



WORLD HEALTH ORGANIZATION
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

DISTR. : GENERAL(E)

51406
WHO/TB/94.178
ORIGINAL: ANGLAIS

E: 49988

PRINCIPES DIRECTEURS POUR LA SURVEILLANCE DE LA
PHARMACORESISTANCE DANS LA TUBERCULOSE

Programme de la tuberculose, Organisation mondiale de la Santé, Genève

et

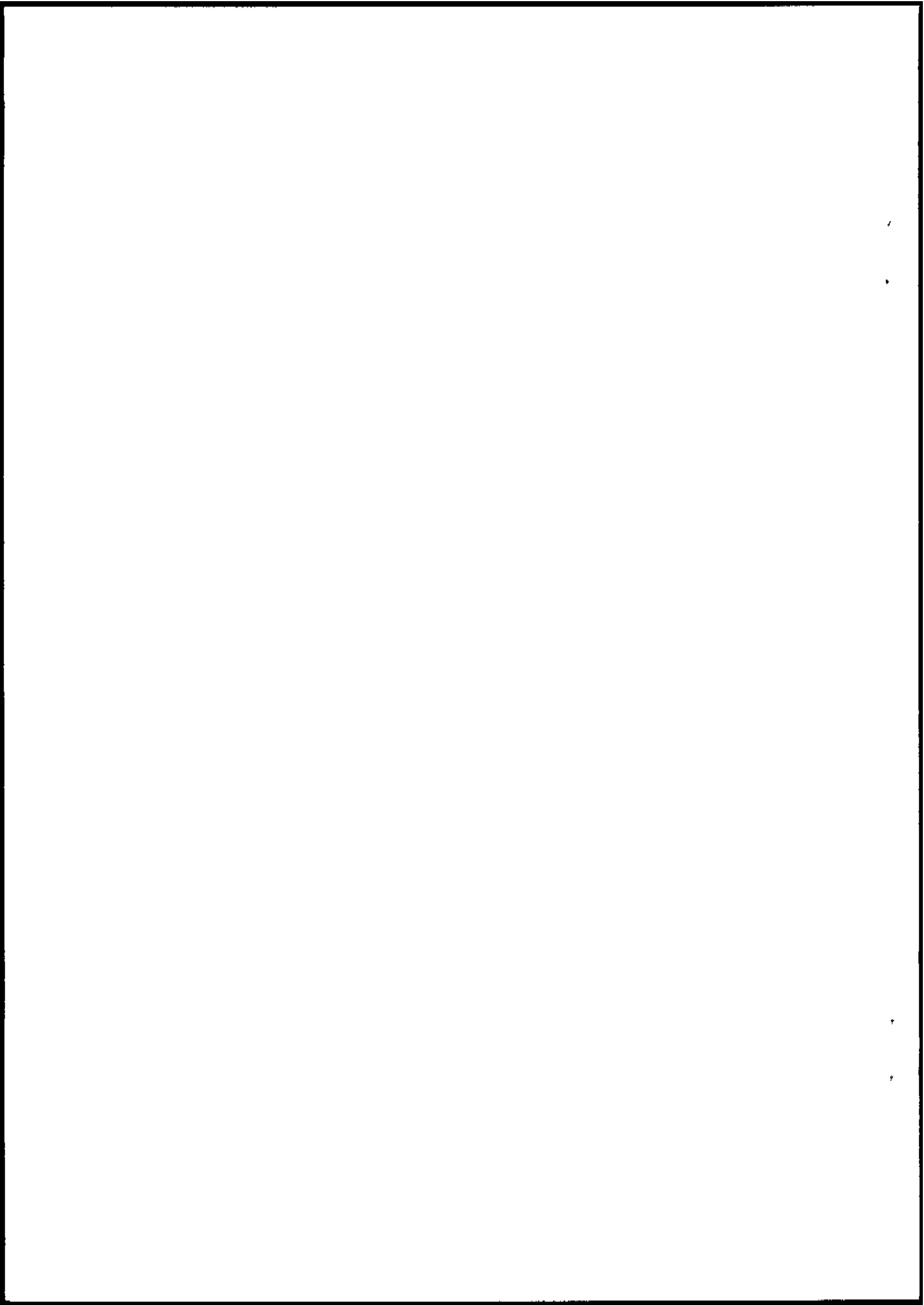
Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires

This document is not a formal publication of the World Health Organization (WHO), and all rights are reserved by the Organization. The document may, however, be freely reviewed, abstracted, reproduced and translated, in part or in whole, but not for sale nor for use in conjunction with commercial purposes.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, il ne saurait cependant l'être pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.



RESUME

Le but de ces principes directeurs est avant tout d'aider les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose à élaborer leurs propres politiques de surveillance de la pharmacorésistance. Les objectifs de l'enquête proposée sont les suivants :

1. Déterminer la prévalence de la pharmacorésistance initiale et acquise dans la zone de l'enquête pour obtenir, à partir des niveaux de la pharmacorésistance, un indicateur de performance des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et voir si les traitements recommandés sont adéquats.

2. Poser les bases d'une surveillance systématique de la pharmacorésistance à l'aide de procédures reposant sur des principes directeurs bien définis afin d'observer les tendances de la pharmacorésistance dans la zone de l'enquête.

Ces objectifs ne pourront être atteints sans un contrôle de la qualité, le troisième objectif est donc le suivant :

- 3) Promouvoir, en collaboration avec des laboratoires supranationaux de référence, le contrôle externe et interne de la qualité des épreuves d'analyse de la sensibilité.

L'enquête devra être exécutée au niveau national car c'est à ce niveau seulement que pourront être prises d'éventuelles décisions sur les traitements recommandés et les modifications à apporter au programme et que sera assurée la surveillance systématique de la pharmacorésistance. Le Directeur du programme national de lutte contre la tuberculose désignera pour l'enquête un coordonnateur national chargé de faire la liaison entre les services de laboratoire et les responsables du programme national.

Un système de contrôle interne et externe de la qualité des épreuves de sensibilité devra impérativement être établi, avant le début de l'enquête en collaboration avec un laboratoire de supranational référence. Les méthodes utilisées pour le contrôle de la qualité, qui ne sont pas décrites ici, devront être mises au point. Pour garantir la représentativité des résultats et éviter de sérieux problèmes opérationnels, l'enquête reposera sur un échantillonnage des centres de diagnostic.

Les malades inclus dans l'enquête, devront avoir été récemment enregistrés et donné au moins un échantillon de crachat positif à l'examen microscopique. Avant le début du traitement, deux autres échantillons sont recueillis dans les centres de diagnostic et envoyés au laboratoire central où sont préparées des cultures et exécutées des épreuves d'identification et de sensibilité. Les centres de diagnostic doivent aussi recueillir des informations pour pouvoir faire la distinction entre les cas nouveaux, les rechutes et d'autres cas préalablement traités.

INTRODUCTION

D'après de nombreuses données anecdotiques mais dont peu ont été publiées, la pharmacorésistance oppose un obstacle de plus en plus important à l'efficacité des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Les informations disponibles donnent à penser qu'elle peut être élevée, en particulier en Asie et dans certaines parties d'Afrique (1-6). Le but de ces principes directeurs est d'aider les programmes nationaux de lutte à élaborer leurs propres politiques de surveillance de la pharmacorésistance. Leurs auteurs souhaitent qu'ils deviennent un instrument classique pouvant aider la plupart des programmes bien établis à mesurer indirectement leur efficacité. Les données uniformes qui seront ainsi obtenues dans différents pays seront directement comparables.

Le recours à des tests de pharmacorésistance pour contrôler et orienter les programmes de traitement de la tuberculose a été préconisé il y a longtemps, dès 1969 (7). Afin de résoudre les difficultés pratiques que pose la collecte de données comparables, l'OMS a proposé de confier l'exécution d'un programme mondial de surveillance à ses centres collaborateurs pour la bactériologie de la tuberculose, appelés de ce fait à faire fonction de laboratoires supranationaux de référence (8). Ce programme devait reposer sur des échantillons aléatoires de malades enregistrés auprès des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, la taille des échantillons étant pondérée en fonction du nombre des cas notifiés. Les laboratoires de référence devaient exécuter des épreuves de sensibilité à l'aide d'une technique préalablement agréée. Une enquête régionale a d'abord été conduite dans 10 pays d'Amérique latine (9). D'autres pays d'Asie et d'Afrique ont entrepris des enquêtes nationales conformément au protocole établi, mais les enquêtes multicentriques régionales prévues n'ont pas été menées à bien. Entre-temps, plusieurs pays, dont la Tanzanie (10) et l'Afrique du Sud (11) avaient créé des programmes nationaux de surveillance systématique.

Ainsi, il est nécessaire de surveiller la pharmacorésistance au niveau national afin de recueillir des données qui soient uniformes et comparables dans et entre les pays. Les trois règles à respecter à cet égard sont les suivantes :

1. Relever l'anamnèse du malade en faisant toujours la distinction entre le premier épisode et les épisodes ultérieurs de tuberculose (le but étant de faire la distinction entre une pharmacorésistance primaire et acquise. Voir les définitions données plus loin).
2. Les épreuves utilisées en laboratoire pour tester la résistance ne seront pas nécessairement les mêmes partout mais devront être internationalement acceptées.
3. L'échantillon de malades sera représentatif de la zone de l'enquête et sa taille sera calculée avec soin pour permettre des analyses de tendances (par pays/région).

FONDEMENTS

Causes de la pharmacorésistance

La pharmacorésistance peut avoir diverses causes: protocoles thérapeutiques inadéquats, des incomplet, approvisionnement insuffisant en médicaments, de qualité douteuse, non observance des traitements prescrits et mauvaise utilisation des médicaments antituberculeux dans le secteur privé.

Cela étant, l'apparition d'une pharmacorésistance tient avant tout aux erreurs faites par les personnels de santé qui négligent en particulier de tenir compte d'un niveau élevé de résistance primaire lorsqu'ils prescrivent un traitement. Une forte résistance à la rifampicine exige par exemple que l'on modifie les programmes de lutte, les protocoles thérapeutiques recommandés par l'OMS et l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires risquant de ne pas être suffisants pour garantir des taux de guérison élevés. On ne sait pas non plus quel peut être l'impact de l'épidémie d'infection à VIH sur la résistance aux médicaments antituberculeux et il faut donc l'évaluer. Toutefois, comme on a pu le constater dans certains pays industrialisés, et parce que le risque d'apparition rapide de cas de tuberculose évolutive est extraordinairement élevé chez les sujets co-infectés, l'infection par le VIH peut "télescoper" une épidémie de tuberculose pharmacorésistante, lui permettant de se manifester en l'espace de quelques mois plutôt que années.

Surveillance au niveau national

Ce qui a été fait en Amérique latine suggère que la pharmacorésistance devrait être mesurée à l'aide d'enquêtes par échantillonnage conduites dans des zones bien délimitées où le niveau de la résistance n'est pas connu, où est appliqué un système uniforme de lutte contre la tuberculose et où existent les infrastructures requises pour le transport des échantillons. Des taux d'échecs importants, de plus de 5 %, peuvent être révélateurs d'un traitement de routine inadéquat et de niveaux élevés de résistance initiale exigeant une enquête d'urgence. Si le pays est trop grand pour que puisse être envisagée une étude sur tout le territoire, l'enquête sera conduite au niveau régional de manière à fournir des données qui soient représentatives pour l'ensemble du pays. Un laboratoire central sera chargé de la surveillance d'une population de quelque 25 à 50 millions d'habitants. Une fois que l'enquête proposée aura montré comment peut être appréciée l'étendue de la pharmacorésistance au niveau d'un Etat ou d'une province sur la base de procédures établies localement, des enquêtes analogues pourront être exécutées dans d'autres zones avec les modifications voulues.

Comme les décisions sur les protocoles thérapeutiques et l'administration des programmes de lutte ne peuvent être prises qu'à l'échelon national, c'est à ce niveau que sera essentiellement surveillée la résistance. La pratique a montré qu'il était quasiment impossible de conduire des enquêtes régionales ou mondiales dans des régions régies par des administrations multiples et appliquant différents systèmes de lutte contre la tuberculose. De plus, les données issues de ces enquêtes ne présentent qu'un intérêt limité pour les programmes nationaux. Les résultats d'enquêtes faites dans différentes régions sont comparables, même lorsque tous les détails organisationnels et techniques n'ont pas été strictement uniformisés. Un tel degré d'uniformisation n'est pas essentiel pour évaluer l'efficacité des programmes ou apporter des modifications aux traitements de routine. Si les procédures établies étaient trop profondément remaniées, il pourrait en effet être difficile d'apprécier les tendances à long terme. Cela étant, il est clair que l'échantillonnage des souches et les épreuves de sensibilité aux médicaments devront être faits selon des normes agréées.

Des estimations régionales ou mondiales de la pharmacorésistance, qui exigeraient la standardisation de toutes les méthodes et une étude multicentrique coordonnée, ne constituent pas des objectifs immédiats du type d'enquête proposé ici. Comme les données issues d'enquêtes différentes seront comparables, on peut espérer que l'analyse combinée des résultats de plusieurs enquêtes permettra d'établir ultérieurement des estimations régionales ou mondiales.

DEFINITIONS DE LA RESISTANCE

Résistance initiale

L'enquête proposée permettra de déterminer le niveau de la résistance initiale et de la résistance acquise. La résistance initiale, c'est-à-dire celle qui est observée chez les malades nouvellement enregistrés n'ayant pas bénéficié ou dit avoir bénéficié d'un traitement antituberculeux préalable, permet de déterminer l'étendue du problème de pharmacorésistance auquel se heurteront les services locaux de traitement. Cette définition englobe les cas de résistance primaire ainsi que ceux de résistance acquise non dévoilée. Le niveau de la résistance initiale ne pourra guère être modifié par des ajustements au programme de lutte puisqu'il est le résultat d'infections antérieures, survenues notamment à une époque où la proportion de malades déjà traités parmi les cas nouvellement enregistrés était faible. Toutefois, chez les sujets infectés par le VIH, la tuberculose peut être due aussi bien à la réactivation d'une infection latente qu'à l'apparition d'infections récemment acquises en progression rapide. Ainsi, le niveau de la résistance initiale chez les tuberculeux présentant une infection par le VIH est révélateur de l'efficacité du programme de lutte dans le présent ainsi que dans le passé.

Résistance primaire

Le terme de résistance primaire ne devrait être utilisé que pour les souches provenant de malades dont on est certain qu'ils n'ont jamais pris de médicaments antituberculeux. En l'absence de documentation complète et de fiches d'identification des malades, la classification des cas de résistance en primaire ou acquise dépend essentiellement des antécédents donnés par les malades. Ceux qui sont nouvellement enregistrés peuvent, soit ne pas se rappeler avoir déjà été traités, soit refuser de dire s'ils l'ont été, soit ne pas être correctement interrogés sur leurs antécédents de traitement. On préférera la définition plus souple de "résistance initiale" pour tous les malades qui ne présentent apparemment pas de résistance acquise et dont les antécédents ne sont pas connus.

Résistance acquise

Le niveau de la résistance acquise, c'est-à-dire celle qui est observée chez les malades dont on sait qu'ils ont déjà été traités, est un bon indicateur de l'efficacité d'un programme et fournit une mesure indirecte de la contribution récente de ce programme au problème de la pharmacorésistance. La résistance acquise survient au cours du traitement, généralement parce que celui-ci n'est pas bien observé, qu'il ait mal été prescrit ou que le malade ne prenne pas régulièrement ses médicaments. Les malades ayant déjà été traités sont également classés comme des cas de rechute s'ils ont été déclarés guéris après un traitement antérieur ou comme autres cas devant faire l'objet d'un nouveau traitement. Il s'agit notamment de ceux qui ont interrompu leur traitement pendant un mois ou davantage, de ceux qui sont restés ou sont redevenus positifs au bout de cinq mois de traitement ou ultérieurement au cours du traitement précédent et des excréteurs chroniques de bacilles de la tuberculose.

LABORATOIRES ET CENTRES DE DIAGNOSTIC

Laboratoire supranational de référence

Le laboratoire supranational de référence, qui pourra faire partie du réseau des centres collaborateurs de l'OMS, guidera et conseillera le coordonnateur national au cours de la préparation, de l'exécution et de l'évaluation de l'enquête. Il s'agira en effet de faciliter l'exécution des programmes de surveillance de la résistance en cours dans les pays où sont conduites les enquêtes. Le laboratoire de référence sera situé dans la région, de préférence dans un pays voisin ou dans le même pays si l'enquête est

conduite au niveau d'un état ou d'une province. On pourra cependant faire des exceptions à cette règle si un laboratoire de référence est déjà en relation avec un laboratoire local. Le laboratoire devra être familiarisé avec toutes les méthodes standard de culture et d'épreuves de la sensibilité nécessaires pour l'enquête. Il faudra pouvoir compter sur des techniciens expérimentés de laboratoire qui seront chargés de visiter les laboratoires chargés des cultures dans les zones étudiées et de reformer au besoin leur personnel. Tous les laboratoires de référence devront accepter les procédures décrites ici pour la surveillance de la résistance. Elles garantiront en effet l'uniformité des épreuves de sensibilité grâce à un système d'assurance de la qualité, contrôle des compétences compris, qui devra être défini avant que l'un des laboratoires n'assume la responsabilité de superviser un laboratoire central de diagnostic de la tuberculose. Ce détail revêt son importance dans les cas où le laboratoire de référence assume également les fonctions de laboratoire central de diagnostic de la tuberculose pour le pays ou l'état/province dans lequel il est situé.

Laboratoire national central

Le laboratoire national central, qui peut être un établissement national de référence, met les échantillons de crachats en culture et procède aux épreuves d'identification et de sensibilité. S'il existe un laboratoire périphérique de culture, des souches pourront être envoyées au laboratoire central à la place des échantillons. Les épreuves seront faites soit en fonction des principes en vigueur, soit, après accord avec un laboratoire supranational de référence, en fonction des procédures établies à l'échelle nationale. Les résultats des épreuves de sensibilité effectuées par les laboratoires centraux seront validés au moyen de programmes extérieurs de contrôle de la qualité organisés par le laboratoire supranational de référence. Les méthodes de contrôle de la qualité, qui ne sont pas décrites ici, devront être mises au point par les laboratoires de référence selon des normes internationalement acceptées.

Centre de diagnostic

Les centres de diagnostic comprennent tous les établissements où sont posés les diagnostics et enregistrés les malades. Dans les programmes de lutte disposant de ressources limitées, la plupart des centres de diagnostic seront vraisemblablement de petits centres de santé et dispensaires non spécialisés administrés par l'Etat ou des organisations non gouvernementales ou encore des services hospitaliers de consultations externes. Les établissements privés et les omnipraticiens ne sont pas considérés comme faisant partie des centres de diagnostic à moins que leurs activités ne soient définies par un accord conclu avec le programme national de lutte contre la tuberculose et qu'ils ne suivent les principes mis au point au niveau national pour le diagnostic et le traitement.

ORGANISATION ET PLAN DE L'ENQUETE

Zones pouvant convenir à une enquête

Il faudrait que le pays ou encore l'état/province envisagé pour une enquête possède au moins un laboratoire central de culture relié par courrier ou messenger à la majorité des centres de diagnostic de la tuberculose. S'il existe un système de surveillance procédant régulièrement à la collecte de données et à des estimations des niveaux de la pharmacorésistance, il ne devra pas être révisé à moins que l'adoption des principes directeurs ne rende les résultats représentatifs et comparables. Il est vraisemblable que si le programme de lutte contre la tuberculose dispose de ressources limitées, et que ses services débordés fonctionnent plus ou moins bien, le niveau de la

pharmacorésistance sera élevé. Peut-être une telle constatation pourrait-elle inciter à améliorer le programme ? Dans ces conditions, les enquêtes seront de préférence exécutées dans des régions fortement peuplées, où la prévalence de la tuberculose est élevée et où l'enregistre des taux élevés de non-observance des traitements, d'échecs et de retraitements ou encore dans des régions pour lesquelles on ne possède aucune indication sur les résultats des programmes en cours. Les enquêtes faites dans de telles régions donneront certainement des résultats plus significatifs que celles qui concerneraient des programmes restreints dotés des ressources satisfaisantes mais des données représentatives et comparables devront être recueillies pour tous les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose.

Coordonnateur national

Le directeur du programme national de lutte contre la tuberculose désignera un coordonnateur national, par exemple le directeur du laboratoire central où sont mis en culture les échantillons de crachats, ou encore une personne désignée par ce directeur, ou enfin un administrateur travaillant dans le service central du programme de lutte. Le coordonnateur sera chargé de faire la liaison entre les services de laboratoire et le programme national. Pour bien administrer l'enquête, il aura besoin de l'appui énergique de l'administration des services de santé. Tout au long de la phase de collecte des données, le coordonnateur national, secondé au besoin par des agents sur le terrain, supervisera étroitement tous les centres de diagnostic pour s'assurer de leur coopération et recenser et corriger rapidement les problèmes opérationnels qui pourraient survenir. Il restera également en contact étroit avec le laboratoire de référence pour prévenir ou corriger aussi rapidement que possible d'éventuelles difficultés techniques au sujet des méthodes de laboratoire qu'il aura été convenu d'utiliser. Le coordonnateur recueillera et préparera à des fins d'examen des questionnaires remis aux malades et des formulaires de laboratoire.

Phase préparatoire

Au cours de la phase préparatoire de l'enquête, le coordonnateur national, le programme national de lutte contre la tuberculose, le laboratoire central et le laboratoire supranational de référence resteront en contact étroit pour évaluer ensemble les indicateurs de l'efficacité du programme de lutte contre la tuberculose, les données épidémiologiques les plus récentes, les infrastructures disponibles et les techniques de laboratoire utilisées. Ils devront en particulier examiner la préparation et la lecture des frottis, les procédures de décontamination des échantillons de crachats, la préparation et le stockage des milieux de culture, les épreuves de sensibilité et les normes minimales de qualité requises pour les oeufs, les produits chimiques et les médicaments. La nature et l'étendue de l'appui technique fourni par les laboratoires de référence dépendront des résultats de ces contrôles. Selon les circonstances locales, il pourra être utile d'organiser un essai pilote initial d'une durée limitée portant sur un nombre restreint de centres représentatifs de diagnostic pour tester les moyens logistiques et, au besoin, fournir une aide supplémentaire.

Contrôle de la qualité

Avant le début de l'enquête, il est essentiel de mettre en place, en coopération avec un laboratoire supranational de référence, un système de contrôle interne et externe de la qualité des techniques de laboratoire. Le laboratoire de référence devra notamment soumettre à de nouvelles épreuves, avec la même méthode ou une méthode standard, un échantillon de souches ou toutes les souches, au début de l'enquête, de temps à autre ou tout au long de l'enquête.

Analyse des données

L'analyse finale des données incombera au coordonnateur national qui travaillera en coopération avec le laboratoire de référence en tenant compte des objectifs de l'enquête définis ici. Si le coordonnateur et le laboratoire de référence ont besoin d'une aide extérieure pour préparer l'enquête,

analyser les données et assurer des services consultatifs supplémentaires, ils devront demander cette aide suffisamment tôt. C'est le coordonnateur national qui publiera le premier les résultats de l'enquête. Les procédures suivies pour l'échantillonnage et les épreuves de sensibilité, y compris les méthodes d'assurance de la qualité, devront être clairement présentées de sorte que les résultats obtenus puissent être comparés à ceux de plusieurs autres enquêtes faites avec les mêmes méthodes. Les droits d'auteur seront répartis entre les collaborateurs du laboratoire central sur la tuberculose, du centre supranational de référence et du programme national de lutte en fonction de leurs contributions respectives. Les principes directeurs devront être cités dans toutes les publications qui seraient consacrées à des enquêtes sur la résistance faites sur la base de ces principes. Toute autre participation financière ou technique devra également être mentionnée.

ECHANTILLONNAGE

Echantillonnage à 100 %

En théorie, un échantillon à 100 % devrait permettre d'éviter tous les problèmes liés à la sélection d'un groupe représentatif de tous les malades.

Toutefois, cette technique présente souvent de sérieuses difficultés opérationnelles et coûte cher. Il est difficile de vérifier si le groupe des malades étudiés est véritablement complet et de toutes façons, un groupe complet serait vraisemblablement impossible à constituer dans la plupart des pays. Les problèmes d'ordre logistique que ne manquerait pas de poser la participation de tous les centres de diagnostic pourraient être résolus si l'enrôlement des malades était fait par étapes. Sinon, les malades provenant de deux zones seulement pourraient être enrôlés. L'une d'entre elles aurait en principe le niveau le plus élevé de résistance et l'autre le plus faible, l'idée étant d'obtenir un éventail complet pour chaque pays. En l'absence de données fiables, il risque cependant d'être difficile de déterminer les zones où les conditions sont les meilleures et celles où elles sont les pires. Enfin, cette approche ne fournirait pas non plus d'estimations pour l'ensemble du pays.

Echantillonnage représentatif

Pour sélectionner un groupe représentatif de malades nouvellement enregistrés, il faudra procéder à un tirage au sort. La constitution d'un échantillon aléatoire simple de malades individuels soulèvera des difficultés pratiques dans les centres de diagnostic, essentiellement parce que cela troublera la routine à laquelle sont soumis la plupart des malades, et que la participation de ces derniers et du personnel sera donc faible et la qualité des données mauvaise. Inclure tous les centres de diagnostic poserait aussi de sérieux problèmes d'ordre logistique et coûterait cher. Le tirage au sort pourra donc être fait au niveau des centres de diagnostic ou peut-être des circonscriptions sanitaires. De cette façon, les activités de routine seraient légèrement modifiées pour certains centres de diagnostic, mais elles resteraient identiques pour tous les sujets à frottis positifs nouvellement enregistrés dans un centre particulier.

Echantillonnage de la résistance acquise

La proportion des cas de résistance acquise ne représentant généralement qu'une petite fraction du total, les intervalles de confiance entourant les niveaux estimatifs de la résistance risquent d'être si importants que toute estimation de ces niveaux sera pratiquement inutilisable. Les données concernant les cas en retraitement devraient donc être recueillies sur une période plus longue de manière à accroître leur proportion du total. Sinon, un échantillonnage représentatif pourrait être appliqué aux cas nouveaux et un échantillonnage à 100 % aux cas soumis à un nouveau traitement.

Surveillance des tendances

Certains programmes nationaux pourront considérer que l'objectif premier de la surveillance de la résistance est de suivre les tendances plutôt que de déterminer si les niveaux de résistance sont acceptables ou non. Pour cela, il est nécessaire d'estimer correctement la taille de l'échantillon.

La technique d'échantillonnage est fixée par le coordonnateur national et l'échantillonnage est contrôlé par le laboratoire de référence. Des consultants extérieurs pourront au besoin être appelés à donner des avis supplémentaires. Les malades des deux sexes devront être représentés. Si la région considérée est multiraciale ou abrite des minorités importantes d'immigrants ou de résidents transitoires, il faudra noter l'ethnie et le pays d'origine des malades. Il ne sera pas nécessaire de soumettre les malades inclus dans l'étude à des épreuves de dépistage du VIH, mais il faudra noter les résultats de telles épreuves s'ils sont connus. Trois techniques d'échantillonnage sont présentées à l'annexe I.

ENROLEMENT DES MALADES

Critères de sélection

On inclura dans l'enquête les malades nouvellement enregistrés et trouvés positifs au moins une fois pendant la période d'enrôlement. Les enfants de moins de 15 ans répondant à ces critères seront également systématiquement inclus dans l'enquête. Aux fins de la présente enquête, un frottis positif contient au moins cinq bacilles acido-résistants pour 100 champs. Il n'y a pas de critères particuliers d'exclusion.

Dans certains cas, on pourra décider de classer les malades de la tuberculose en fonction de leur séropositivité pour le VIH afin d'obtenir des indications distinctes sur la pharmacorésistance parmi les sujets infectés par le VIH et les sujets non infectés. Il faudra donc mettre au point une méthode non corrélée de dépistage du VIH, c'est-à-dire une méthode qui ne permette pas de dévoiler l'identité d'un malade. On supprimera donc toute donnée d'identification permettant de rapporter la séropositivité du malade à tout autre relevé. Si l'on décide de soumettre le malade de la tuberculose à des épreuves de dépistage du VIH, il faudra préparer un protocole extrêmement détaillé décrivant comment sera assurée la non-corrélation des épreuves.

Enregistrement et recueil des crachats

En plus de l'échantillon initial, les centres de diagnostic sélectionnés devront envoyer au laboratoire central deux autres échantillons de crachats, c'est-à-dire deux échantillons prélevés sur le moment ou un échantillon du moment et un échantillon de la nuit pour tous les malades susceptibles d'être inclus dans l'enquête. Comme tout traitement, quelle que soit sa durée, réduit les chances d'obtenir une culture positive, les échantillons seront recueillis avant le début du traitement. Les centres devront également remplir un formulaire fournissant des indications sur les antécédents du malade. On devrait ainsi pouvoir faire la distinction entre les cas de résistance

initiale et de résistance acquise. Un modèle de formulaire est joint aux présents principes directeurs (voir l'annexe 2). Tout devra être mis en oeuvre pour réduire au minimum les risques de classer à tort comme cas nouveau un malade déjà traité. On pourra prévoir au besoin des interviews répétées et un examen approfondi des relevés cliniques ou de laboratoire. Chacun des malades qui se présentent au centre de diagnostic se verra attribuer un numéro d'ordre qui sera porté sur les formulaires d'enrôlement. Ce numéro permettra d'identifier le centre de diagnostic lorsqu'une couche résistante sera détectée et que le protocole thérapeutique devra être modifié.

Transport des échantillons de crachats

Les échantillons seront toujours traités avec soin. Ils seront recueillis dans des récipients pouvant être fermés hermétiquement, surtout s'ils doivent être envoyés par la poste. Les récipients devront être rigides pour ne pas risquer d'être écrasés et seront emballés dans un matériau susceptible d'absorber toute fuite éventuelle. Par ailleurs, il est souhaitable que toutes les manipulations soient faites dans une enceinte de sécurité biologique. Des précautions particulières s'imposent lorsque l'on ouvre, l'on ferme ou l'on secoue les flacons et lorsque le matériel est centrifugé car ces opérations risquent d'entraîner la production d'aérosols infectieux. Le transport des cultures tuberculeuses présente des risques particuliers en cas d'accident ou si le récipient est endommagé (voir l'annexe 3).

Les échantillons de crachat ne seront pas soumis à un nouvel examen microscopique mais sont directement envoyés au laboratoire central. Avant le transport, ils seront conservés dans un endroit frais, de préférence dans un réfrigérateur à +4°C. Pour l'homogénéisation des mucosites et des débris organiques et la décontamination lors du transport, on pourra ajouter un volume de bromure de cétylpyridinium à 0,6 % ou de chlorure de cétylpyridinium à 1 % égal à celui du crachat si les échantillons risquent d'être exposés à la température ambiante pendant plus de 48 heures entre le prélèvement et le moment où ils seront examinés au laboratoire de culture. Le numéro attribué au malade dans le registre du centre et une marque d'identification simple pour les deux échantillons successifs provenant du même malade, A et B par exemple, sont notés sur le récipient (pas sur le couvercle). Les deux échantillons et le formulaire d'enrôlement sont immédiatement envoyés au laboratoire central. Une copie du formulaire est conservée dans le dossier du malade au centre de diagnostic. Il conviendra de s'assurer que les procédures suivies pour l'examen des frottis dans les centres de microscopie correspondent à des normes acceptables (12). Le laboratoire central veillera à ce que les centres de diagnostic sélectionnés soient munis en quantités suffisantes de formulaires d'enregistrement et des fournitures nécessaires à la collecte et au transport des échantillons.

Remplacement

Les personnes ayant donné à l'origine un frottis positif mais qui ne sont pas revenues au centre de diagnostic pour le prélèvement de deux autres échantillons et dont on ne peut retrouver la trace au cours de la période d'enrôlement sont enregistrées, puis remplacées par d'autres malades. Les échantillons recueillis au cours de la période d'enrôlement ne sont remplacés que si, une fois au laboratoire central, il s'avère qu'ils ont été abîmés pendant le transport ou que les deux tubes contenant les deux échantillons ont été contaminés. Les échantillons ne sont remplacés dans aucun autre cas, notamment si le malade a été classé à tort comme positif au centre de diagnostic. Lorsqu'un remplacement est nécessaire, on prend des échantillons provenant d'autres cas diagnostiqués dans le centre concerné, immédiatement après la période d'enrôlement.

LABORATOIRE NATIONAL CENTRAL

Cultures

Avant d'être traités au laboratoire central de la tuberculose, les échantillons de crachat seront conservés dans un réfrigérateur à +4°C. L'examen bactériologique sera effectué le plus rapidement possible. Les échantillons sont décontaminés et à nouveau homogénéisés, selon la méthode de Petroff, avec de la soude à 4 % pendant 15 à 30 minutes au maximum, centrifugés à 3000 x pendant 20 minutes, puis le sédiment est neutralisé et lavé.

Le sédiment est inoculé dans deux tubes de milieu de Loewenstein-Jensen et dans tube de milieu à l'oeuf enrichi en pyruvate de sodium (14). Les cultures sont mises à incuber à 37°C pendant neuf semaines jusqu'à ce que l'on observe le développement de colonies. Elles sont d'abord contrôlées au bout de 48 heures, puis chaque semaine, ou au moins les 21^e, 28^e, 42^e et 63^e jours. On étudie la morphologie et la pigmentation de chaque souche isolée et on note la date d'apparition des colonies. En l'absence de colonies au 63^e jour ou en cas de contamination, on jettera les cultures et on le notera sur les formulaires. Les cultures positives sont conservées jusqu'à ce qu'elles soient réexaminées au laboratoire de référence ou exclues. L'idéal serait de les conserver dans un congélateur à -20°C, mais elles peuvent être gardées quelque temps au réfrigérateur à +4°C ou même à la température ambiante.

Identification

L'identification des souches repose sur au moins l'épreuve de production de niacine, l'épreuve de réduction des nitrates et l'épreuve de résistance à l'hydrozide de l'acide thiophène carboxylique (2mg/l) (TCH). Les souches de mycobactéries autres que le bacille tuberculeux ne seront pas examinées aux fins de l'enquête.

Epreuve de sensibilité

Le titrage de la pharmacorésistance reposer de préférence sur la variante économique de la méthode des proportions mais l'on pourra aussi utiliser la concentration absolue et la méthode des proportions (7). La résistance des souches à l'isoniazide, à la streptomycine, à l'éthambutol et à la rifampicine est testée systématiquement lorsque ces médicaments sont utilisés aux fins du programme de lutte contre la tuberculose, prescrits par des médecins ou en général faciles à obtenir. La résistance est exprimée en pourcentage de colonies se développant sur des concentrations critiques des substances considérées, soit 0,2 mg/l pour l'isoniazide, 2 mg/l pour l'éthambutol, 4 mg/l pour la dihydrostreptomycine et 40 mg/l pour la rifampicine. L'interprétation dépendra des critères habituellement appliqués à la résistance, soit 1 % pour tous les médicaments. Les résultats des épreuves sont notés sur les formulaires de laboratoire dont des copies sont recueillies par le coordonnateur national à des fins d'analyse. Un modèle de formulaire d'enregistrement est joint à les principes directeurs (voir l'annexe 4).

EVALUATION

Collecte des données

Pendant la phase d'enrôlement, toutes les données fournies par le laboratoire central devront être mises en tableaux à intervalles périodiques (une semaine sur deux par exemple) sous la supervision du coordonnateur national de l'enquête. Il est important d'informer le personnel et de l'intéresser à ce qu'il fait et de préparer les installations et le matériel avant que ne débute l'enrôlement. Sur la base des tableaux ainsi établis, le coordonnateur national tiendra les responsables du programme national de lutte et du laboratoire de référence informés, tous les deux mois par exemple, des

progrès de l'enquête. Les rapports qu'il soumettra à cette fin contiendront d'autres indications sur le déroulement des opérations sur le terrain, par exemple sur les retards observés dans le transport des échantillons ou sur la qualité de ces derniers. Si les données fournies par le coordonnateur ou ses observations donnent à penser que le déroulement de l'enquête prend un tour inattendu, le laboratoire de référence, le responsable du programme et le coordonnateur devront analyser ensemble la situation et élaborer aussi vite que possible un plan d'action.

Les partenaires devront dans tous les cas se consulter à peu près à la moitié de la période d'enregistrement pour faire le point des progrès accomplis, prendre connaissance des résultats des contrôles externes de la

qualité des techniques de laboratoire, analyser certains résultats préliminaires et assurer la coordination générale de l'enquête.

L'analyse des données devrait donner une idée de l'efficacité du programme et permettre de déterminer si le traitement recommandé est approprié. Les paramètres suivants devront être inclus dans l'analyse finale :

1. Nombre total des centres de diagnostic recensés dans la zone de l'enquête et portés sur la liste servant à sera la sélection aléatoire, nombre de malades à frottis positif enregistrés dans chaque centre chacun des mois correspondants de l'année précédente et nombre total de malades enregistrés, nombre de centres de diagnostic sélectionnés, durée de la période d'enregistrement (dates des premier et dernier jours), portée de l'enquête et nombre total de malades enregistrés par mois dans les centres sélectionnés.
2. Nombre total de malades/souches ayant fait l'objet de cultures et d'épreuves de sensibilité avec distribution par sexe et par âge, nombre total de malades trouvés infectés par une souche résistante avec distribution par sexe et par âge, distribution, dans tous les centres sélectionnés, de tous les malades examinés et des malades infectés par une souche résistante.
3. Nombre et proportion de malades n'ayant pas reçu de traitement antérieur, guéris à l'issue d'un traitement, non guéris ou pour lesquels l'issue du traitement antérieur n'aura pu être déterminée, nombre et proportion de malades de chacune de ces catégories infectés par des souches résistantes, nombre et proportion de malades classés comme présentant une résistance initiale ou acquise.
4. Nombre et proportion de souches résistant à l'un quelconque des quatre médicaments testés, de souches résistant à deux médicaments ou plus à l'exception des souches résistant à l'isoniazide et à la rifampicine, des souches résistant à au moins l'isoniazide et la rifampicine, et ensemble des résultats répartis par résistance initiale et acquise.
5. Pour les services de santé publique, il est important de connaître l'étendue de la transmission des souches pharmacorésistantes. Il est donc plus instructif d'évaluer la prévalence de la pharmacorésistance initiale chez les jeunes que chez les malades plus âgés. Pour ces derniers, les schémas de sensibilité sont davantage le reflet de pratiques plus anciennes. Pour les mêmes raisons, une appréciation des tendances fournit davantage de renseignements que les données recueillies au cours d'une seule et même enquête.

Interprétation des résultats

Les indicateurs clés de l'efficacité du programme sont les proportions de malades présentant une résistance initiale ou acquise. Des niveaux de résistance initiale de, disons, 5 %, à l'un quelconque des médicaments utilisés lors de la phase de traitement intensif n'exigent à priori pas que l'on modifie le schéma thérapeutique. Si l'on détecte en revanche des niveaux plus élevés de résistance initiale, notamment à la rifampicine ou à l'isoniazide, on pourra envisager de renforcer le traitement de routine en ajoutant par exemple un autre médicament. La résistance initiale à la rifampicine, en particulier, augmente les taux d'échec et de rechute. Il est particulièrement important de suivre les résultats des traitements et de prévoir des schémas de retraitement énergiques. Les résultats n'auront guère d'incidence sur le déroulement du programme dans la mesure où la résistance initiale concerne des infections passées. Lorsque cette résistance est élevée, cela peut aussi signifier qu'un pourcentage important de malades ont reçu des traitements antérieurs inadéquats et ont peut-être été classés à tort comme des cas nouveaux.

Des niveaux élevés de résistance acquise à l'un quelconque des médicaments administrés lors de la phase intensive ne devraient pas accroître sensiblement les taux d'échec des retraitements. On pourra en revanche en conclure que l'efficacité du programme laisse à désirer. La proportion des malades déjà traités par rapport à celle de ceux qui se présentent pour un traitement donne une idée de la charge de travail incombant au programme de lutte. Même en l'absence d'études de cohortes, il pourra être nécessaire de prendre des mesures correctives pour améliorer les taux de guérison. Selon la situation locale, l'administration de traitements inadéquats dans le secteur privé ou l'automédication pourront avoir favorisé une forte résistance acquise.

Qu'elle soit initiale ou acquise, une résistance combinée, en particulier à l'isoniazide et la rifampicine, est toujours préoccupante. Les malades auraient dans ce cas besoin d'un traitement individualisé pour avoir une petite chance de guérison. Sinon, ces cas sont pratiquement impossibles à traiter. Comme l'apparition d'une résistance combinée se fait par étapes, celle-ci sera révélatrice de lacunes graves dans l'administration du programme à plusieurs niveaux. Il sera alors urgent de réorganiser le programme en insistant sur la nécessité de suivre et de contrôler rigoureusement les traitements recommandés.

REMERCIEMENTS

Le programme de la tuberculose de l'OMS tient à remercier de leur concours les personnes suivantes : D. Barakamfitye, M. Becx-Bleumink, N. Binkin, P. Chaulet, J. Crofton, H. G. ten Dam, J. Grosset, J. Hombach, Y. P. Hong, I. de Kantor, R. Kuchler, A. Laszlo, N. K. Shah, T. Shima, K. Styblo et A. Yanez.

Les membres suivants du personnel du programme de la tuberculose ont participé à l'établissement de ce protocole : Dr M. Felten, A. Kochi, J. Kumaresan, F. Luelmo, P. Nunn, R. O'Brien, M. Raviglione, S. Spinaci, B. Vareldzis et D. Weil. Les membres suivants du personnel de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires ont également participé à l'établissement de ce protocole : D. A. Enarson et H. L. Rieder.

De précieuses contributions ont également été fournies lors de l'atelier commun OMS/IUATLD sur la surveillance de la pharmacorésistance dans la tuberculose, tenu le 6 octobre 1993 à Paris.

REFERENCES

1. Kochi A., Vareldzis B., Styblo K. Multi-drug resistant tuberculosis and its control. *Res. Microbiol.* 1993; 144: 104-110
2. Kim S. J., Hong Y. P. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Korea. *Tuberc. Lung. Dis.* 1992; 73: 219-224
3. Chandrasekaran S., Jagota P., Chaudhuri K. Initial drug resistance to antituberculosis drugs in urban and rural district tuberculosis programme. *Ind. J. Tub.* 1992; 39: 171-175
4. Frieden D. R., Sterling T., Pablos-Mendez A., et al. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 521-526.
5. Van der Werf T. S. High initial drug resistance in pulmonary tuberculosis in Ghana. *Tubercle* 1989; 70: 249-255
6. Braun M. M., Kilburn J. O., Smithwick R. W., et al. HIV infection and primary resistance to antituberculosis drugs in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 1992; 6: 1327-1330.
7. Canetti G., Fox W., Khomenko A, et al. Progrès des techniques destinées à évaluer la sensibilité des mycobactéries aux médicaments; emploi des épreuves de sensibilité au cours des programmes de lutte antituberculeuse. *Bull. OMS* 1969, 41 : 21-43
8. Organisation mondiale de la Santé. Surveillance de la pharmacorésistance dans la tuberculose: enquête mondiale par sondage aléatoire sur la résistance initiale et acquise. *WHO/TB* 1984; 143: 1-26
9. Laszlo A., Kantor I. N. Surveillance of drug resistance in tuberculosis: a global random sample survey of initial resistance, report of results obtained in Latin America (document provisoire non publié)
10. Chonde T. M. The role of bacteriological services in the National Tuberculosis and Leprosy Programme in Tanzania. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung. Dis.* 1989; 64: 37-39
11. Weyer K., Kleeberg H. H. Primary and acquired drug resistance in adult black patients with tuberculosis in South Africa: results of a continuous drug resistance surveillance programme involvement. *Tuberc. Lung. Dis.* 1992; 73: 106-112
12. Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires. Technical guide for sputum examination for tuberculosis by direct microscopy. *Bull. Int. Union Tuberc.* 1978; Supplement 2
13. Organisation mondiale de la Santé. Mesure des modifications de l'état nutritionnel. Annexe 2 : Aspects statistiques de l'échantillonnage. Genève, 1983
14. Organisation mondiale de la Santé/OPS. Manual of bacteriology of tuberculosis. Washington, 1983,

15. Sécurité dans l'expédition des échantillons et des matériels infectieux. In : Organisation mondiale de la Santé. Manuel de sécurité biologique en laboratoire. Première édition. Genève, 1984 : pp. 61-66
16. Organisation des Nations Unies. Recommandations pour le transport des matières dangereuses. Septième édition révisée. New York, 1989
17. Kent P. T., Kubica G. P. Public health mycobacteriology. A guide for the level III laboratory. Atlanta, 1985
18. Organisation mondiale de la Santé. Enquête sur la couverture vaccinale du PEV. Formation des cadres moyens. WHO/EPI/MLM/91.10. Genève, 1991

ANNEXE 1

TECHNIQUES D'ECHANTILLONNAGE

Sélection aléatoire de centres de diagnostic

Tous les malades à frottis positifs nouvellement enregistrés pendant une période déterminée dans un centre de diagnostic sélectionné sont inclus dans l'enquête. On peut s'attendre à ce que le taux de résistance varie selon le lieu et la fréquence des cas vus au centre de diagnostic. Une période d'enrôlement bien déterminée commençant à la même date et ayant la même durée pour tous les centres sélectionnés devrait permettre d'obtenir un échantillon équilibré représentatif des différents types de centres (dispensaires, hôpitaux, etc.) et de leurs contingents de cas de tuberculose.

On détermine le nombre des centres de diagnostic et le nombre total des malades à inclure dans l'enquête et, en conséquence, la durée d'enrôlement minimum. Les centres inclus dans l'enquête sont sélectionnés au hasard sur une liste de tous les centres de diagnostic de la tuberculose situés dans la zone de l'enquête, comprenant à la fois les grands centres de référence et les postes de santé périphériques.

Pour l'ensemble de l'enquête, il faudra un échantillon d'au moins 600 malades afin de pouvoir détecter des taux de résistance de 3 % avec un intervalle de confiance de 1 à 5 % pour un niveau de confiance de 95 %. La durée de la période d'enrôlement dépendra du nombre moyen de cas diagnostiqués par semaine dans les centres sélectionnés et du nombre de centres inclus dans l'enquête. On pourra utiliser des tableaux statistiques pour l'estimation de la taille de l'échantillon (13).

Si la zone couverte par l'enquête compte 50 millions d'habitants et un centre de diagnostic pour 200 000 habitants, il faudra recenser environ 250 centres. Chacun d'eux sera numéroté à partir de un. En suivant l'ordre des numéros, on établira une liste des centres en donnant leur nom, leur adresse exacte et le nombre approximatif de cas à frottis positifs enregistrés dans chacun d'eux au cours du mois correspondant de l'année précédente. Il est important que tous les centres de diagnostic de la zone de l'enquête figurent sur la liste. Avec un taux de notification d'environ 100 cas nouveaux par an pour 100 000 habitants, quelque 25 000 cas à frottis positifs pourront être inclus dans l'enquête par année. Le nombre moyen de malades enregistrés par centre se situera alors aux alentours de 100 par an ou de deux par semaine. La liste des centres de diagnostic devrait fournir une estimation plus précise du nombre des cas à prévoir. En absence de données pour l'année précédente, l'étude des dossiers récents couvrant une période d'un mois suffira à évaluer le nombre moyen de malades enregistrés par semaine. Un échantillon d'environ 10 % de tous les centres de diagnostic figurant sur la liste sera ensuite choisi au hasard. Normalement, les 25 centres ainsi sélectionnés devraient recueillir des échantillons de crachats pour environ 600 malades représentatifs en l'espace de trois mois. La constitution d'un échantillon suffisamment grand d'environ 10 % de tous les centres de diagnostic devrait permettre de compenser les différences entre les taux de pharmacorésistance selon les centres et d'éviter un biais dû à la sélection. Le choix d'une période d'enrôlement limitée, identique pour tous les centres sélectionnés, permettra de représenter les petits et les grands centres en fonction de leur contingent de cas diagnostiqués.

Le principal avantage de cette technique est la simplicité. Son principal inconvénient est le risque de ne pas inclure dans l'enquête les principaux centres de diagnostic et d'obtenir ainsi des taux de résistance non représentatifs malgré la randomisation. Pour pallier cet inconvénient, on

pourrait procéder à une stratification d'après la taille du centre de diagnostic, les centres les plus importants figurant dans leurs propres strates. La technique de sélection aléatoire étant au fond une technique d'échantillonnage par grappes, elle exige une taille d'échantillon plus grande qu'une randomisation au niveau des malades individuels.

Echantillonnage par grappes en proportion de la population

Pour éviter que les principaux centres de diagnostic risquent de ne pas figurer dans l'échantillon, on pourra utiliser une technique d'échantillonnage pondéré par grappes (18). D'après la liste de tous les centres de diagnostic et le nombre annuel des cas nouvellement enregistrés, on établit une liste cumulative de population. En supposant que l'on sélectionne le nombre minimum recommandé de 30 grappes, le nombre total de malades enregistrés chaque année dans tous les centres sera divisé par 30 pour obtenir l'intervalle de sondage. Un nombre sera choisi au hasard entre un et l'intervalle de sondage. Ce nombre aléatoire détermine le premier centre de diagnostic à sélectionner sur la liste. L'intervalle de sondage est ensuite ajouté chaque fois au nombre aléatoire pour obtenir les grappes suivantes. Si les centres de diagnostic sont importants et enregistrent deux ou trois fois plus de malades par an que l'intervalle de sondage, il pourra très bien y avoir plusieurs grappes par centre.

Pour déterminer le nombre de malades par grappe, la taille de l'échantillon sera divisée par 30. S'il y a plus d'une grappe dans un centre de diagnostic, le nombre de grappes nécessaires sera multiplié par la taille de la grappe pour obtenir le nombre total de malades à inclure dans l'enquête pour ce centre. Dans tous les centres de diagnostic sélectionnés, les malades enregistrés les uns à la suite des autres seront inclus dans l'enquête jusqu'à ce qu'ait été atteint le nombre requis pour une ou plusieurs grappes.

Echantillonnage systématique des centres de diagnostic

On établit une liste de tous les centres de diagnostic du pays avec le nombre de cas nouvellement enregistrés par an dans chacun d'eux. Sur la base de ces données, on attribue à chaque centre de diagnostic une période d'un mois au cours de laquelle tous les malades nouvellement enregistrés sont enrôlés dans l'enquête. On procédera de façon à ce que le nombre des échantillons d'expectorations envoyés au laboratoire central pour être mis en culture et soumis à des épreuves de sensibilité soit approximativement le même chaque mois tout au long de l'année.

Cette technique permet d'inclure tous les centres de diagnostic tout en évitant certains des inconvénients de l'échantillonnage à 100 %, par exemple supposer à tort que les données sont complètes, engager des dépenses importantes et surcharger de travail le laboratoire central. Les petits et les grands centres de diagnostic seraient également représentés sans qu'il soit nécessaire d'utiliser une technique compliquée d'échantillonnage. L'enrôlement des malades par étapes offre l'occasion d'informer le personnel des centres et de corriger d'éventuelles erreurs. Cette technique fournit un échantillon d'environ 10 % de nouveaux cas à frottis positifs, lequel peut être augmenté si nécessaire en allongeant la durée des périodes d'enrôlement attribuées aux centres.

ANNEXE 2

SURVEILLANCE DE LA PHARMACORESISTANCE DANS LA TUBERCULOSE
FORMULE 1 : FICHE D'ENROLEMENT, D'INTERVIEW ET D'EXPEDITION/Page 2

D. Antécédents donnés par le malade

1. A déjà suivi un traitement antituberculeux Non Oui Ne sait pas
2. Si oui, pendant combien de temps ? Mois
3. Si oui, résultat du traitement Guéri Non guéri Ne sait pas
4. Dépistage du VIH ? Non Oui
5. Si oui, résultat ? Négatif Positif Ne sait pas

Données enregistrées le : Jour Mois Année

Responsable :

E. Expédition des échantillons

Adjonction de bromure/chlorure de cétypyridinium : Non Oui

Date de l'expédition : Jour Mois Année

Responsable :

Ce formulaire est rempli en deux exemplaires. L'original est adressé au laboratoire central avec les échantillons d'expectorations. Le double est conservé dans le dossier du malade au centre de diagnostic.

ANNEXE 3

SECURITE DANS L'EXPEDITION DES MATERIELS INFECTIEUX

Pour le contrôle externe de la qualité des épreuves de sensibilité dans les laboratoires nationaux sur la tuberculose, ces derniers doivent échanger des cultures entre eux et avec les centres supranationaux de référence. Les cultures de M. tuberculosis sont des matériels infectieux enrichis contenant de nombreux organismes viables pouvant provoquer des maladies chez l'être humain. Les risques sont encore plus grands lors du transport de cultures de souches résistantes.

Certaines organisations internationales comme l'Union postale universelle, l'Organisation de l'Aviation civile internationale et l'Association du Transport aérien international ont élaboré des directives et procédures destinées à assurer un transport sûr et rapide des substances infectieuses tout en garantissant la sécurité du personnel des transports et du public en général. Ces organisations ont également mis au point en commun des définitions et des réglementations pour le conditionnement et l'étiquetage (15, 16). Des informations sur ces réglementations peuvent être obtenues auprès des autorités nationales compétentes du pays où sont envoyées les cultures.

L'emballage des substances infectieuses et des échantillons destinés au diagnostic doit comprendre trois épaisseurs successives conformément aux recommandations de l'Organisation des Nations Unies (16). Les cultures de mycobactéries doivent être expédiées sur milieu solide dans des tubes munis de couvercles à vis ou transportées lyophilisées dans des flacons étanches. Les cultures en boîte de pétri et en milieu liquide ne peuvent pas être expédiées. Le premier récipient doit être entièrement entouré d'au moins deux centimètres de matériel absorbant et mis dans un deuxième récipient étanche. La couche de papier absorbant ou de coton qui sépare le premier récipient du deuxième doit être suffisamment épaisse pour résorber toutes les fuites éventuelles à partir de l'échantillon. Plusieurs premiers récipients peuvent être mis dans un deuxième récipient unique à la condition que le volume total de tous les premiers récipients n'excède pas 50 ml (17) et qu'ils ne soient pas en contact entre eux. Chaque jeu de récipients primaires et secondaires doit être mis dans un emballage extérieur en carton ondulé, en bois ou tout autre matériel de robustesse équivalente.

Il importe de fixer solidement sur l'extérieur du deuxième récipient un exemplaire des fiches où figurent les données concernant l'échantillon, des lettres et de toutes autres informations destinées à identifier et à décrire l'échantillon (un deuxième exemplaire sera adressé par avion au laboratoire destinataire, l'expéditeur en gardant un troisième). L'emballage extérieur devra porter l'étiquette "substance infectieuse (risque biologique)". Cette étiquette, d'environ dix centimètres de large, doit être imprimée en rouge sur fond blanc. L'emballage extérieur devra également porter les adresses de l'expéditeur et du destinataire et leurs numéros de téléphone.

C'est à l'expéditeur, qui doit être familiarisé avec les règlements, qu'il incombe de respecter les conditions imposées pour le transport. Toute infraction à ces règlements peut l'exposer à des amendes et autres sanctions. Les transporteurs aériens internationaux interdisent formellement le transport de substances infectieuses à la main ainsi que l'utilisation des valises diplomatiques.

ANNEXE 4/page 2

SURVEILLANCE DE LA PHARMACORESISTANCE DANS LA TUBERCULOSE
FORMULAIRE 2 : RESULTATS DES EXAMENS BACTERIOLOGIQUES/Page 2

C. Sensibilité de M. tuberculosis

Souche sensible à :

Souche résistante à :

_____ Isoniazide
_____ Rifampicine
_____ Ethambutol
_____ Streptomycine

_____ Isoniazide
_____ Rifampicine
_____ Ethambutol
_____ Streptomycine

Date d'enregistrement :

_____ _____ _____
Jour Mois Année

Responsable :

Ce formulaire est établi en deux exemplaires. L'original doit être envoyé au centre de diagnostic et le double conservé dans les dossiers du laboratoire central.