courbe $-\ln \bar{q}_b = e^{C+sb}$ à partir de la position arbitraire où \bar{q}_b est affecté pour la date b jusqu'à une nouvelle position $-\ln q(b) = e^{C+sb}$, où $c = C - sx$ (x étant donné par l'équation (13)). Dans cette nouvelle position, la courbe des risques d'infection reproduit, à l'âge a , la valeur de $Q(a, b)$ observée pour la cohorte née à la date b . La nouvelle courbe est la même que l'ancienne mais déplacée de x années le long de l'échelle du temps.

La moyenne des valeurs de x pour les 11 cohortes était de 7,683 ans. On peut la prendre comme valeur unique pour la courbe qui, en moyenne, reproduira le mieux les valeurs de $Q(a, b)$ observées pour ces 11 cohortes.

$$\therefore c = 0,70978 - (-0,13794) \times 7,683 = 1,7696$$

On a donc établi la dernière colonne du tableau 2 en prenant comme courbe standard l'équation (5), à savoir:

$$-\ln q(b) = e^{c+sb}$$

avec les valeurs ci-dessus de c et s , et $b = 37, 38 \dots 47$.

Variations du risque annuel d'infection en fonction du sexe et de l'âge

La série de risques annuels d'infection pour les années 1937-1947, qui figure au tableau 2, ne concerne que des personnes de sexe masculin, et est

établie à partir d'une information obtenue à 19 ans $\frac{1}{2}$. Si le risque d'infection varie avec l'âge du sujet, alors cette série représente les risques annuels moyens d'infection pour cette série d'âges. Le degré de dépendance entre le risque d'infection et l'âge peut donc être déterminé en examinant l'information obtenue pour des cohortes masculines observées à un âge différent. Si la même série de risques annuels reproduit les prévalences observées, alors il apparaît que le risque d'infection est indépendant de l'âge; si par contre la courbe représentant la série de risques doit être déplacée sur l'échelle du temps pour reproduire les prévalences observées à un âge différent, alors ceci est une indication que le niveau du risque annuel moyen pour la série d'âges différents était plus élevé (ou plus bas) que celui concernant les âges allant jusqu'à 19 ans $\frac{1}{2}$, ce qui pourrait indiquer un rapport entre le risque d'infection et l'âge.

Parallèlement, si l'on doit déplacer dans le temps une série de risques annuels, reproduisant les prévalences observées chez les sujets masculins, de manière à reproduire les prévalences observées chez des sujets féminins du même âge, cela montrerait qu'il y a des niveaux différents de risque annuel pour les deux sexes.

Un déplacement de la courbe de x années le long de l'échelle du temps correspond à une réduction de sx dans la valeur de $\ln(-\ln q(t))$ ou à une réduction proportionnelle de sx dans la valeur de $-\ln q(t)$. $-\ln q(t)$ étant presque égal à $p(t)$, on peut dire qu'un déplacement de x années de la courbe des risques d'infection correspond presque à une réduction proportionnelle du risque d'infection de sx . Chaque année la réduction proportionnelle du risque d'infection est ainsi de $-s$. Pour les Pays-Bas, la baisse du risque d'infection était donc après la seconde guerre mondiale d'environ 0,138, ou 13,8% par an.

L'équation (13), en remplaçant C par c et en servant des valeurs ci-dessus de c et s , a donc été appliquée aux valeurs de $Q(a, b)$ concernant des écoliers et des écolières néerlandais âgés de 12 ans $\frac{1}{2}$ à 18 ans $\frac{1}{2}$, observés de 1962 à 1966. Les valeurs de x obtenues maintenant représentent le nombre d'années par lequel on a dû déplacer la courbe pour reproduire les prévalences observées. Ces valeurs figurent aux tableaux 3 et 4.

Si l'on procède tout d'abord à une comparaison entre sujets masculins et féminins, et si on la limite aux âges allant de 13 ans $\frac{1}{2}$ à 17 ans $\frac{1}{2}$ pour les raisons données dans le texte (voir page 143), on constate que le déplacement moyen était de $-0,343$

année pour les sujets masculins et de $-0,995$ année pour les sujets féminins. La différence était de 0,652 année. Cela correspond à un niveau plus bas de risques annuels d'infection chez les sujets féminins néerlandais que chez les sujets masculins, la différence de niveau en pourcentage étant d'environ $0,652 \times 0,138 \times 100$, ou d'environ 9%, durant la période que couvrent les cohortes comparées, c'est-à-dire de 1945 à 1966.

Il est moins facile d'estimer la variation avec l'âge. Les déplacements négatifs ont tendance à être plus importants dans les groupes d'âge les plus jeunes (ce qui correspond à une augmentation avec l'âge des risques d'infection) mais cette tendance est loin d'être constante, qu'il s'agisse des sujets masculins ou des sujets féminins. Si l'on établit, pour des valeurs de x concernant les sujets masculins et féminins âgés de 13 ans $\frac{1}{2}$ à 17 ans $\frac{1}{2}$, deux lignes de régression de même pente, cette pente correspond à une diminution de la valeur de x de 0,09 pour chaque année retranchée de l'âge au moment de l'observation (c'est-à-dire une diminution de x de 0,18 pour une diminution d'un an dans la moyenne de la série d'âge). En fonction de ces lignes de régression, on s'attendrait pour des sujets masculins âgés de 19 ans $\frac{1}{2}$ à une valeur x de $-0,02$, ce qui est très proche de la valeur $-0,06$, effectivement trouvée pour les cohortes envisagées au tableau 2; on est donc conduit à penser que la faible (encore que non significative) évolution avec l'âge du risque d'infection, indiquée par les lignes décroissantes, pourrait bien être une tendance évolutive réelle. S'il en est ainsi, les changements dans la valeur de x correspondent à un pourcentage d'augmentation du risque d'infection d'environ $0,18 \times 0,138 \times 100$, ou environ 2,5%, pour chacune des années de la période couverte par les cohortes étudiées, à savoir de 1945 à 1966. En partie à cause de la réalité incertaine d'une telle tendance, et en partie à cause de sa faible importance, si on la compare avec la baisse de 13,8% du niveau du risque d'infection couru chaque année durant la même période, l'essentiel du présent rapport est fondé sur une série unique de risques annuels moyens pour la tranche d'âge de 0 à 19 ans $\frac{1}{2}$, sans aucun ajustement supplémentaire en fonction de l'âge.

Cependant on a ajusté la courbe standard en lui faisant subir une translation de $-0,326$ année, de façon à donner une série de risques annuels d'infection qui soit valable à la fois pour les sujets masculins et féminins. Pour cette courbe, $c = 1,7246$ et en prenant comme avant $s = 0,1379$, on a obtenu les

risques annuels d'infection tuberculeuse pour les années 1940 à 1969 figurant au tableau 5.

Détermination de la série de risques annuels d'infection aux Pays-Bas avant la seconde guerre mondiale

Pour des raisons exposées dans le présent rapport (voir pages 145-146), on a décidé de ne pas utiliser les informations sur la prévalence au-dessous de 2 ans 1/2 obtenues au cours des quatre premières enquêtes portant sur des enfants d'Amsterdam âgés de 0 à 14 ans. A la place, on a estimé les risques d'infection à partir de comparaisons entre les prévalences observées à des âges supérieurs, ce qui a exigé une modification de la formule (6).

Si l'on a deux cohortes nées aux dates b_1 et b_2 et observées aux âges a_1 et a_2 , on obtient à partir de l'équation (6)

$$\ln Q(a_1, b_1) = \frac{e^{s(b_1-t)} \cdot (e^{sa_1} - 1)}{s} \cdot \ln q(t)$$

$$\ln Q(a_2, b_2) = \frac{e^{s(b_2-t)} \cdot (e^{sa_2} - 1)}{s} \cdot \ln q(t)$$

Par soustraction

$$\ln \left(\frac{Q(a_1, b_1)}{Q(a_2, b_2)} \right) = \frac{e^{-st} \cdot \ln q(t)}{s} \cdot (e^{sb_1} \cdot (e^{sa_1} - 1) - e^{sb_2} \cdot (e^{sa_2} - 1)) \quad (14)$$

Il y a trois formes particulières pour cette équation correspondant à des situations données.

(i) $a_1 = a_2, b_1 \neq b_2$. Ceci correspond à la situation dans laquelle deux cohortes sont observées toutes les deux au même âge a .

$$\ln \left(\frac{Q(a, b_1)}{Q(a, b_2)} \right) = \frac{e^{-st} \ln q(t)}{s} \cdot (e^{sa} - 1) (e^{sb_1} - e^{sb_2}) \quad (15)$$

(ii) $a_1 \neq a_2, b_1 = b_2$. Situation dans laquelle une cohorte née à la date b est observée à deux âges différents.

$$\ln \left(\frac{Q(a_1, b)}{Q(a_2, b)} \right) = \frac{e^{s(b-t)} \ln q(t)}{s} \cdot (e^{sa_1} - e^{sa_2})$$

$$= \frac{\ln q(b)}{s} \cdot (e^{sa_1} - e^{sa_2}) \quad (16)$$

(iii) $a_1 + b_1 = a_2 + b_2$. Situation dans laquelle deux cohortes à la fois sont observées à la même date.

$$\ln \left(\frac{Q(a_1, b_1)}{Q(a_2, b_2)} \right) = \frac{e^{-st} \ln q(t)}{s} \cdot (e^{sb_2} - e^{sb_1}) \quad (17)$$

Des formes particulières d'une quelconque de ces quatre équations peuvent être obtenues ultérieurement pour des valeurs données de t (comme dans les équations (7) à (10)). Elles expriment toutes la relation mathématique entre le risque d'infection tuberculeuse à la date t et deux mesures de la proportion d'individus ayant été infectés à des âges déterminés, pourvu que, comme avec les premières formules, l'évolution du risque d'infection présente la forme indiquée par l'équation (5).

Dans le cas présent, on utilise l'équation (17). En prenant b_1 comme plus ancienne date de naissance et en considérant des cohortes annuelles successives, on a $b_2 = b_1 + 1, a_1 = a_2 + 1$. Pour $t = (b_1 + b_2)/2 = b_1 + 1/2$, l'équation (17) deviendra :

$$\ln \left(\frac{Q(a_1, b_1)}{Q(a_2, b_2)} \right) = \ln q(b_1 + 1/2) \cdot \left(\frac{e^{s/2} - e^{-s/2}}{s} \right)$$

$$= \ln q(b_1 + 1/2) \cdot (1 + 0(s^2))$$

Ou, avec une très bonne approximation, étant donné la faible valeur de s

$$q(b_1 + 1/2) = \left(\frac{Q(a_1, b_1)}{Q(a_2, b_2)} \right) \quad (18)$$

L'application de la formule (18) à l'information obtenue au cours de chacune des quatre enquêtes aux âges successifs allant de 2,5 ans à 13,5 ans, donnait les 44 estimations¹ de q envisagées précédemment (voir page 146), et les valeurs de $\ln(-\ln q)$ formaient encore approximativement une ligne droite. (Comme on l'a dit plus haut (voir page 169), les valeurs légèrement différentes de $\ln p$ étaient moins bien figurées par une ligne droite.) On a donc tracé une ligne droite, au moyen de la technique standard de régression linéaire, pour les 44 estimations de la valeur de $\ln(-\ln q)$, en considérant chacune de ces 44 valeurs comme ayant le même « poids ».

Cela donnait $s = -0,05493$ dans une équation de la forme :

$$-\ln q = e^{C+sb_1}$$

¹ Ces 44 estimations ne sont pas mathématiquement indépendantes.

Dans cette équation q représente la valeur moyenne de $q(t)$ à un moment $(b_1 + x)$, c'est-à-dire

$$- \ln q = - \ln q (b_1 + x)$$

On peut déterminer x en utilisant les formules (12) et (17) dans les deux parties de cette équation

$$e^{c+sb_1} = \frac{s \ln \left(\frac{Q(a_1, b_1)}{Q(a_2, b_2)} \right) e^{s(b_1+x)}}{(e^{sb_2} - e^{sb_1})}$$

$$\therefore e^{sx} = \frac{e^c(e^{sb_2} - e^{sb_1})}{s \ln \left(\frac{Q(a_1, b_1)}{Q(a_2, b_2)} \right)} \tag{19}$$

En prenant $a_2 = 2\frac{1}{2}$ et en considérant a_1 comme égal successivement à $3\frac{1}{2}$, $4\frac{1}{2}$... $13\frac{1}{2}$ pour chacune des quatre enquêtes, l'équation (19) donnait 44 valeurs¹ de x . On a fait la moyenne et la valeur moyenne \bar{x} fut utilisée pour déterminer la position standard de la courbe, à savoir

$$- \ln q(b_1) = e^{c+sb_1}$$

position où $c = C - s\bar{x} = -1,5435$, et $s = -0,05493$ comme avant.

Cette équation permettait de déterminer les risques annuels d'infection tuberculeuse de 1910 à 1939, qui figurent au tableau 5. Cette courbe, et la courbe établie pour les années postérieures à 1940, se coupent au moment $T = 39,37$ (mesuré à partir de 1900).

Validité des estimations du risque annuel d'infection tuberculeuse

Finalement, la validité générale de la série complète des risques annuels d'infection a été vérifiée en examinant s'ils reproduisaient de manière satisfaisante les chiffres de la prévalence obtenus à des âges différents au cours de chacune des enquêtes susmentionnées.

La série complète des risques annuels se compose de deux parties

$$- \ln q(t) = e^{c_1+s_1t} \text{ pour } t \leq T$$

$$- \ln q(t) = e^{c_2+s_2t} \text{ pour } t \geq T$$

Pour les cohortes du début, pour lesquelles $b + a \leq T$, on a

$$- \ln Q(a, b) = \frac{e^{c_1+s_1b}(e^{s_1a}-1)}{s_1} \tag{20}$$

Pour les cohortes suivantes, pour lesquelles $b \leq T \leq (b + a)$, le chiffre de prévalence attendu doit être calculé à partir d'une modification de l'intégration fondamentale, c'est-à-dire

$$- \ln Q(a, b) = \int_b^T e^{c_1+s_1t} \cdot dt + \int_T^{b+a} e^{c_2+s_2t} \cdot dt$$

$$= \frac{e^{c_1} \cdot (e^{s_1T} - e^{s_1b})}{s_1} + \frac{e^{c_2} \cdot (e^{s_2(b+a)} - e^{s_2T})}{s_2} \tag{21}$$

Pour les cohortes suivantes, pour lesquelles $b \geq T$,

$$- \ln Q(a, b) = \frac{e^{c_2+s_2b} (e^{s_2a} - 1)}{s_2} \tag{22}$$

Pour les cohortes incluses dans les quatre premières enquêtes, les valeurs escomptées de $\ln Q(a_1, b_1)$ pour $a_1 = 3,5, 4,5 \dots 13,5$ furent calculées à partir de l'hypothèse que $\ln Q(a_2, b_2)$ prenait la valeur observée pour $a_2 = 2,5$ au cours du même contrôle, et en utilisant la différence entre les deux équations appropriées à $\ln Q(a_1, b_1)$ et $\ln Q(a_2, b_2)$, à savoir les équations (20), (21) et (22), suivant les valeurs de a et de b .

On a effectué les calculs à partir des valeurs c et s suivantes:

	c_1	s_1	c_2	s_2
--	-------	-------	-------	-------

Sujets des deux sexes (tableaux 6 et 7)

	-1,5435	-0,05493	1,7246	-0,13794
--	---------	----------	--------	----------

Sujets masculins uniquement (tableau 8)

	-1,5256	-0,05493	1,7696	-0,13794
--	---------	----------	--------	----------

La valeur de c_2 concernant les sujets masculins est celle obtenue à l'origine pour le tableau 2, et est égale à $1,7246 - 0,3260 \times (-0,13794)$. La valeur de c_1 pour les sujets masculins fut donc considérée comme égale à $-1,5435 - 0,3260 \times (-0,05493)$, en supposant qu'il y aurait eu un contraste identique entre les risques d'infection courus avant la seconde guerre mondiale par les sujets masculins et ceux courus par les sujets féminins, comme on l'a découvert par la suite.

¹ Ces 44 estimations ne sont pas mathématiquement indépendantes.

TABLEAU ANNEXE B

RISQUES ANNUELS D'INFECTION TUBERCULEUSE (EN %) EN FONCTION DU POURCENTAGE DE SUJETS DÉJÀ INFECTÉS À L'ÂGE DE 8,5 ANS (8 ANS LORS DE LEUR PLUS RÉCENT ANNIVERSAIRE)

Pourcentage de sujets déjà infectés	Pourcentage approximatif de la diminution, chaque année, du risque d'infection													
	1		3		5		7		9		11		13	
	Risque cette année-là	Risque 5 ans auparavant	Risque cette année-là	Risque 5 ans auparavant	Risque cette année-là	Risque 5 ans auparavant	Risque cette année-là	Risque 5 ans auparavant	Risque cette année-là	Risque 5 ans auparavant	Risque cette année-là	Risque 5 ans auparavant	Risque cette année-là	Risque 5 ans auparavant
0,2	0,023	0,024	0,021	0,024	0,019	0,024	0,017	0,024	0,016	0,025	0,014	0,025	0,013	0,025
0,4	0,045	0,047	0,041	0,048	0,038	0,049	0,035	0,049	0,031	0,049	0,028	0,049	0,026	0,049
0,6	0,068	0,071	0,062	0,072	0,057	0,073	0,052	0,074	0,047	0,074	0,043	0,074	0,039	0,074
0,8	0,090	0,095	0,083	0,096	0,076	0,097	0,063	0,098	0,063	0,099	0,057	0,099	0,052	0,099
1,0	0,113	0,119	0,104	0,121	0,095	0,122	0,086	0,123	0,079	0,123	0,071	0,124	0,065	0,124
1,5	0,170	0,179	0,156	0,181	0,143	0,183	0,130	0,184	0,118	0,185	0,107	0,186	0,097	0,186
2,0	0,227	0,239	0,208	0,242	0,191	0,245	0,174	0,247	0,158	0,248	0,144	0,240	0,130	0,249
2,5	0,285	0,300	0,261	0,303	0,239	0,306	0,218	0,309	0,198	0,311	0,180	0,311	0,163	0,312
3,0	0,343	0,360	0,314	0,365	0,287	0,369	0,262	0,371	0,238	0,373	0,216	0,375	0,196	0,375
3,5	0,401	0,421	0,367	0,427	0,336	0,431	0,306	0,434	0,279	0,437	0,253	0,438	0,229	0,438
4,0	0,450	0,483	0,421	0,483	0,385	0,494	0,351	0,498	0,319	0,500	0,290	0,502	0,262	0,502
4,5	0,518	0,544	0,474	0,551	0,434	0,557	0,396	0,561	0,360	0,564	0,327	0,566	0,296	0,566
5,0	0,576	0,606	0,528	0,614	0,483	0,620	0,441	0,625	0,401	0,628	0,364	0,630	0,330	0,631
5,5	0,636	0,668	0,583	0,677	0,533	0,683	0,486	0,689	0,442	0,693	0,401	0,695	0,364	0,695
6,0	0,695	0,731	0,637	0,740	0,582	0,747	0,531	0,753	0,483	0,757	0,439	0,760	0,398	0,760
6,5	0,755	0,793	0,632	0,803	0,633	0,811	0,577	0,818	0,525	0,822	0,477	0,825	0,432	0,825
7,0	0,815	0,856	0,747	0,867	0,683	0,876	0,623	0,883	0,567	0,888	0,515	0,890	0,466	0,891
7,5	0,875	0,920	0,802	0,931	0,733	0,941	0,669	0,948	0,609	0,953	0,553	0,956	0,501	0,957
8,0	0,935	0,983	0,857	0,996	0,784	1,006	0,715	1,014	0,651	1,019	0,591	1,022	0,535	1,023
9,0	1,057	1,111	0,969	1,125	0,886	1,137	0,809	1,146	0,736	1,152	0,668	1,155	0,605	1,156
10,0	1,181	1,241	1,082	1,256	0,990	1,269	0,903	1,279	0,822	1,286	0,746	1,290	0,676	1,291
11,0	1,305	1,371	1,196	1,389	1,094	1,403	0,998	1,414	0,909	1,421	0,825	1,426	0,747	1,427
12,0	1,431	1,503	1,312	1,522	1,200	1,538	1,095	1,550	0,996	1,558	0,905	1,563	0,820	1,564
13,0	1,557	1,637	1,428	1,657	1,306	1,674	1,192	1,687	1,085	1,696	0,985	1,701	0,893	1,703
14,0	1,686	1,771	1,546	1,794	1,414	1,812	1,290	1,826	1,174	1,836	1,067	1,841	0,966	1,843
15,0	1,815	1,907	1,665	1,931	1,523	1,951	1,390	1,966	1,265	1,977	1,149	1,983	1,041	1,984
16,0	1,946	2,045	1,785	2,070	1,633	2,091	1,490	2,108	1,356	2,119	1,232	2,126	1,116	2,127
17,0	2,078	2,184	1,906	2,211	1,744	2,234	1,591	2,251	1,449	2,263	1,316	2,270	1,192	2,272
18,0	2,212	2,324	2,029	2,353	1,856	2,377	1,694	2,395	1,542	2,408	1,401	2,416	1,270	2,418
19,0	2,347	2,466	2,153	2,497	1,970	2,522	1,798	2,542	1,637	2,555	1,487	2,563	1,347	2,565
20,0	2,484	2,610	2,278	2,642	2,085	2,669	1,903	2,690	1,733	2,704	1,574	2,712	1,426	2,714
22,0	2,762	2,901	2,534	2,937	2,318	2,967	2,116	2,993	1,927	3,006	1,751	3,015	1,587	3,018
24,0	3,046	3,200	2,795	3,240	2,558	3,272	2,335	3,297	2,127	3,315	1,932	3,325	1,751	3,328
26,0	3,337	3,505	3,062	3,549	2,803	3,584	2,559	3,612	2,331	3,631	2,118	3,642	1,920	3,645
28,0	3,635	3,818	3,336	3,865	3,054	3,904	2,789	3,934	2,540	3,955	2,308	3,967	2,093	3,970
30,0	3,941	4,138	3,617	4,190	3,311	4,232	3,024	4,264	2,755	4,287	2,504	4,300	2,270	4,303
32,0	4,254	4,467	3,905	4,522	3,576	4,568	3,266	4,603	2,976	4,627	2,705	4,641	2,452	4,645
34,0	4,576	4,804	4,201	4,864	3,847	4,912	3,514	4,950	3,202	4,976	2,911	4,991	2,640	4,995
36,0	4,906	5,151	4,505	5,215	4,126	5,267	3,770	5,307	3,435	5,335	3,123	5,351	2,832	5,355

TABLEAU ANNEXE B (suite)
RISQUES ANNUELS D'INFECTION TUBERCULEUSE EN (%) EN FONCTION DU POURCENTAGE DE SUJETS DÉJÀ
INFECTÉS À L'ÂGE DE 13,5 ANS (13 ANS LORS DE LEUR PLUS RÉCENT ANNIVERSAIRE)

Pourcentage de sujets déjà infectés	Pourcentage approximatif de la diminution, chaque année, du risque d'infection													
	1		3		5		7		9		11		13	
	Risque cette année-là	Risque 10 ans auparavant	Risque cette année-là	Risque 10 ans auparavant	Risque cette année-là	Risque 10 ans auparavant	Risque cette année-là	Risque 10 ans auparavant	Risque cette année-là	Risque 10 ans auparavant	Risque cette année-là	Risque 10 ans auparavant	Risque cette année-là	Risque 10 ans auparavant
1,0	0,070	0,077	0,060	0,081	0,052	0,086	0,045	0,090	0,038	0,094	0,032	0,097	0,027	0,100
1,5	0,105	0,115	0,091	0,123	0,078	0,129	0,067	0,135	0,057	0,141	0,049	0,146	0,041	0,151
2,0	0,140	0,154	0,121	0,164	0,105	0,173	0,090	0,181	0,077	0,188	0,065	0,195	0,055	0,201
2,5	0,175	0,193	0,152	0,205	0,131	0,216	0,113	0,227	0,096	0,236	0,082	0,245	0,069	0,252
3,0	0,211	0,233	0,183	0,247	0,158	0,260	0,135	0,273	0,116	0,284	0,098	0,294	0,083	0,303
3,5	0,246	0,272	0,214	0,289	0,185	0,304	0,158	0,319	0,135	0,332	0,115	0,344	0,097	0,355
4,0	0,282	0,312	0,245	0,331	0,212	0,348	0,182	0,365	0,155	0,381	0,131	0,394	0,111	0,406
4,5	0,318	0,351	0,276	0,373	0,239	0,393	0,205	0,412	0,175	0,429	0,148	0,445	0,125	0,458
5,0	0,354	0,391	0,308	0,415	0,266	0,438	0,228	0,459	0,195	0,478	0,165	0,495	0,139	0,510
5,5	0,391	0,432	0,339	0,458	0,293	0,483	0,251	0,506	0,215	0,527	0,182	0,546	0,154	0,563
6,0	0,427	0,472	0,371	0,501	0,320	0,528	0,275	0,553	0,235	0,576	0,199	0,597	0,168	0,615
6,5	0,464	0,513	0,403	0,544	0,348	0,573	0,299	0,601	0,255	0,626	0,216	0,648	0,182	0,668
7,0	0,501	0,553	0,435	0,587	0,376	0,619	0,322	0,648	0,275	0,675	0,233	0,700	0,197	0,721
7,5	0,538	0,594	0,467	0,630	0,404	0,664	0,346	0,696	0,296	0,725	0,251	0,752	0,212	0,774
8,0	0,575	0,636	0,500	0,674	0,432	0,710	0,370	0,745	0,316	0,776	0,268	0,804	0,226	0,828
9,0	0,650	0,719	0,565	0,762	0,488	0,803	0,419	0,842	0,357	0,877	0,303	0,908	0,256	0,936
10,0	0,726	0,802	0,631	0,851	0,545	0,897	0,468	0,940	0,399	0,979	0,339	1,014	0,286	1,045
11,0	0,803	0,887	0,698	0,941	0,603	0,992	0,517	1,039	0,442	1,082	0,375	1,121	0,316	1,155
12,0	0,881	0,973	0,765	1,031	0,661	1,087	0,567	1,139	0,484	1,187	0,411	1,229	0,347	1,267
13,0	0,959	1,059	0,833	1,123	0,720	1,184	0,618	1,240	0,527	1,292	0,448	1,339	0,378	1,379
14,0	1,038	1,147	0,902	1,216	0,779	1,281	0,669	1,343	0,571	1,399	0,485	1,449	0,409	1,493
15,0	1,118	1,235	0,972	1,309	0,839	1,380	0,721	1,446	0,615	1,506	0,522	1,560	0,441	1,608
16,0	1,199	1,324	1,042	1,404	0,900	1,480	0,773	1,550	0,660	1,615	0,560	1,673	0,473	1,724
17,0	1,281	1,415	1,113	1,500	0,962	1,581	0,826	1,656	0,705	1,725	0,598	1,787	0,505	1,841
18,0	1,364	1,506	1,185	1,597	1,024	1,683	0,879	1,763	0,751	1,836	0,637	1,902	0,538	1,960
19,0	1,447	1,598	1,258	1,695	1,087	1,786	0,933	1,871	0,797	1,949	0,676	2,018	0,571	2,079
20,0	1,532	1,692	1,332	1,794	1,151	1,890	0,988	1,980	0,844	2,062	0,716	2,136	0,605	2,201
22,0	1,704	1,882	1,482	1,995	1,280	2,102	1,100	2,202	0,939	2,294	0,797	2,376	0,673	2,447
24,0	1,881	2,077	1,635	2,201	1,413	2,319	1,214	2,430	1,037	2,530	0,880	2,621	0,743	2,700
26,0	2,062	2,276	1,793	2,413	1,550	2,542	1,331	2,663	1,137	2,773	0,965	2,872	0,815	2,958
28,0	2,247	2,481	1,954	2,629	1,689	2,770	1,451	2,901	1,240	3,021	1,053	3,129	0,889	3,223
30,0	2,438	2,690	2,120	2,851	1,833	3,004	1,575	3,146	1,345	3,276	1,142	3,393	0,965	3,494
32,0	2,633	2,906	2,291	3,079	1,980	3,244	1,702	3,397	1,454	3,538	1,235	3,663	1,043	3,773
34,0	2,834	3,127	2,466	3,314	2,132	3,491	1,832	3,656	1,565	3,806	1,330	3,941	1,123	4,059
36,0	3,041	3,355	2,646	3,555	2,288	3,744	1,967	3,921	1,680	4,082	1,427	4,227	1,206	4,353
38,0	3,253	3,589	2,831	3,803	2,449	4,005	2,105	4,194	1,799	4,366	1,528	4,520	1,291	4,655
40,0	3,473	3,831	3,023	4,058	2,615	4,274	2,248	4,475	1,921	4,659	1,632	4,823	1,379	4,966
45,0	4,052	4,468	3,528	4,733	3,053	4,984	2,626	5,217	2,244	5,430	1,907	5,621	1,612	5,787
50,0	4,682	5,162	4,079	5,467	3,531	5,755	3,038	6,023	2,598	6,268	2,208	6,487	1,866	6,679

TABLEAU ANNEXE C
DIMINUTION DU RISQUE D'INFECTION CORRESPONDANT À DES POURCENTAGES DIFFÉRENTS DE SUJETS DÉJÀ INFECTÉS À UN MÊME ÂGE
LORS DE DEUX ENQUÊTES DIFFÉRENTES ^a

		Pourcentage de sujets déjà infectés lors de la seconde enquête considérée																					
		0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0	9,0	10,0	
Pourcentage de sujets déjà infectés lors de la première enquête considérée	0,4	69																					
	0,6	110	41																				
	0,8	139	70	29																			
	1,0	161	92	51	22																		
	1,5	202	133	92	63	41																	
	2,0	231	162	121	92	70	29																
	2,5	254	184	144	115	92	52	23															
	3,0	272	203	162	133	111	70	41	18														
	3,5	288	218	178	149	127	86	57	34	16													
	4,0	302	232	191	163	140	99	70	48	29	14												
	4,5	314	244	203	175	152	111	82	60	41	26												
	5,0	324	255	214	185	163	122	93	71	52	36												
	5,5	334	265	224	195	173	132	103	80	62	46												
	6,0	343	274	233	204	182	141	112	89	71	55	42											
	6,5	351	282	241	212	190	149	120	98	79	63												
	7,0	359	290	249	220	198	157	128	105	87	71												
	7,5	366	297	256	227	205	164	135	112	94	78												
	8,0	373	304	263	234	212	171	142	119	101	85												
	9,0	385	316	275	246	224	183	154	132	113	97												
	10,0	396	327	286	257	235	194	165	143	124	108												
11,0	406	337	296	267	245	204	175	153	134	119													
12,0	416	346	306	277	254	214	184	162	143	128													
13,0	424	355	314	285	263	222	193	170	152	136													
14,0	432	363	322	293	271	230	201	178	160	144													
15,0	440	370	330	301	278	238	208	186	167	152													
16,0	447	377	337	308	285	245	216	193	174	159													
17,0	453	384	343	314	292	251	222	200	181	165													
18,0	460	390	350	321	298	257	228	206	187	172													
19,0	466	396	356	327	304	269	234	212	193	183													
20,0	471	402	361	332	310	269	240	218	199	187													
22,0	482	413	372	343	321	280	251	228	210	194													
24,0	492	423	382	353	331	290	261	238	220	204													
26,0	501	432	391	362	340	299	270	248	229	213													
28,0	510	441	400	371	349	308	279	256	238	222													
30,0	518	449	408	379	357	316	287	265	246	230													
32,0	526	457	416	387	365	324	295	272	254	238													
34,0	534	464	423	395	372	331	302	280	261	246													
36,0	541	471	431	402	379	339	310	287	268	253													
38,0	548	478	437	409	386	345	316	294	275	260													
40,0	554	485	444	415	393	352	323	300	282	266													
45,0	570	501	460	431	409	368	339	316	298	282													
50,0	585	515	475	446	423	383	354	331	312	297													
55,0	599	529	489	460	438	397	368	345	327	311													
60,0	613	543	503	474	451	410	381	359	340	325													

^a Diviser le chiffre d'entrée dans le présent tableau par l'intervalle en années entre les deux enquêtes pour obtenir le pourcentage annuel approximatif de diminution du risque d'infection à utiliser pour lire le tableau annexe B.

TABLEAU ANNEXE C (suite)
 DIMINUTION DU RISQUE D'INFECTION CORRESPONDANT À DES POURCENTAGES DIFFÉRENTS DE SUJETS DÉJÀ INFECTÉS À UN MÊME
 ÂGE LORS DE DEUX ENQUÊTES DIFFÉRENTES ^a

		Pourcentage de sujets déjà infectés lors de la seconde enquête considérée																					
		11,0	12,0	13,0	14,0	15,0	16,0	17,0	18,0	19,0	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	45	50
12,0	9																						
13,0	18		9																				
14,0	26		17	8																			
15,0	33		24	15	7																		
16,0	40		31	22	14	7																	
17,0	47		38	29	21	14	7																
18,0	53		44	35	27	20	13	6															
19,0	59		50	41	33	26	19	12	6														
20,0	65		56	47	39	32	25	18	12	6													
22,0	76		66	58	50	42	35	29	22	16	11												
24,0	86		76	68	60	52	45	39	32	26	21	10											
26,0	95		86	77	69	62	55	48	42	36	30	19	9										
28,0	104		94	86	78	70	63	57	50	44	39	28	18	9									
30,0	112		103	94	86	79	72	65	59	53	47	36	26	17	8								
32,0	120		110	102	94	86	79	73	66	60	55	44	34	25	16	8							
34,0	127		118	109	101	94	87	80	74	68	62	51	41	32	23	15	7						
36,0	134		125	116	108	101	94	87	81	75	69	59	49	39	31	22	15	7					
38,0	141		132	123	115	108	101	94	88	82	76	65	55	46	38	29	21	14	7				
40,0	148		139	130	122	115	107	101	95	89	83	72	62	53	44	36	28	21	14	7			
45,0	164		154	146	138	130	123	117	110	104	99	88	78	69	60	52	44	36	29	22	16		
50,0	178		169	160	153	145	138	131	125	119	113	103	93	83	75	66	59	51	44	37	31	15	
55,0	192		183	175	167	159	152	146	139	133	127	117	107	98	89	81	73	65	58	51	45	29	14
60,0	206		197	188	180	173	166	159	153	147	141	131	121	111	103	94	87	79	72	65	58	43	28
Pourcentage de sujets déjà infectés lors de la première enquête considérée																							

^a Diviser le chiffre d'entrée dans le présent tableau par l'intervalle en années entre les deux enquêtes pour obtenir le pourcentage annuel approximatif de diminution du risque d'infection à utiliser pour lire le tableau annexe B.

Transliteration from Cyrillic characters

The "International System for the Transliteration of Cyrillic Characters", set out in Recommendation ISO/R9-1954 (E) of the International Organization for Standardization, is normally used in the *Bulletin of the World Health Organization* for personal names, titles of publications, etc. However, papers accepted for publication may contain names transliterated differently, and if the original Cyrillic spelling is not recognizable inconsistencies may occur.

For convenience the transliteration from Russian according to ISO/R9 is given below:

Cyrillic character Caractère Cyrillique	Transliteration from Russian Translittération du russe	Examples and remarks Exemples et observations	Cyrillic character Caractère Cyrillique	Transliteration from Russian Translittération du russe	Examples and remarks Exemples et observations
А, а	a	Адрес = Adres	У, у	u	Утро = Utro
Б, б	b	Баба = Baba	Ф, ф	f	Физика = Fizika
В, в	v	Вы = Vy	Х, х	h	Химический = Himičeskij
Г, г	g	Глава = Glava	Ц, ц	c	Центральный = Central'nyj
		Голова = Golova	Ч, ч	č	Часы = Časy
Д, д	d	Да = Da	Ш, ш	š	Школа = Škola
Е, е (ё) ¹	e (ë)	Ещё = Eščë	Щ, щ	šč	Щека = Ščeka
Ж, ж	ž	Журнал = Žurnal	(medial, médial)	'or' 'ou'	In modern Russian, where ' sometimes replaces medial ъ, transliteration is still ". En russe moderne, où le ' remplace quelquefois le ъ médial, la translittération reste ".
З, з	z	Звезда = Zvezda			
И, и	i	Или = Ili	(final)	(Not trans- literated. Non trans- littéré.)	
Й, й	j	-ый, -ий, -ой = -yj, -ij, -oj			
К, к	k	Как = Kak			
Л, л	l	Любить = Ljubit'	Ы, ы	y	Был = Byl
М, м	m	Муж = Muž	Ь, ь	'or' 'ou'	Маленький = Malen'kij
Н, н	n	Нижний = Nižnij	Э, э	ë	Это = Èto
О, о	o	Общество = Obščestvo	Ю, ю	ju	Южный = Južnyj
П, п	p	Первый = Pervyj	Я, я	ja	Яйцо = Jajco
Р, р	r	Рыба = Ryba			
С, с	s	Сестра = Sestra			
Т, т	t	Товарищ = Tovarišč			

¹ Cyrillic ё to be transliterated by é only when the diacritical appears in the original. Le ё cyrillique ne doit être translittéré par é que lorsque la diacritique apparaît dans l'original.

Translittération des Caractères cyrilliques

Le «Système international pour la translittération des caractères cyrilliques» présenté dans la Recommandation ISO/R9-1954 (F) de l'Organisation internationale de Normalisation est généralement utilisé dans le *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé* pour les noms de personnes, les titres de publications, etc. Cependant des articles acceptés pour publication peuvent contenir des noms translittérés différemment et si l'orthographe cyrillique originale n'est pas reconnaissable un manque d'uniformité peut s'ensuivre.

A toutes fins utiles, la translittération du russe selon la recommandation ISO/R9 est indiquée ci-après: