



WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD

RELEVÉ EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE

19 NOVEMBER 1999 • 74th YEAR

<http://www.who.int/wer>74^e ANNÉE • 19 NOVEMBRE 1999

Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV¹

Policy statement

Preventive therapy (PT) against tuberculosis is the use of one or more antituberculosis drugs given to individuals with latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in order to prevent the progression to active disease. HIV is the most powerful known risk factor for progression from latent infection with *M. tuberculosis* to active disease, and this is the major cause of the large increase over the past decade in the incidence of tuberculosis in populations with a high prevalence of HIV infection. Several large randomized controlled trials have now demonstrated that PT is effective in preventing TB in individuals dually infected with HIV and *M. tuberculosis*. However, studies of the feasibility of PT demonstrate that the process required to target appropriate individuals, to exclude active tuberculosis, to deliver PT and to achieve adherence is complex and inefficient.

In February 1998, WHO and UNAIDS convened a meeting to review the data available and to make recommendations to governments that would serve to update the recommendations published by WHO and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) in 1993. This article presents the recommendations arising from the meeting, as well as more detailed reviews of the data leading to these recommendations.

The following prerequisites are identified which should be in place before a PT service is considered:

- adequate capacity for HIV counselling;
- sufficient trained health care staff;
- linkage between HIV care and TB control services;

¹ From: WHO global tuberculosis programme/UNAIDS. *Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV*. Report of a meeting held in Geneva, 18-20 February 1998. Document WHO/TB/98.255; UNAIDS/98.34, available on request from CDS Information Resource Centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland; e-mail: cdsdoc@who.int; fax: +41 22 791 42 85.

Traitement préventif de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH¹

Déclaration de principes

Le traitement préventif (TP) de la tuberculose consiste à administrer un ou plusieurs médicaments antituberculeux aux sujets atteints d'infection latente par *Mycobacterium tuberculosis* afin d'empêcher l'apparition de la maladie évolutive. Le VIH est le facteur le plus propice que l'on connaisse au passage de l'infection latente par *M. tuberculosis* à la maladie évolutive, ce qui explique en grande partie la forte augmentation de l'incidence de la tuberculose observée depuis une dizaine d'années chez les populations où la prévalence de l'infection à VIH est élevée. Plusieurs essais contrôlés randomisés effectués à grande échelle ont montré que le TP permettait de prévenir la tuberculose chez les sujets infectés à la fois par le VIH et par le bacille tuberculeux. Mais il ressort des études de faisabilité que la démarche consistant à recruter les sujets concernés, exclure les cas de tuberculose évolutive, administrer le TP et veiller à l'observance du traitement est complexe et peu rentable.

En février 1998, l'OMS et l'ONUSIDA ont organisé une réunion pour analyser les données disponibles et faire des recommandations aux gouvernements afin d'actualiser celles publiées par l'OMS et l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UITMR) en 1993. Cet article présente les recommandations formulées lors de la réunion et fait une analyse détaillée des données sur lesquelles elles reposent.

Avant de mettre sur pied un service de TP, il faut que les conditions suivantes soient réunies:

- services de conseil VIH suffisamment développés;
- personnel soignant qualifié en nombre suffisant;
- coordination entre les services de soins aux VIH-positifs et les services de lutte antituberculeuse;

¹ Tiré de: Programme OMS mondial de lutte contre la tuberculose/ONUSIDA. *Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV*. Rapport d'une réunion tenue à Genève, 18-20 février 1998. Document WHO/TB/98.255; UNAIDS/98.34 disponible sur demande au Centre CDS de ressources pour l'information, Organisation mondiale de la santé, 1211 Genève 27, Suisse; e-mail: cdsdoc@who.int; fax: +41 22 791 42 85.

CONTENTS

Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV – Policy statement	385
Influenza	398
Health conditions, East Timor	399
Cholera, Africa – update	399
Outbreak news	399
Diseases subject to the Regulations	400

SOMMAIRE

Traitement préventif de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH – Déclaration de principes	385
Grippe	398
Situation sanitaire, Timor oriental	399
Choléra, Afrique – mise à jour	399
Le point sur les épidémies	399
Maladies soumises au Règlement	400

- TB treatment services that have a high probability of curing cases of TB identified through the PT service (e.g. less than 10% combined default or failure at the end of treatment).

In settings meeting these standards,

WHO and UNAIDS recommend to governments that:

- (1) Preventive therapy against tuberculosis should be part of a package of care for people living with HIV/AIDS.
- (2) Preventive therapy should only be used in settings where it is possible to exclude active tuberculosis cases and to ensure appropriate monitoring and follow-up.
- (3) Information about tuberculosis, including preventive therapy, should be made available to people with HIV.
- (4) Preventive therapy should be provided from within settings that include established voluntary counselling and testing (VCT) services for HIV.
- (5) The priority for TB control programmes continues to be the detection and cure of infectious tuberculosis cases.
- (6) The procurement and supply of tuberculosis drugs must be regulated by national authorities, in order to prevent the development of drug resistance.

Implementation of a PT service needs to occur in the context of integrated care, with benefits to TB control, HIV care and public health programmes. In many of the countries most affected by the dual epidemics of HIV and TB, the TB programme is already overstretched. Although the responsibility for funding and running a PT service may be taken by government health services or nongovernmental HIV care organizations, active participation of TB programmes will be necessary particularly for training, diagnosis of tuberculosis, treatment of tuberculosis cases and drug logistics and procurement. PT services will therefore need to demonstrate that their involvement in finding cases of tuberculosis and supervision of patients on treatment balances the participation of the TB programme, to their mutual benefit.

Individuals seeking voluntary HIV testing should be offered pretest counselling. Those who choose to be tested should be offered quality-assured HIV testing and post-test counselling.

Different models of delivery will be appropriate in different settings and may use capacity from governmental clinics, stand-alone VCT sites, NGOs, maternal health services etc. However, among the range of services provided to those found to be living with HIV, the following steps should be included in the delivery of PT.

Those who have a positive HIV test should receive:

- (1) counselling on tuberculosis;
- (2) screening for active tuberculosis;
- (3) targeting of those most likely to benefit from PT;
- (4) provision of preventive therapy to those without active tuberculosis;
- (5) monitoring for adherence and toxicity of PT;
- (6) evaluation of outcome of PT.

- services de traitement antituberculeux capables de soigner les cas de tuberculose détectés par le service de TP (par exemple moins de 10% d'abandons ou d'échecs combinés à la fin du traitement).

Lorsque ces conditions sont réunies,

l'OMS et l'ONUSIDA font les recommandations suivantes aux gouvernements:

- 1) Le traitement préventif antituberculeux doit faire partie d'un ensemble de soins dispensés aux personnes vivant avec le VIH/SIDA.
- 2) Le traitement préventif ne doit être mis en place que lorsqu'il est possible d'exclure les cas de tuberculose évolutive et de procéder à une surveillance et à un suivi appropriés.
- 3) Les personnes infectées par le VIH doivent être informées sur la tuberculose, y compris sur le traitement préventif.
- 4) Le traitement préventif doit être administré dans le cadre de programmes comportant déjà un service de dépistage volontaire du VIH et de conseil.
- 5) La priorité des programmes de lutte antituberculeuse reste la détection et la guérison des cas infectieux.
- 6) Les autorités nationales doivent réglementer l'achat et l'offre de médicaments antituberculeux afin d'éviter l'apparition d'une pharmacorésistance.

Le service de TP doit être mis en place dans le cadre de soins intégrés et présenter un intérêt pour la lutte antituberculeuse, les soins aux sujets infectés par le VIH et les programmes de santé publique. Dans la plupart des pays les plus gravement touchés par les épidémies d'infection à VIH et de tuberculose, le programme de lutte antituberculeuse est déjà sollicité à l'excès. Même si ce sont les services de santé publics ou des organisations non gouvernementales de soins aux personnes infectées par le VIH qui assurent le financement et la direction du service de TP, la participation active des programmes de lutte antituberculeuse sera indispensable, notamment pour la formation, le diagnostic de la tuberculose, le traitement des tuberculeux, l'achat des médicaments et les moyens logistiques. Les services de TP devront ainsi contribuer de manière probante à la détection des cas de tuberculose et à la supervision des malades sous traitement pour contrebalancer la participation du programme de lutte antituberculeuse, de façon à ce que les avantages soient réciproques.

Les personnes qui se présentent spontanément au test de dépistage du VIH doivent se voir offrir un conseil préalable. Si elles décident de faire le test, celui-ci doit être de qualité garantie et suivi d'un conseil.

Les modalités de mise à disposition du traitement seront différentes selon les contextes; on pourra faire appel aux centres de santé publics, aux services indépendants de dépistage volontaire et de conseil, aux ONG, aux services de santé maternelle, etc. Pour mettre le TP à la disposition des séropositifs, on prévoira les étapes suivantes parmi les prestations qui leur sont destinées.

Prestations destinées aux personnes positives au test VIH:

- 1) conseil au sujet de la tuberculose;
- 2) dépistage de la tuberculose évolutive;
- 3) sélection des sujets auxquels le TP est susceptible d'être le plus profitable;
- 4) administration du traitement préventif aux sujets qui ne sont pas atteints de tuberculose évolutive;
- 5) contrôle de l'observance et de la toxicité du TP;
- 6) évaluation des résultats du TP.

1. *Counselling on tuberculosis*

People living with HIV are at risk of developing TB. They should be given health education and encouraged to seek early diagnosis and treatment of cough and other symptoms suggestive of TB.

2. *Screening for active tuberculosis*

PT is inadequate treatment for active TB and could lead to the development of drug resistance if taken in such cases. Active TB should therefore be excluded before PT is started. The setting of different PT services and the available capacity within government health services will determine at what stage patients need to be referred. All people attending for HIV counselling and testing should be asked whether they have a cough, and those that do should be screened for TB. Those found to have TB should be registered and treated by the TB control programme.

While it is recognized that most people with active TB will have symptoms, until the validity of different screening tools or algorithms is established, it is recommended that a chest radiograph is examined from every individual before considering PT.

3. *Targeting of those most likely to benefit*

PT is recommended for PPD-positive HIV-infected individuals who do not have active tuberculosis. In some settings it may not be feasible to perform PPD testing. Under these circumstances the following individuals may still be considered for preventive therapy if they are infected with HIV:

- those living in populations with a high prevalence of tuberculous infection (estimated to be >30%);
- health care workers;
- household contacts of TB patients;
- prisoners;
- miners;
- other selected groups at high risk of acquisition or transmission of TB.

4. *Provision of PT to those without active TB*

Isoniazid is the recommended drug – 5 mg/kg (max. 300 mg) may be given as daily, self-administered therapy for 6 months. Individuals should be seen monthly and given only 1 month's supply of medication at each visit.

5. *Monitoring for adherence and toxicity of PT*

Patients should be monitored at the routine visits for adherence with treatment, drug toxicity and signs or symptoms of active tuberculosis. Patients who interrupt therapy should be counselled about the reasons for stopping. PT should only be restarted if the obstacles to adherence have been removed. The aim is to provide at least 6 months of isoniazid therapy during a 1-year period. Pill counts and self-report may be useful in assessing adherence.

Clients with symptoms of tuberculosis or toxicity to medication should be evaluated immediately. Preventive therapy should not be continued if the patient develops

1. *Conseil au sujet de la tuberculose*

Les porteurs du VIH risquent de contracter la tuberculose. Ils doivent être informés et incités à consulter rapidement en cas de toux et d'autres symptômes évocateurs de la tuberculose.

2. *Dépistage de la tuberculose évolutive*

Le TP ne convient pas pour la tuberculose évolutive et peut induire une pharmacorésistance s'il est utilisé dans de tels cas. Il faut donc exclure la tuberculose évolutive avant d'entamer le TP. Le stade auquel il faut orienter les malades dépendra du contexte dans lequel est assuré le service de TP et des moyens dont disposent les services de santé publics. On demandera si elles toussent à toutes les personnes qui se présentent dans les services de dépistage du VIH et de conseil, et celles qui répondent par l'affirmative seront examinées à la recherche de la tuberculose. Les sujets tuberculeux seront enregistrés et traités au titre du programme de lutte antituberculeuse.

Même s'il est avéré que la plupart des sujets atteints de tuberculose évolutive ont des symptômes, il est recommandé, tant que la validité des différents outils de dépistage ou algorithmes n'est pas établie, de faire une radiographie thoracique chez tous les sujets avant d'envisager le TP.

3. *Sélection des sujets auxquels le TP est susceptible d'être le plus profitable*

Le TP est recommandé chez les sujets infectés par le VIH et positifs au PPD qui ne sont pas atteints de tuberculose évolutive. Dans certains contextes, il est impossible de faire le test au PPD. On retiendra alors les sujets infectés par le VIH appartenant aux groupes suivants:

- populations où la prévalence de la tuberculose infection est élevée (>30% d'après les estimations);
- agents de santé;
- contacts vivant sous le même toit qu'un tuberculeux;
- prisonniers;
- mineurs;
- autres groupes très exposés au risque d'acquisition ou de transmission de la tuberculose.

4. *Administration du TP aux sujets qui ne sont pas atteints de tuberculose évolutive*

Le médicament recommandé est l'isoniazide, en dose quotidienne autoadministrée, à raison de 5 mg/kg (max. 300 mg) pendant 6 mois. Les malades doivent être contrôlés tous les mois et ne recevoir qu'un traitement de 1 mois à chaque consultation.

5. *Contrôle de l'observance et de la toxicité du TP*

Lors de visites systématiques, on vérifiera l'observance du traitement, l'absence de toxicité du médicament et de signes ou symptômes de tuberculose évolutive. Les patients qui interrompent le traitement doivent être conseillés. On ne reprendra le traitement qu'une fois les obstacles à l'observance éliminés. Le but est qu'ils prennent de l'isoniazide pendant au moins 6 mois sur une période de 1 an. Le comptage des pilules et la consultation spontanée peuvent être utiles pour vérifier l'observance.

Les sujets présentant des symptômes de tuberculose ou de toxicité du médicament doivent être examinés immédiatement. On interrompra le traitement préventif si des signes ou symptômes de

signs or symptoms of tuberculosis. These suspected cases must be properly evaluated for active tuberculosis and referred to the national TB programme for registration and treatment.

Although biochemical monitoring of liver enzymes for hepatitis is not routinely recommended, patients should be carefully educated about the symptoms of hepatitis and instructed to discontinue the drug promptly should these occur.

6. Evaluation of outcome of PT

Programmes or centres that offer PT should assess the effectiveness of PT regularly. This assessment should include attendance at scheduled appointments, adherence (number of persons started on preventive therapy and number completed), toxicity and withdrawals from therapy due to toxicity, number of suspected TB cases found by screening, and monitoring of therapy. Individual records should be maintained to document use of PT. Individual information will be aggregated for regular reports, which may be used by the TB programme to estimate future drug requirements.

Detailed review

HIV is recognized to be the strongest risk factor for the progression of latent infection to active TB. In countries with severe HIV epidemics, there has been a dramatic rise in notification rates for TB. The DOTS strategy of TB control (directly-observed treatment, short-course) is based on passive case-finding through microscopic examination of sputum from those presenting to a diagnostic centre with a cough for more than 3 weeks, followed by active case-holding with supervision of the intensive phase and efficient monitoring of the outcome of treatment. Such a strategy is capable of curing the large majority of cases and preventing the development of chronic cases who may continue to spread infection in the community and who have a much higher chance of having drug-resistant disease. Nonetheless, even when the DOTS strategy is well applied, ongoing transmission of infection occurs before patients present to the diagnostic centres.

Preventive therapy (PT) is the use of isoniazid or other antituberculous drugs aiming to sterilize latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* and thus prevent progression to active disease. Prior to the HIV epidemic, its use in countries with a high prevalence of TB was limited to childhood contacts of active cases since these children have a higher risk of progression to disseminated and severe forms of disease.

Several studies have recently been completed considering the efficacy, feasibility and cost-efficacy of preventive therapy in HIV-infected people in countries with a high prevalence of TB. It is therefore appropriate to consider the role PT should have as an addition to DOTS in countries burdened by the dual epidemic of HIV and TB. In February 1998, WHO's global tuberculosis programme and UNAIDS convened a meeting which aimed to develop a set of guidelines for policy makers. The technical background to those guidelines is given below, outlining the process by which the guidelines were developed, as well as the technical information on which they are based.

tuberculose apparaissent. Les cas suspects doivent être examinés comme il convient à la recherche de la tuberculose évolutive et orientés vers le programme national de lutte antituberculeuse, qui se chargera de les enregistrer et de les traiter.

Bien qu'il ne soit pas recommandé de surveiller en permanence l'apparition d'une hépatite par examens biochimiques des enzymes hépatiques, il faut soigneusement mettre en garde les patients contre la manifestation de symptômes d'hépatite et leur donner pour instruction d'arrêter promptement la prise du médicament en présence de tels symptômes.

6. Evaluation des résultats du TP

Les programmes ou centres qui dispensent le TP doivent régulièrement évaluer son efficacité. Cette évaluation doit tenir compte de la présence des patients aux rendez-vous, de l'observance (nombre de sujets ayant commencé le traitement préventif et nombre de sujets l'ayant suivi jusqu'au bout), de la toxicité et de l'arrêt du traitement pour cause de toxicité, et enfin du nombre de cas suspects de tuberculose détectés lors de la sélection et du suivi. On consignera le déroulement du traitement sur des fiches individuelles. A partir de ces renseignements, on calculera des données globales qui seront régulièrement communiquées au programme de lutte antituberculeuse pour qu'il puisse prévoir les besoins en médicaments.

Analyse détaillée

Il est établi que le VIH est le facteur le plus propice au passage de l'infection latente à la tuberculose évolutive. Dans les pays gravement touchés par l'épidémie d'infection à VIH, le taux de cas de tuberculose notifiés a augmenté de manière spectaculaire. La stratégie DOTS (traitement de brève durée sous surveillance directe) de lutte antituberculeuse repose sur le dépistage passif par examen microscopique des expectorations des sujets qui, lorsqu'ils se présentent dans un centre diagnostique, toussent depuis plus de 3 semaines, suivi par la prise en charge active des malades avec supervision de la phase intensive et contrôle des résultats thérapeutiques. Une telle stratégie permet de guérir la grande majorité des malades et d'empêcher l'apparition de cas chroniques pouvant continuer de propager l'infection dans la communauté et ayant bien plus de risques d'avoir une forme pharmacorésistante de la maladie. Mais, même quand la stratégie DOTS est bien appliquée, l'infection continue de se transmettre tant que les malades ne consultent pas.

Le traitement préventif (TP) consiste à administrer de l'isoniazide ou d'autres médicaments antituberculeux pour stériliser l'infection latente par *Mycobacterium tuberculosis* et empêcher ainsi l'apparition de la tuberculose évolutive. Avant l'épidémie d'infection à VIH, il ne s'appliquait, dans les pays à forte prévalence de tuberculose, qu'aux enfants en contact avec des cas évolutifs, car l'évolution vers des formes disséminées ou graves de la maladie est plus fréquente chez ces enfants.

On a récemment achevé plusieurs études sur l'efficacité, la faisabilité et la rentabilité du traitement préventif chez les sujets infectés par le VIH dans les pays à forte prévalence de tuberculose. Il convient donc de déterminer la place que doit tenir le TP en supplément de la stratégie DOTS dans les pays frappés par la double épidémie d'infection à VIH et de tuberculose. En février 1998, le programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS et l'ONUSIDA ont organisé une réunion dans le but de donner une série d'orientations aux responsables de l'élaboration des politiques. Sont exposées ci-après la manière dont les orientations ont été fixées ainsi que les considérations d'ordre technique sur lesquelles elles reposent.

- Participants in the meeting had the following backgrounds:
- (1) technical experts from TB, HIV and health economics backgrounds;
 - (2) potential consumers, persons living with HIV/AIDS and their advocates, HIV care organizations;
 - (3) policy makers involved in health planning and commissioning of services;
 - (4) donor agencies involved in health financing, particularly those involved with HIV and TB.

Efficacy of PT in HIV-infected individuals

Table 1 summarizes data from various studies that have measured the incidence rate of TB in different populations of HIV-infected individuals.

Some studies have included subjects whatever the result of PPD testing, while others have only included PPD-positive or anergic subjects. In some studies the rates in all PPD-negatives can be estimated by combining the anergic group with the other PPD-negative subjects.

Ont participé à la réunion:

- 1) des experts de la tuberculose, du VIH et de l'économie de la santé;
- 2) des consommateurs potentiels, des personnes vivant avec le VIH/SIDA et leurs groupes de soutien, et des organisations de soins aux séropositifs;
- 3) des responsables de l'élaboration des politiques chargés de la planification en matière de santé et de la mise en exploitation des services;
- 4) des organismes donateurs qui soutiennent l'action en santé, et notamment la lutte contre le SIDA et la tuberculose.

Efficacité du TP chez les sujets infectés par le VIH

Le Tableau 1 récapitule les données de diverses études sur le taux d'incidence de la tuberculose dans différents groupes de personnes infectées par le VIH.

Dans certaines études, on a inclus les séropositifs indépendamment du résultat du test PPD, tandis que dans d'autres, on a seulement tenu compte des sujets PPD-positifs ou anergiques. On peut, pour certaines études, calculer le taux chez tous les sujets PPD-négatifs en associant le groupe des anergiques aux autres sujets PPD-négatifs.

Table 1 **Incidence of TB among people living with HIV**

Tableau 1 **Incidence de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH**

Country/population ^a – Pays/population ^a	TB rates – % per year (number in sample) Fréquence de la tuberculose en % par année (nombre dans l'échantillon)			
	Total	PPD+	PPD–	Anergic – Anergiques
Studies from Europe and the United States – Etudes en Europe et aux Etats-Unis				
Italy 95 (70% IDU) – Italie 95 (70% de IDU)	2.2 (5 520)	4.5 (207)	2.1 (5 313)	2.9 (1 687)
Spain 93 (IDU) – Espagne 93 (IDU)	9.6 (290)	10.4 (76)	6 (214)	8.1 (90)
Spain 93 (non IDU) – Espagne 93 (non IDU)	0 (57)	0 (8)	0 (49)	0 (22)
Spain 93 (60% IDU) – Espagne 93 (60% de IDU)	2.8 (768)	16.2 (26)	2.4 (742)	2.6 (235)
United States 89 (IDU) – Etats-Unis 89 (IDU)	2.1 (215)	7.9 (49)	0.3 (166)	
United States 92 (IDU) – Etats-Unis 92 (IDU)		9.7 (25)		6.6 (68)
United States 97 (60% IDU) – Etats-Unis 97 (60% de IDU)				0.9 (257)
Studies from Latin America – Etudes en Amérique latine				
Haiti 93 – Haïti 93	7.5 (70)	10.0 (25)	5.7 (35)	
Mexico 93		5 (69)		
Studies from Africa – Etudes en Afrique				
Democratic Republic of the Congo 91 (women) – République démocratique du Congo 91 (femmes)	3.1 (249)			
Kenya 97	3.9 (342)	8.0 (69)	2.7 (224)	
Rwanda 92 (women) – (femmes)	2.4 (401)	5.5 (73)	2.1 (211)	
Uganda 97 – Ouganda 97		3.4 (465)		3.1 (323)
Zambia 92– Zambie 92	5.3 (246)			
Zambia 98 – Zambie 98	4.9 (350)	9.2 (60)	3.1 (166)	

^a IDU = Intravenous drug user. – Consommateur de drogue par voie intraveineuse.

Differences in rates reflect inclusion criteria, case definitions and background risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. Rates are consistently higher in PPD-positive groups and are higher in anergic subjects than non-anergic, PPD-negative subjects. The age groups recruited included those known to be at highest risk of developing active TB, so these rates cannot be directly compared with incidence rates that use total population as a denominator.

In countries with high TB prevalence, between 2.4% and 7.5% of HIV-infected adults may develop active TB each year. In those with a positive PPD test, the rate rises to between 3.4% and 10% per year.

Les taux diffèrent selon les critères d'inclusion, la définition des cas et le risque général d'infection par *Mycobacterium tuberculosis*. Ils sont toujours supérieurs chez les groupes PPD-positifs et plus élevés chez les sujets anergiques que chez les sujets non anergiques et PPD-négatifs. Les tranches d'âge étudiées sont celles dont on sait qu'elles sont les plus exposées au risque de tuberculose évolutive, de sorte que ces taux ne peuvent être directement comparés aux taux d'incidence calculés en prenant la population totale comme dénominateur.

Dans les pays à forte prévalence de tuberculose, entre 2,4% et 7,5% des adultes infectés par le VIH font une tuberculose évolutive chaque année. Chez les positifs au test PPD, le taux se situe entre 3,4% et 10% par an.

Table 2 Efficacy of isoniazid (INH) preventive therapy

Tableau 2 Efficacité du traitement préventif à l'isoniazide (INH)

Country ^a – Pays ^a	Follow-up – Suivi			Rate ratios (RR) or odds ratios (OR) for INH compared to no INH [95% CI] Rapport des taux (RR) ou odds ratio (OR) avec INH et sans INH [IC 95%]		
	Inclusion	Median (years) Médiane (années)	Person-years Personnes-années	PPD+	Anergic or PPD Anergiques ou PPD–	Total
Non-randomized comparisons – Comparaisons non randomisées						
1 United States (IDU) – Etats-Unis (IDU)	PPD+	1.8	390			
2 Spain (60% IDU) – Espagne (60% de IDU)	PPD+	1.2	159	RR 0.55		
Randomized controlled trials – Essais contrôlés randomisés						
3 Haiti – Haïti	All – Tous	2.8	329	OR 0.17	OR 0.68	
4 Mexico	PPD+	0.3	43			
5 Zambia – Zambie	All – Tous	1.7	934			RR 0.4
6 Kenya	All – Tous	1.8	1 178	RR 0.6	RR 1.2	RR 1
7 Uganda – Ouganda	PPD+ and anergic PPD+ et anergiques	1.1	1 943	RR 0.32	RR 0.83	
8 United States (60% IDU) – Etats-Unis (60% IDU)	Anergic – Anergique	2.8	1 417		RR 0.48	
9 Zambia – Zambie	All – Tous	1.8	1 631	RR 0.25	RR 0.86	RR 0.59
10 Thailand – Thaïlande	Anergic – Anergique	Ongoing – En cours				
11 Spain – Espagne	Anergic – Anergique	Ongoing – En cours				
Meta-analyses – Méta-analyses						
	ID of trials included – Référence des essais inclus					
		3, 6		OR 0.46 [0.2-1.07]	OR 1.02 [0.49-2.13]	OR 0.86 [0.51-1.44]
		3, 4, 5, 6, 7, 8		RR 0.41 [0.24-0.71]	RR 0.84 [0.52-1.38]	RR 0.58 [0.39-0.87]

^a Intervenus drug user. – Consommateur de drogue par voie intraveineuse.

Efficacy of isoniazid preventive therapy

Studies of efficacy of isoniazid preventive therapy compared to placebo are summarised in Table 2. The table includes trials using 6-12 months of isoniazid given daily or twice weekly. Two meta-analyses that have been performed are also included.

All studies found a lower rate of TB in those subjects with a positive PPD test who took isoniazid compared to those who took placebo. In one study, the effect was not statistically significant. The first meta-analysis estimated an odds ratio of 0.46 with a 95% confidence interval (CI) from 0.2 to 1.07. With the addition of further studies, the second meta-analysis estimated a rate ratio of 0.41 (95% CI 0.24-0.71).

Efficacité du traitement préventif à l'isoniazide

Les résultats des études sur l'efficacité du traitement préventif à l'isoniazide comparé à un placebo sont récapitulés dans le Tableau 2. Les essais pris en compte ont porté sur la prise quotidienne ou bihebdomadaire d'isoniazide pendant 6 à 12 mois. On a aussi inclus 2 méta-analyses.

D'après toutes les études, la tuberculose est moins fréquente chez les sujets positifs au test PPD qui prennent de l'isoniazide que chez ceux qui prennent un placebo. Dans une étude, l'effet n'était pas statistiquement significatif. L'odds ratio calculé dans la première méta-analyse était de 0,46, avec un intervalle de confiance (IC) compris entre 0,2 et 1,07. Dans la deuxième méta-analyse, qui porte sur un plus grand nombre d'études, l'odds ratio a été estimé à 0,41 (IC 95% = 0,24-0,71).

There can therefore no longer be any doubt that treatment with isoniazid of PPD-positive individuals living in a setting with a high prevalence of TB will reduce the risk of developing active TB in the short term to around 40% of what it would have been without such treatment.

In subjects with a negative PPD test, efficacy remains unproven. Some studies have included all such subjects while others have only recruited those with demonstrated anergy to other common antigens. One study found few cases of active TB in a large study of anergic subjects in the United States, so that there is a wide confidence interval around the estimated efficacy that includes no effect. In African studies, rates were higher in anergic subjects or those with negative PPD tests, but none has demonstrated a statistically significant effect, and the second meta-analysis also failed to demonstrate a statistically significant effect.

If PPD testing is unavailable or impractical, what is the estimated efficacy of isoniazid preventive therapy? Some studies included all subjects regardless of PPD result. When these trials are combined in the most recent meta-analysis, isoniazid is found to be significantly better than placebo with a rate ratio of 0.58 (95% CI 0.39 to 0.87).

It is therefore possible to state that treatment with isoniazid of HIV-positive individuals, in whom a PPD skin test cannot be performed, living in a setting with a high prevalence of TB will reduce the risk of developing active TB in the short term to around 60% of what it would have been without such treatment.

One of the studies also suggests that there may be tools other than a PPD skin test that may predict those most likely to benefit from preventive therapy. In that study isoniazid was associated with statistically significant protection (rate ratio 0.28; 95% CI 0.11-0.70) in subjects who had a lymphocyte count of $> 2 \times 10^9/l$.

Il ne fait donc plus aucun doute que le traitement à l'isoniazide des sujets PPD-positifs qui vivent dans une zone de forte prévalence de tuberculose réduit le risque d'apparition de la maladie évolutive à court terme de 40% environ par rapport à ce qu'il aurait été sans le traitement.

L'efficacité n'est pas prouvée chez les sujets négatifs au test PPD. Certaines études ont porté sur l'ensemble des sujets concernés alors que d'autres n'ont tenu compte que de ceux qui présentaient une anergie à d'autres antigènes courants. Dans une vaste étude des sujets anergiques aux Etats-Unis, on a trouvé peu de cas de tuberculose évolutive, de sorte que l'intervalle de confiance est important autour de la valeur estimée de l'efficacité et englobe l'absence d'effet. D'après les études faites en Afrique, le taux était plus élevé chez les sujets anergiques que chez les négatifs au test PPD, mais aucune n'a mis en évidence un effet statistiquement significatif, de même que la deuxième méta-analyse.

Si le test PPD est indisponible ou impraticable, quelle est l'efficacité estimée du traitement préventif à l'isoniazide? Certaines études ont englobé tous les sujets indépendamment du résultat au test PPD. Il ressort de la dernière méta-analyse regroupant les résultats de ces essais que l'isoniazide est nettement plus efficace qu'un placebo, le rapport des taux étant de 0,58 (IC 95% = 0,39-0,87).

On peut donc affirmer que le traitement par l'isoniazide des sujets VIH-positifs sur lesquels on ne peut faire un test cutané au PPD et qui vivent dans une zone de forte prévalence de tuberculose réduit le risque d'apparition de la tuberculose évolutive à court terme de 60% environ par rapport à ce qu'il aurait été sans le traitement.

Une des études donne à penser qu'on peut utiliser d'autres outils que le test cutané au PPD pour déterminer quels sont les sujets auxquels le TP est susceptible d'être le plus profitable. D'après cette étude, l'isoniazide est associé à une protection statistiquement significative (rapport des taux = 0,28; IC 95% = 0,11-0,70) chez les sujets ayant un nombre de lymphocytes $> 2 \times 10^9/l$.

Table 3 Studies of rifampicin-containing regimens

Tableau 3 Etudes des schémas thérapeutiques contenant de la rifampicine

Country – Pays	Regimens used ^a – Schémas utilisés ^a	Comments – Observations
Haiti – Haïti	3R ₂ Z ₂ , 6H ₂	H better in first months – H meilleur pendant les premiers mois
Thailand – Thaïlande	4RH, 12H	Equivalent
Uganda – Ouganda	3RH, 3RHZ, 6H, placebo	Side effects higher with 3 drugs – Plus d'effets secondaires avec 3 médicaments
Zambia – Zambie	3R ₂ Z ₂ , 6H ₂ , placebo	H tends to be better than RZ – H a tendance à être meilleur que RZ
Brazil, Mexico, United States – Brésil, Mexique, Etats-Unis	2RZ, 12H	Equivalent

^a H = isoniazid – isoniazide; R = rifampicin – rifampicine; Z = pyrazinamide.

Comparisons of isoniazid with other regimens

Several studies have included regimens other than isoniazid, either as direct comparisons with isoniazid or as comparisons with a placebo arm. They are summarized in Table 3.

None of these studies was designed to be powerful enough to show that rifampicin-containing regimens were better than isoniazid alone, they were either comparing the rifampicin arm directly to placebo or were aiming to demonstrate equivalence. Despite animal studies suggesting that combining rifampicin and pyrazinamide led to maximum efficacy, none of the studies has demonstrated that any of the combinations studied is significantly better than isoniazid. The tendency is for isoniazid to be slightly better, raising the possibility that the longer duration of therapy may provide additional benefit.

Comparaison de l'isoniazide avec d'autres schémas thérapeutiques

Plusieurs études ont pris en compte d'autres schémas thérapeutiques que l'isoniazide, soit pour comparaison directe avec ce médicament, soit pour comparaison avec un groupe placebo. Les résultats sont récapitulés dans le Tableau 3.

Aucune de ces études n'a été conçue pour démontrer que les schémas contenant de la rifampicine étaient meilleurs que l'isoniazide administré seul; soit elles comparaient directement le groupe rifampicine au groupe placebo, soit elles cherchaient à mettre en évidence une équivalence. En dépit des études sur l'animal qui donnent à penser que le schéma le plus efficace associe rifampicine et pyrazinamide, aucune des études n'a montré qu'une des associations étudiées était nettement supérieure à l'isoniazide. L'isoniazide tend à être légèrement meilleur, peut-être parce que le traitement dure plus longtemps.

Duration of therapy

Studies presented to date do not allow the duration of efficacy to be quantified. One study noted that beyond 18 months of follow-up it was no longer possible to demonstrate an effect of isoniazid. However, the small number of events limited the power of the study at that stage.

In the first 10 months of one study, 6 months of isoniazid was significantly better than 2 months of rifampicin and pyrazinamide but later in the study, there was no detectable difference. No cases were observed while subjects were on treatment.

Further studies will be needed to quantify the benefits and risks of continuing preventive therapy or giving repeated courses. Without better data on the longer-term effects of 6 or 12 months of isoniazid, it is also difficult to estimate cost-benefit ratios.

Effect of PT on mortality

The studies presented have not been designed to demonstrate an effect on mortality. The combined estimate provided by the largest meta-analysis shows a modest reduction in death rates in those subjects with a positive tuberculin skin test who took isoniazid rather than placebo (RR = 0.68; 95% CI 0.48-0.97). No effect was demonstrated in those with a negative tuberculin test and the overall estimate for all subjects in the trials did not differ significantly from unity.

The Uganda efficacy study also showed a significant risk difference for mortality between the active and placebo arms (1.9 deaths per 100 person-years in the 3RH arm).

A model that incorporates HIV disease progression and stratified risks of developing TB has been developed and used to predict the impact of PT on life expectancy in an HIV-positive cohort. Predicted increase in survival in those given PT was 3-5 months in those with a positive tuberculin skin test and up to 1 month in those with anergy.

Although the individual benefits may be rather small, widespread implementation of PT would have some impact on mortality.

Feasibility of preventive therapy

Although preventive therapy has been shown to be effective in clinical trials, the feasibility of providing it in a programme setting in developing countries is less clear. Delivery of preventive therapy requires several steps to be taken:

- (1) identification of HIV-positive subjects;
- (2) screening to exclude active tuberculosis;
- (3) screening to target those most likely to be infected with *M. tuberculosis*;
- (4) provision of drugs;
- (5) adherence to therapy.

Data on the numbers of clients dropping out at each stage of the process were presented from completed and ongoing studies in Italy, Thailand, Uganda and Zambia. Table 4 summarizes the data.

In Italy, the number of people actually starting preventive therapy was very low, largely because of the small number who had a positive PPD skin test, but also because 29% of those eligible had contraindications to isoniazid and 28% of those offered preventive therapy refused it.

Durée du traitement

Les études présentées à ce jour ne permettent pas de savoir pendant combien de temps le traitement est efficace. D'après une étude, il n'est plus possible de mettre en évidence l'effet de l'isoniazide au-delà de 18 mois de suivi. Toutefois, en raison du petit nombre d'événements, la puissance de l'étude est limitée à ce stade.

Au cours des 10 premiers mois d'une étude, il est apparu qu'un traitement de 6 mois à l'isoniazide était nettement supérieur à un traitement rifampicine-pyrazinamide de 2 mois, mais on n'a plus décelé de différence par la suite. Aucun cas n'a été observé pendant que les sujets étaient sous traitement.

Il faudra faire d'autres études pour mesurer les avantages et les risques qu'il y a à poursuivre le traitement préventif ou à l'administrer en cures répétées. En l'absence de données plus précises sur les effets à long terme d'un traitement de 6 ou 12 mois à l'isoniazide, il est difficile de calculer le rapport coût/avantages.

Effet du TP sur la mortalité

Les études présentées n'ont pas été conçues pour démontrer un effet sur la mortalité. L'estimation globale fournie par la plus vaste des méta-analyses fait apparaître une légère réduction des taux de mortalité chez les sujets positifs au test tuberculinique qui ont pris de l'isoniazide plutôt qu'un placebo (RR = 0,68; IC 95% = 0,48-0,97). Aucun effet n'a été mis en évidence chez les négatifs au test à la tuberculine et l'estimation globale pour l'ensemble des sujets des essais ne différait pas significativement de 1.

L'étude d'efficacité réalisée en Ouganda a également révélé une différence significative de risque de décès entre le groupe actif et le groupe placebo (1,9 décès pour 100 personnes-année dans le groupe 3RH).

On a mis au point et utilisé un modèle tenant compte de l'évolution du SIDA et de la stratification des risques d'apparition de la tuberculose pour prévoir l'impact du TP sur l'espérance de vie dans une cohorte VIH-positive. Avec le TP, l'espérance de vie était rallongée de 3 à 5 mois chez les sujets dont le test à la tuberculine était positif, et d'une durée pouvant aller jusqu'à 1 mois chez les sujets anergiques.

Même si les gains sont modestes pour les individus, le recours généralisé au TP aurait un impact sur la mortalité.

Faisabilité du traitement préventif

Bien que l'efficacité du traitement préventif ait été démontrée par des essais cliniques, sa faisabilité dans le cadre d'un programme dans les pays en développement est moins évidente. Pour mettre à disposition le traitement préventif, il faut procéder en plusieurs étapes:

- 1) identification des sujets VIH-positifs;
- 2) sélection afin d'exclure les cas de tuberculose évolutive;
- 3) sélection pour ne retenir que les sujets les plus susceptibles d'être infectés par *M. tuberculosis*;
- 4) approvisionnement en médicaments;
- 5) observance du traitement.

Des études achevées ou en cours en Italie, en Ouganda, en Thaïlande et en Zambie renseignent sur le nombre de patients qui abandonnent le traitement à chaque stade du processus. Ces données sont récapitulées dans le Tableau 4.

En Italie, très peu de personnes entamaient réellement le traitement préventif, surtout parce qu'elles étaient peu nombreuses à avoir un test cutané positif, mais aussi parce que 29% des sujets bons pour l'étude avaient une contre-indication à l'isoniazide et que 28% de ceux à qui l'on a offert le traitement préventif l'ont refusé.

Table 4 Proportion of subjects dropping out of PT service in feasibility studies

Tableau 4 Proportion de sujets qui abandonnent le TP dans les études de faisabilité

Feasibility studies in countries with high TB prevalence – Etudes de faisabilité dans les pays à forte prévalence de la tuberculose

	Seroprevalence in study population Séroprévalence dans la population étudiée (%)	HIV-positive subjects entering PT process Sujets VIH-positifs recrutés pour le TP (%)	Percentage of those entering the process who started PT Pourcentage de sujets recrutés qui ont commencé le TP (%)	Adherence Observance (%)
Thailand – Thaïlande	26	95	43	74
Uganda 1 – Ouganda 1	23	15	30	62
Uganda 2 – Ouganda 2	100	51	38	70

Feasibility studies in countries with low TB prevalence – Etudes de faisabilité dans les pays à faible prévalence de tuberculose

Italy – Italie

100 100 2.4

Other studies that have reported on feasibility – Autres études ayant porté sur la faisabilité

Thailand – Thaïlande	100	100	89	74
Zambia – Zambie	63	62	83	

In the first study in Uganda, only 15% of those who had a positive HIV test were screened by the physician, who was responsible for considering whether or not preventive therapy could be started. Once they had been seen by the physician, 30% ended up on therapy. The second study in Uganda is still ongoing. Learning from the lessons of the first study, recruitment starts when HIV-positive individuals express interest in receiving preventive therapy; 38% of such individuals progress through the screening process while 41% drop out because of their own choice rather than through exclusion. The remaining 21% are excluded because of advanced HIV disease (5%), pulmonary symptoms (11%), active TB (1%) or an abnormal chest radiograph (1%) or other reasons.

The second study in Uganda is also addressing the need for screening potential clients by radiography. Around 5% of clients who have already been classified as “asymptomatic” are found to have abnormal chest radiographs. The numbers are still too small to state what proportion of these abnormalities were due to TB, but they include 2 cases of asymptomatic pleural effusion. Until the validity of different screening algorithms is assessed and the risk of giving PT to individuals with active TB can be quantified, it is recommended that all people considered for PT should have a chest radiograph examined before starting treatment.

An ongoing study in northern Thailand involves 5 HIV counselling and testing sites. HIV seroprevalence varies between 17% and 43%, and in 4 of the sites all seropositive subjects were evaluated for preventive therapy. The proportion of those evaluated that start therapy varies between 30% and 66%.

Adherence to treatment has been between 60% and 80% in these feasibility studies, which is similar to the proportion found in the clinical trials which were analysed on an intention-to-treat basis, so that the estimates of efficacy quoted above should be attainable in less-controlled settings.

In order to maximize the utility of preventive therapy, attention must be paid to the selection of potential recipients and to their flow through the screening and delivery system.

Dans la première étude faite en Ouganda, seuls 15% des sujets dont le test VIH était positif ont été examinés par un médecin chargé de déterminer s’il fallait ou non mettre en route le traitement préventif. Après examen par le médecin, 30% commençaient le traitement. La deuxième étude faite en Ouganda n’est pas encore terminée. Au vu des résultats de la première, il a été décidé de recruter les sujets VIH-positifs dès qu’ils manifestent un intérêt pour le traitement préventif; 38% d’entre eux sont sélectionnés et 41% abandonnent de leur propre chef et non parce qu’ils sont exclus. Les 21% restants sont exclus parce qu’ils ont un SIDA avancé (5%), des symptômes pulmonaires (11%), une tuberculose évolutive (1%), une radiographie des poumons présentant des anomalies (1%), ou pour d’autres raisons encore.

La deuxième étude faite en Ouganda concerne aussi l’examen radiographique des bénéficiaires potentiels. Environ 5% des patients considérés comme «asymptomatiques» ont une radiographie des poumons présentant des anomalies. Les chiffres ne sont pas encore assez importants pour dire quelle proportion de ces anomalies est due à la tuberculose, mais on a détecté 2 cas d’épanchement pleural asymptomatique. Tant que l’on n’aura pas établi la validité de différents algorithmes de sélection et quantifié le risque associé à l’administration du TP aux sujets atteints de tuberculose évolutive, il est recommandé de faire une radiographie thoracique chez tous les candidats au TP avant d’entamer le traitement.

On fait actuellement une étude dans 5 centres de dépistage du VIH et de conseil du nord de la Thaïlande. La séroprévalence du VIH est comprise entre 17% et 43%, et, sur 4 de ces sites, tous les sujets séropositifs ont été examinés pour déterminer s’ils avaient besoin du traitement préventif. La proportion des sujets examinés qui commencent le traitement est comprise entre 30% et 66%.

Dans ces études de faisabilité, l’observance du traitement varie entre 60% et 80%, proportion similaire à celle observée lors des essais cliniques qui ont été analysés selon l’intention de traiter, si bien qu’il devrait être possible d’atteindre le même niveau d’efficacité que ci-dessus même quand les conditions sont moins bien maîtrisées.

Afin de faire le meilleur usage possible du traitement préventif, on accordera une attention particulière à la sélection des bénéficiaires potentiels et à leur cheminement dans le système de sélection et de dispensation.

Cost-efficacy and cost-benefit

The meeting highlighted the limited number of studies of cost-efficacy and cost-benefit of PT that have been carried out. Since the effect of PT on life expectancy is small, cost-effectiveness analyses using incremental costs per incremental year of life saved will be very sensitive to the calculation of costs. The decisions as to which costs and which benefits to include and whether to use marginal or average costs have to be made taking into account whether implementation would result in changes in the infrastructure and staff needed or simply the additional diagnostic supplies and drugs. Similarly, counselling and testing subjects for HIV in order to offer them PT will clearly be more expensive than offering a service to those already known to be HIV-positive.

Rapport coût/efficacité et coût/avantages

Les participants à la réunion ont noté qu'il n'y avait guère d'études sur le rapport coût/efficacité et coût/avantages du TP. Étant donné que le TP a un effet minime sur l'espérance de vie, les analyses coût/efficacité qui portent sur le coût incrémentiel par année de vie sauvée supplémentaire seront très sensibles au calcul des coûts. On décidera des coûts et des avantages à prendre en compte et s'il faut se baser sur le coût marginal ou sur le coût moyen selon que la mise en œuvre est censée induire des changements dans l'infrastructure et dans le personnel nécessaires ou exigera seulement davantage de moyens diagnostiques et de médicaments. De même, il sera plus cher d'instaurer le dépistage du VIH et le conseil dans le but de mettre le TP à la disposition des intéressés que d'offrir un service à ceux dont on sait déjà qu'ils sont VIH-positifs.

Table 5 Estimated proportions passing through a PT service to prevent one index case of TB

Screening strategy Stratégie de sélection	Proportion eligible (screen 1) Proportion de sujets bons pour l'étude (1 ^{re} sélection)	Proportion eligible (screen 2) Proportion de sujets bons pour l'étude (2 ^e sélection)	Feasibility study results Résultats des études de faisabilité	Efficacy study results Résultats des études d'efficacité
	A	B	C	D
1.PPD	0.25	0.85	0.45	0.5
2.CXR	0.3	0.9	0.55	0.55
	0.35	0.95	0.65	0.6
1.CXR	0.85		0.3	0.25
	0.9		0.4	0.3
	0.95		0.5	0.35

Table 5 shows estimates for different scenarios of the number of subjects who would need to be screened and treated in order to prevent a single case of active TB. The scenarios all assume that clients would only be referred to the PT service if they were known to be HIV-positive and wished to consider PT. The first scenarios assume that a tuberculin skin test would be performed and only the 25%-35% found positive would enter the next step. The second step would be to rule out active tuberculosis, using a chest radiograph and clinical examination. Using the estimates provided by the feasibility and efficacy studies outlined above, between 19 and 70 clients would need to be screened with tuberculin testing to prevent 1 new case of TB developing. However, the number who would actually be given PT would be very much smaller (4-7) since most clients would drop out, either because of the screening procedures or for other reasons (as seen in all the feasibility studies). The costs would therefore be for screening 19-70 people and for supervising treatment for 4-7 people. The benefits would be the direct savings of the costs of treating 1 case of active TB as well as the additional savings of any secondary cases that would have arisen through transmission before the index was adequately treated.

Tableau 5 Proportion estimative de sujets devant être vus par un service de TP pour éviter un cas indicateur de tuberculose

Proportion expected to develop TB in absence of PT Proportion attendue de sujets qui feront une tuberculose en l'absence de TP	Estimated number needed to screen to prevent one index case 1/(A×B×C×D×E) Nombre estimé de sujets à examiner pour éviter un cas indicateur	Estimated number needed to treat to prevent one index cases 1/(D×E) Nombre estimé de sujets à traiter pour éviter un cas indicateur
E	1/(A×B×C×D×E)	1/(D×E)
0.3	70	7
0.35	35	5
0.4	19	4
0.2	78	20
0.3	31	11
0.4	15	7

Le Tableau 5 donne, pour différents scénarios, une estimation du nombre de sujets à sélectionner et à traiter pour éviter un seul cas de tuberculose évolutive. Dans tous les cas, on part de l'hypothèse que les patients ne sont orientés vers le service de TP que si leur séropositivité est connue et qu'ils souhaitent bénéficier du traitement. Dans les premiers scénarios, on suppose qu'un test cutané à la tuberculine a été effectué et que seuls les 25%-35% de sujets trouvés positifs passent à la deuxième étape. Celle-ci consiste à exclure les cas de tuberculose évolutive moyennant une radiographie thoracique et un examen clinique. Si l'on se base sur les estimations des études de faisabilité et d'efficacité présentées plus haut, il faudra soumettre 19 à 70 patients au test tuberculinique pour éviter l'apparition d'un nouveau cas de tuberculose. Le nombre de sujets qui prendront effectivement le TP sera cependant bien inférieur (4-7), car la plupart des patients abandonneront, du fait des modalités de sélection ou pour d'autres raisons (comme l'indiquent toutes les études de faisabilité). Le coût sera donc celui du dépistage chez 19 à 70 personnes et de la supervision du traitement chez 4 à 7 patients. Les avantages seront les économies correspondant au coût du traitement d'un cas de tuberculose évolutive et au coût occasionné par tout cas secondaire qui se serait produit par transmission avant que le cas indicateur ne reçoive un traitement adéquat.

Marginal costs per TB case in middle- and low-income countries are around US \$100. Assuming that each active case leads to at least 1 other case that requires treatment, a benefit of around US \$200 might be obtained by treating 4-7 tuberculin skin-test-positive subjects with PT. Average costs are considerably higher, so a larger-scale PT service would actually lead to a significantly greater saving through reduction in the number of staff or capital costs.

There would also be a benefit of earlier treatment of cases of active TB found during the screening procedures, which is not included in these estimates.

In the second set of scenarios, the screening criteria are less stringent and subjects are treated provided they do not have active TB, irrespective of tuberculin skin-test results. The efficacy is lower and the proportion expected to develop TB is lower. The number needed to be screened to prevent 1 new case of TB developing is rather similar to the first set of scenarios (15-78), but a larger number of clients would actually be treated so that costs would be higher.

Current VCT initiatives

While PT may provide a cost-effective intervention for those known to be HIV-positive, the great majority of people living with HIV infection are unaware of their status. The costs of voluntary counselling and testing services (estimated at around US \$15-25 per client) and the fact that most people tested will be seronegative and thus not eligible for PT, mean that establishing VCT specifically to deliver PT will not be a cost-effective approach. The meeting therefore also considered the future of VCT services in middle- and low-income countries.

Voluntary HIV testing accompanied by counselling has a place within a comprehensive range of measures for HIV/AIDS prevention, care and support. VCT services are currently offered through government outpatient and STD clinics; specialized VCT centres; maternal and child health clinics; HIV support and care organizations; and through outreach or mobile services. Demand for VCT services is increasing, particularly as interventions such as treatment to interrupt mother-to-child transmission become available. The AIDS Information Centre in Uganda has provided VCT to over 350 000 people since 1990 and *Espoir* in Côte d'Ivoire saw 45 000 clients and tested 25 000 in 1993-1997. There is at least one anonymous clinic in each of the 73 Thai provinces.

VCT provides an entry point not only for PT services, but also for an extended range of support, care and prevention activities. As further interventions for persons living with HIV/AIDS are defined, the demand for VCT is likely to rise. Examples include mother-to-child transmission and cotrimoxazole prophylaxis.

Preliminary data from a randomized trial of VCT compared to health information alone show greater behavioural changes in those given VCT than in those given information alone, and extrapolations from these data suggest that VCT could be as cost-effective an intervention for HIV prevention as syndromic management of STDs.

Les coûts marginaux pour chaque cas de tuberculose dans les pays à revenu moyen ou à faible revenu s'élèvent à US \$100 environ. En admettant que chaque cas évolutif entraîne au moins un autre cas nécessitant un traitement, on réalise une économie de US \$200 environ quand on administre le TP à 4-7 sujets positifs au test cutané à la tuberculine. Les coûts moyens étant beaucoup plus importants, un service de TP à plus grande échelle permettrait de faire bien plus d'économies en réduisant les effectifs du personnel ou les investissements initiaux.

Ces estimations ne tiennent pas compte de l'avantage que constitue le traitement précoce des cas de tuberculose évolutive recensés lors du processus de sélection.

Dans la deuxième série de scénarios, les critères de sélection sont moins stricts et les sujets sont traités indépendamment des résultats du test cutané à la tuberculine, à condition qu'ils ne souffrent pas de tuberculose évolutive. L'efficacité est moindre ainsi que la proportion de sujets susceptibles de développer la tuberculose. Le nombre de sujets à sélectionner pour prévenir l'apparition d'un nouveau cas de tuberculose est à peu près le même que dans les premiers scénarios (15-78), mais, étant donné qu'il faut traiter un plus grand nombre de patients, le coût sera plus élevé.

Initiatives actuelles en matière de dépistage volontaire et de conseil (VCT)

Le TP peut être une intervention rentable pour ceux dont la séropositivité est connue, mais la grande majorité des séropositifs ignorent qu'ils sont infectés par le VIH. Compte tenu du coût des services de dépistage volontaire et de conseil (estimé à US \$15-25 environ par personne) et étant donné que la plupart des personnes testées seront séronégatives et n'auront donc pas besoin du TP, il n'est pas rentable d'instaurer des services VCT exprès pour mettre le TP à la disposition de ceux qui en ont besoin. Les participants à la réunion se sont donc également intéressés au devenir des services VCT dans les pays à revenu moyen et à faible revenu.

Le dépistage volontaire du VIH associé à un service de conseil fait partie d'un ensemble complet de mesures de prévention de l'infection à VIH/SIDA, de soins et d'appui. Les prestations VCT sont actuellement assurées par les services publics de soins ambulatoires et spécialisés dans les MST; les centres VCT spécialisés; les centres de santé maternelle et infantile; les organisations d'aide et de soins aux séropositifs; les services mobiles ou de proximité. La demande de prestations VCT augmente, surtout à mesure qu'on met en place des interventions telles que le traitement destiné à interrompre la transmission mère-enfant. Depuis 1990, en Ouganda, plus de 350 000 personnes ont bénéficié des services VCT assurés par le *AIDS Information Centre*, et en Côte d'Ivoire, *Espoir* a conseillé 45 000 patients et effectué 25 000 tests de dépistage entre 1993 et 1997. En Thaïlande, il existe au moins un dispensaire anonyme dans chacune des 73 provinces.

Les services VCT sont une porte d'entrée non seulement pour les services de TP, mais aussi pour tout un ensemble de prestations – appui, soins, prévention. A mesure que l'on mettra au point d'autres interventions en faveur des personnes vivant avec le VIH/SIDA (par exemple le traitement pour éviter la transmission mère-enfant et la prophylaxie au cotrimoxazole), la demande de services VCT devrait augmenter.

D'après les données préliminaires issues d'un essai randomisé comparant l'efficacité des prestations VCT à celle d'une simple information sur la santé, on observe davantage de changements de comportement chez ceux qui ont bénéficié de services VCT que chez ceux qui ont seulement été informés, et l'extrapolation des données donne à penser que le VCT pourrait être une mesure de prévention de l'infection à VIH aussi rentable que la prise en charge des MST en fonction des syndromes.

Potential impact of PT

In order to make an impact on incidence of TB, PT has to be administered to a large number of people. In a high-density population served by a single health centre in sub-Saharan Africa, for example, there may be 200 000 people and around 500 new cases of TB annually. In order to prevent 10%-20% of these cases (a target that would allow one to notice the difference), the estimates above suggest that the PT service would need to screen 1 500-3 000 HIV-positive people, which means that the VCT services would need to test about 4 000-8 000 people per year. This number might be distributed between those being tested in maternal health services, stand-alone VCT sites, general health clinics, etc.

In the short term, delivery of PT will be limited by the number of sites where a sufficient number of people know their HIV status, or where there is sufficient demand for and capacity of VCT services. PT should therefore be promoted as an intervention for those living with HIV, rather than as a primary strategy to control the public health burden of tuberculosis.

Delivery of PT services

The priority for TB control programmes remains the detection and treatment of active cases, as formulated in the DOTS strategy. An efficient TB programme is an effective strategy to reduce transmission of TB. If the introduction of a PT service leads to less effective detection and treatment of active cases of TB, ongoing transmission will quickly outweigh any reduction in incidence of TB. PT services should therefore be developed in such a way that synergy is created with the TB diagnosis and treatment services. In particular, PT services should not drain resources from overstretched TB services. The capacity of the various organizations, both governmental and non-governmental, involved in care and prevention of TB and HIV/AIDS will vary from site to site. It is not possible therefore to provide a single model but some general criteria should apply.

- Initial screening of potential recipients of PT will be carried out by the voluntary counselling and testing services, which may be within government health services or not.
- Patients who have been coughing for more than 3 weeks should have 3 sputum samples examined in a quality-assured laboratory.
- Chest radiographs should be performed in all potential recipients.
- Patients who are found to have active TB during their screening for PT must have easy access to a treatment programme that has a high chance of curing them.
- Individuals with symptoms compatible with TB should not receive PT, even if a diagnosis is not made.
- Supplies of drugs for PT will usually be provided through the same mechanism that supplies the TB treatment service, and must be ordered and accounted for in a similar manner.
- Supervision of people taking PT may be carried out within the counselling and testing service, but must not detract from supervision of patients being treated for active TB.

Impact potentiel du TP

Pour avoir un effet sur l'incidence de la tuberculose, le TP doit être administré à un grand nombre de sujets. Dans une population très dense d'Afrique subsaharienne desservie par un seul centre de santé, par exemple, on comptera peut-être quelque 500 nouveaux cas de tuberculose par an pour 200 000 habitants. Pour éviter 10% à 20% de ces cas (objectif qui permettrait de constater une différence), il faut, d'après les estimations ci-dessus, que le service de TP soumette au dépistage entre 1 500 et 3 000 sujets VIH-positifs, ce qui suppose que les services VCT doivent tester entre 4 000 et 8 000 personnes par an environ, réparties entre les services de santé maternelle, les sites VCT indépendants, les dispensaires, etc.

Dans l'immédiat, la mise à disposition du TP se limite aux sites où les sujets qui connaissent leur situation vis-à-vis du VIH sont suffisamment nombreux, ou sur lesquels la demande de services VCT, et leur capacité, sont suffisantes. Il faut donc envisager le TP comme une intervention en faveur des personnes vivant avec le VIH plutôt que comme une stratégie primaire pour réduire le fardeau de la tuberculose sur la santé publique.

Services de TP: modalités de prestation

Pour les programmes de lutte antituberculeuse, la priorité reste le dépistage et le traitement des cas évolutifs, comme le préconise la stratégie DOTS. S'il est rentable, un programme de lutte antituberculeuse est une stratégie efficace pour réduire la transmission de la maladie. Si la mise en place d'un service de TP compromet l'efficacité du dépistage et du traitement des cas évolutifs, toute baisse de l'incidence de la maladie sera rapidement compensée par la persistance de la transmission. Les services de TP doivent donc fonctionner en synergie avec les services de diagnostic et de traitement de la tuberculose. Surtout, ils ne doivent pas épuiser les ressources de services de lutte antituberculeuse déjà trop sollicités. Le potentiel des diverses organisations gouvernementales et non gouvernementales responsables de la prise en charge et de la prévention de la tuberculose et de l'infection à VIH/SIDA varie d'un site à l'autre. Il est donc impossible de recommander un modèle unique; il y a cependant des critères généraux à respecter:

- La sélection initiale des bénéficiaires potentiels du TP sera effectuée par les services de dépistage volontaire du VIH et de conseil, qu'il s'agisse de services publics ou non.
- Pour les patients qui toussent depuis plus de 3 semaines, 3 échantillons d'expectorations seront examinés par un laboratoire conforme aux normes de qualité.
- Tous les bénéficiaires potentiels passeront une radiographie thoracique.
- Les patients chez qui l'on dépiste une tuberculose évolutive au cours du processus de sélection pour le TP doivent avoir facilement accès à un programme de traitement leur offrant de grandes chances de guérison.
- Il ne faut pas administrer le TP aux sujets qui ont des symptômes évocateurs de la tuberculose, même en l'absence de diagnostic.
- Les médicaments nécessaires pour le TP seront généralement fournis par le mécanisme qui approvisionne les services antituberculeux, et doivent être commandés et comptabilisés de la même façon.
- La supervision des patients sous TP peut être effectuée par le service de dépistage et de conseil, à condition de ne pas compromettre celle des patients qui suivent un traitement contre la tuberculose évolutive.

Drug regimens

Although 8 different regimens have been proven to reduce the risk of active tuberculosis in tuberculin-positive, HIV-positive adults, isoniazid is the regimen recommended in developing countries. Isoniazid may be given as daily, self-administered therapy for 6 months at a dose of 5 mg/kg to a maximum of 300 mg. These individuals should be seen monthly and given a 1-month supply of medication at each visit. Adherence may be improved by giving an additional 2-week emergency buffer supply to be used if the individual has to defer his or her monthly review.

Rifampicin-containing regimens are not recommended in order to eliminate the risk of promoting rifampicin resistance, through inadequate screening procedures or by misuse of the tablets.

Preventive therapy is contraindicated in patients with active tuberculosis and in patients with active (chronic or acute) hepatitis. Active tuberculosis must be excluded before beginning preventive therapy. Isoniazid should be given with caution to individuals who consume alcohol daily.

Patients should be monitored at the routine visits for adherence with treatment, drug toxicity, and signs or symptoms of active tuberculosis. Patients who interrupt therapy may be restarted with the aim of providing at least 6 months of isoniazid therapy during a 1-year period. Pill counts and self-report may be useful in assessing adherence.

Clients with symptoms of tuberculosis or toxicity to medication should be evaluated immediately. Preventive therapy should not be continued if the patient develops signs or symptoms of tuberculosis. These suspected cases must be properly evaluated for active tuberculosis and referred to the national TB programme for registration and treatment.

Although biochemical monitoring of liver enzymes for hepatitis is not routinely recommended, patients should be carefully educated about the symptoms of hepatitis and instructed to discontinue the drug promptly should these occur.

In addition, there should be regular counselling and education about the symptoms of drug toxicity, in particular hepatitis and active tuberculosis. Every opportunity to educate and counsel patients about HIV and its complications should be taken during preventive therapy.

Programmes or centres that offer PT should assess the effectiveness of PT regularly. This assessment should include attendance at scheduled appointments, adherence (number of persons started on preventive therapy and number completed), toxicity and withdrawals from therapy due to toxicity and number of suspected TB cases in screening and monitoring of therapy. Individual records should be maintained to document use of PT. Individual information would be aggregated for regular reports, which may be used by the TB programme to estimate future drug requirements.

Conclusions

In 1993, WHO and the IUATLD issued a joint statement which supported the recommendation of isoniazid PT for persons with both HIV and tuberculosis infections. Since

Schémas thérapeutiques

Bien qu'il existe 8 schémas thérapeutiques dont il est prouvé qu'ils réduisent le risque de tuberculose évolutive chez les adultes infectés par le VIH et positifs à la tuberculine, le schéma recommandé dans les pays en développement est celui de l'isoniazide. L'isoniazide peut se prendre en dose quotidienne autoadministrée à raison de 5 mg/kg jusqu'à un maximum de 300 mg, pendant 6 mois. Les bénéficiaires doivent être contrôlés tous les mois et recevoir 1 mois de traitement à chaque visite. L'observance sera meilleure si on leur remet une quantité supplémentaire de médicaments pour 2 semaines à utiliser en cas d'urgence s'ils ne pouvaient se présenter au contrôle en temps voulu.

Il n'est pas recommandé d'utiliser les schémas contenant de la rifampicine afin de ne pas favoriser la résistance à ce produit suite à une erreur de sélection ou de posologie.

Le traitement préventif est contre-indiqué chez les sujets souffrant de tuberculose évolutive ou d'hépatite évolutive (chronique ou aiguë). La tuberculose évolutive doit être exclue avant d'entamer le traitement préventif. L'isoniazide doit être administré avec prudence en cas de consommation quotidienne d'alcool.

Il faut contrôler les patients lors des visites systématiques pour vérifier l'observance du traitement, l'absence de toxicité du médicament et de signes ou symptômes de tuberculose évolutive. Les patients qui interrompent le traitement peuvent le reprendre afin que leur traitement préventif dure au moins 6 mois sur une période de 1 an. Le comptage des pilules et la présentation spontanée des patients peuvent être utiles pour vérifier l'observance.

Les sujets présentant des symptômes de tuberculose ou de toxicité du médicament doivent être examinés immédiatement. On interrompra le traitement préventif si des signes ou symptômes de la tuberculose apparaissent. Les cas suspects doivent être examinés comme il convient à la recherche de la tuberculose évolutive et orientés vers le programme national de lutte antituberculeuse, qui se chargera de les enregistrer et de les traiter.

Bien qu'il ne soit pas recommandé de surveiller en permanence l'apparition d'une hépatite par examens biochimiques des enzymes hépatiques, il faut soigneusement mettre en garde les patients contre la manifestation de symptômes d'hépatite et leur donner pour instruction d'arrêter promptement la prise du médicament en présence de tels symptômes.

Les patients doivent en outre être régulièrement informés et conseillés au sujet des symptômes de toxicité du médicament, surtout l'hépatite et la tuberculose évolutive. Au cours du traitement préventif, on saisira aussi toutes les occasions de les informer et de les conseiller au sujet de l'infection à VIH et de ses complications.

Les programmes ou centres qui offrent le TP doivent régulièrement évaluer son efficacité. Cette évaluation doit tenir compte de la présence des patients aux rendez-vous, de l'observance (nombre de sujets ayant entamé le traitement préventif et nombre de sujets l'ayant suivi jusqu'au bout), de la toxicité et de l'arrêt du traitement pour cause de toxicité, et enfin du nombre de cas suspects de tuberculose décelés lors de la sélection et du suivi. On consignera le déroulement du traitement sur des fiches individuelles. A partir de ces renseignements, on calculera des données globales qui seront régulièrement communiquées au programme de lutte antituberculeuse pour qu'il puisse prévoir les besoins en médicaments.

Conclusions

En 1993, l'OMS et l'UITMR ont publié une déclaration conjointe préconisant l'administration d'isoniazide à titre préventif aux sujets infectés à la fois par le VIH et par le bacille tuberculeux. Depuis,

then several randomized controlled clinical trials have confirmed the efficacy of PT, and a few studies have quantified the feasibility of implementing PT in a less-controlled setting.

The evidence shows that PT is not an alternative to the DOTS strategy for controlling TB, even in areas with a high prevalence of HIV. However, many opportunities for providing PT to people living with HIV have been missed and this has led to many cases of TB that could have been prevented.

The difference between the conclusions of the meeting in February 1998 and the 1993 guidelines is one of emphasis, rather than content. PT should be part of the package of care available to persons living with HIV/AIDS. The next steps should be to develop systems that greatly increase the accessibility of PT to people living with HIV in settings of high TB prevalence, while ensuring that the efficiency of TB control programmes is not compromised. To do so will require greater collaboration between those fighting TB and those fighting HIV/AIDS.

plusieurs essais contrôlés randomisés ont confirmé l'efficacité du TP, et quelques études ont permis de déterminer dans quelle mesure on pouvait appliquer le TP quand les conditions sont moins bien maîtrisées.

Il apparaît que le TP ne peut se substituer à la stratégie DOTS dans la lutte antituberculeuse, même dans les zones à forte prévalence du VIH. Cependant, on a manqué beaucoup d'occasions d'administrer le TP aux personnes vivant avec le VIH et bien des cas de tuberculose auraient pu ainsi être évités.

La différence entre les conclusions de la réunion de février 1998 et les orientations de 1993 est une question d'éclairage plutôt que de contenu. Le TP doit faire partie de l'ensemble des soins dispensés aux personnes vivant avec le VIH/SIDA. L'étape suivante consiste à élaborer des systèmes rendant le TP beaucoup plus accessible aux personnes vivant avec le VIH dans les zones de forte prévalence de tuberculose, tout en veillant à ne pas compromettre la rentabilité des programmes de lutte antituberculeuse. Pour cela, il faut que ceux qui combattent la tuberculose et ceux qui combattent le VIH/SIDA collaborent plus étroitement.

Articles appearing in the *Weekly epidemiological record* may be reproduced without prior authorization, provided due credit is given to the source.

Les articles paraissant dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* peuvent être reproduits sans autorisation préalable, sous réserve d'indication de la source.

Influenza

Canada (9 November 1999).¹ There is limited influenza activity across the country. Most isolates identified in October were influenza A, subtype A(H3N2).

France (10 November 1999).² Two additional cases of influenza A were detected during the last week of October, in Ile-de-France and Normandy.

Germany (9 November 1999).² Consultations on acute respiratory infection are within the normal range for the season. One influenza A virus was isolated, subtype A(H3N2).

Netherlands (9 November 1999). Influenza activity has been at a baseline level since the start of the season. Three influenza A virus isolates were reported. The first, during the first week of October, was of subtype A(H3N2).

Poland (30 October 1999).³ One influenza A virus, subtype A(H3N2), was diagnosed by antigen detection during the third week of October. The incidence rate of influenza-like illness has remained at a very low level.

Portugal (6 November 1999). The first influenza case, influenza A(H3N2), was diagnosed by antigen detection during the third week of October. The incidence rate of influenza-like illness remains at a very low level.

¹ See No. 43, 1999, p. 363.

² See No. 45, 1999, p. 384.

³ See No. 44, 1999, p. 376.

Grippe

Canada (9 novembre 1999).¹ On constate une activité grippale limitée dans tout le pays. La plupart des isolements identifiés en octobre étaient de grippe A, sous-type A(H3N2).

France (10 novembre 1999).² Deux cas supplémentaires de grippe A ont été dépistés pendant la dernière semaine d'octobre en Ile-de-France et en Normandie.

Allemagne (9 novembre 1999).² Les consultations pour infections respiratoires aiguës étaient dans les normes pour la saison. Un virus grippal A a été isolé, de sous-type A(H3N2).

Pays-Bas (9 novembre 1999). L'activité grippale est restée à des niveaux de base depuis le début de la saison. Trois isolements de virus grippal A ont été signalés. Le premier, pendant la première semaine d'octobre, était de sous-type A(H3N2).

Pologne (30 octobre 1999).³ Un virus grippal A, de sous-type A(H3N2), a été dépisté par analyse antigénique pendant la troisième semaine d'octobre. Les taux d'incidence des syndromes grippaux sont restés à de très bas niveaux.

Portugal (6 novembre 1999). Le premier cas de grippe, de type A(H3N2), a été dépisté par analyse antigénique pendant la troisième semaine d'octobre. Les taux d'incidence des syndromes grippaux sont encore à de très bas niveaux.

¹ Voir N° 43, 1999, p. 363.

² Voir N° 45, 1999, p. 384.

³ Voir N° 44, 1999, p. 376.

Health conditions, East Timor

With the rainy season in East Timor beginning in November, epidemic diseases (such as cholera and malaria) are becoming a major public health concern in the area. Epidemiological studies on East Timorese refugees in Australia have shown that 2.9% of them are active carriers of tuberculosis (TB) – which could amount to around 20 000 people with active TB in the area. It is essential therefore that TB treatment programmes be re-established if a significant increase in the number of TB-carriers/infected people is to be avoided. The WHO-recommended DOTS strategy for TB can be adapted for implementation in this situation, ensuring that patients receive their drugs daily, and consequently are cured rather than develop multidrug-resistant TB.

WHO already has field personnel in both East and West Timor. They have been supporting the health authorities in East Timor, offering technical guidance to other UN agencies and nongovernmental organizations in the field, and setting up a communicable disease surveillance system in East Timor.

Cholera, Africa – update

Kenya. In September, 254 cases with 10 deaths were reported in Migori district, Nyanza province and in Koibatek district, Rift Valley province. These new cases increased the cumulative figures to 10 064 cases with 342 deaths since January 1999.

Mozambique. In late September, a resurgence was reported in Macanga district, Tete province where 49 cases with 5 deaths occurred. An outbreak occurred in Tete province earlier in the year, when 4 725 cases with 148 deaths were registered.

Somalia. As of the end of August, a total of 7 154 cases had been reported since the beginning of the year. Cholera was reported in new areas and the hospital in Bosasso was registering 3-4 cases of watery diarrhoea daily. The age group most affected was >5 years. The hospital admitted a total of 190 cases of which 15 were fatal.

Uganda. From the end of August up to 19 September, a total of 351 cases with 3 deaths was reported. The most affected area was Kasese district in Western region which reported 98% of the total recorded cases.

Situation sanitaire, Timor oriental

Avec la saison des pluies qui commence en novembre au Timor oriental, les maladies épidémiques comme le choléra et le paludisme sont susceptibles de poser un problème majeur de santé publique dans cette région. Les études épidémiologiques menées sur des réfugiés Est-timorais en Australie montrent que 2,9% d'entre eux sont porteurs actifs de tuberculose. Cela signifierait que 20 000 personnes dans la zone seraient atteintes de tuberculose évolutive. Il est donc indispensable que les programmes de traitement de la tuberculose soient rétablis afin d'éviter une explosion du nombre de personnes porteuses de tuberculose ou infectées. La stratégie DOTS recommandée par l'OMS pour le traitement de la tuberculose peut être adaptée à une mise en œuvre dans ces circonstances, en assurant que les patients recevront quotidiennement leurs médicaments et donc guériront au lieu de faire une tuberculose multirésistante.

L'OMS dispose déjà de personnel de terrain au Timor oriental et au Timor occidental, personnel qui a aidé les autorités sanitaires au Timor oriental, fourni des conseils techniques aux autres institutions des Nations Unies et organisations non gouvernementales sur le terrain, et mis en place un système de surveillance des maladies transmissibles au Timor oriental.

Choléra, Afrique – mise à jour

Kenya. En septembre, 254 cas dont 10 décès ont été signalés dans le district de Migori, province de Nyanza et dans le district de Koibatek, province de la vallée du Rift. Ces nouveaux cas ont porté le chiffre cumulé à 10 064 cas dont 342 décès depuis janvier 1999.

Mozambique. Fin septembre, une recrudescence a été signalée dans le district de Macanga, province de Tete, où 49 cas dont 5 décès se sont produits. Une flambée avait déjà eu lieu dans la province de Tete en début d'année, au cours de laquelle 4 725 cas dont 148 décès avaient été enregistrés.

Somalie. A la fin août, un total de 7 154 cas avait été notifié depuis le début de l'année. Le choléra était signalé dans de nouvelles zones, et l'hôpital de Bosaso enregistrait quotidiennement 3-4 cas de diarrhée hydrique. Le groupe d'âge le plus touché était >5 ans. L'hôpital a admis un total de 190 cas dont 15 mortels.

Ouganda. Entre fin août et le 19 septembre, un total de 351 cas dont 3 décès a été signalé. La zone la plus touchée était le district de Kasese dans la région Ouest, qui a notifié 98% du nombre total de cas enregistrés.

Health administrations are reminded that under the provisions of Article 3 of the International Health Regulations they should notify the Organization within 24 hours of being informed that the first case of a disease subject to the Regulations has occurred in their territory. The infected area should be notified within the subsequent 24 hours if not already communicated.

Il est rappelé aux administrations sanitaires qu'aux termes de l'article 3 du Règlement sanitaire international elles doivent adresser une notification à l'Organisation dans les 24 heures, dès qu'elles sont informées qu'un premier cas d'une maladie soumise au Règlement a été signalé dans une zone de leur ressort. Dans les 24 heures qui suivent, elles adressent notification de la zone infectée si elle n'a pas encore été communiquée.

Outbreak news

Cholera, Rwanda. On 25 October, an outbreak was notified by the Chief Medical Officer of the Ruhengeri health region, where the main hospital had admitted suspect cholera cases. Two samples were confirmed by laboratory as *Vibrio cholerae* serotype Inaba.

Le point sur les épidémies

Choléra, Rwanda. Le 25 octobre, une flambée a été signalée par le médecin-chef de la région sanitaire de Ruhengeri, où l'hôpital principal avait admis des cas de choléra présumés. Le laboratoire a confirmé que 2 échantillons étaient de *Vibrio cholerae*, sérotype Inaba.

<p>On 26 October, a team from the Ministry of Health visited the area to further investigate and evaluate the situation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the first case was recorded on 14 October; • from 14 to 31 October, a total of 140 cases and 5 deaths were reported in Ruhengeri health region; • the communes of Cyabingo, Kigombe and Nyakinama were affected; • most cases used water from the river Kigombe for domestic purposes and drinking. It was noted that the latrines in the affected communities were built along the river bank and a likely source of contamination. In response to the outbreak, the health authorities: • established a surveillance system (daily notification) in all affected communes to detect new cases; • provided oral rehydration salts, intravenous fluids and antibiotics to local health officers for treating cases; • disseminated education messages on hygiene through the local health officers; • distributed chlorine tablets to the population for treating water. 	<p>Le 26 octobre, une équipe du Ministère de la santé s'est rendue dans la zone pour étudier et évaluer la situation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • le premier cas a été enregistré le 14 octobre; • du 14 au 31 octobre, un total de 140 cas dont 5 décès avait été signalé dans la région sanitaire de Ruhengeri; • les communes de Cyabingo, Kigombe et Nyakinama ont été touchées; • la majorité des cas avaient utilisé de l'eau de la rivière Kigombe à usage domestique et l'avait bue. On a noté que les latrines des communautés touchées étaient construites sur les berges de la rivière et étaient une source probable de contamination. Pour lutter contre la flambée, les autorités sanitaires ont: • établi un système de surveillance (notifications quotidiennes) dans toutes les communes touchées afin de dépister les nouveaux cas; • fourni des sels de réhydratation orale, des fluides intraveineux et des antibiotiques au personnel sanitaire local pour traiter les cas; • propagé des messages concernant l'hygiène par l'intermédiaire du personnel sanitaire local; • distribué des comprimés de chlore à la population pour traiter l'eau.
--	---

DISEASES SUBJECT TO THE REGULATIONS MALADIES SOUMISES AU RÈGLEMENT

<p>Notifications received from 12 to 18 November 1999</p> <p>C – cases, D – deaths, ... – data not yet received, i – imported, r – revised, s – suspect</p> <p>Cholera • Choléra</p> <p>Africa • Afrique</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">C</td> <td style="text-align: center;">D</td> </tr> <tr> <td>Kenya</td> <td style="text-align: center;">1-30.IX</td> <td></td> </tr> <tr> <td>.....</td> <td style="text-align: center;">254</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> <tr> <td>.....</td> <td style="text-align: center;">9.V-31.VIII</td> <td></td> </tr> <tr> <td>.....</td> <td style="text-align: center;">1 307</td> <td style="text-align: center;">45</td> </tr> </table>		C	D	Kenya	1-30.IX		254	10	9.V-31.VIII		1 307	45	<p>Notifications reçues du 12 au 18 novembre 1999</p> <p>C – cas, D – décès, ... – données non encore disponibles, i – importé, r – révisé, s – suspect</p> <p>Rwanda¹</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">14-31.X</td> </tr> <tr> <td>.....</td> <td style="text-align: center;">140 5</td> </tr> </table> <p>Asia • Asie</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">C</td> <td style="text-align: center;">D</td> </tr> <tr> <td>Singapore – Singapour</td> <td style="text-align: center;">11.XI</td> <td></td> </tr> <tr> <td>.....</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </table> <p>¹ See note above. – Voir note ci-dessus.</p>		14-31.X	140 5		C	D	Singapore – Singapour	11.XI		2	0
	C	D																											
Kenya	1-30.IX																												
.....	254	10																											
.....	9.V-31.VIII																												
.....	1 307	45																											
	14-31.X																												
.....	140 5																												
	C	D																											
Singapore – Singapour	11.XI																												
.....	2	0																											

<p>Newly infected areas as at 18 November 1999</p> <p>For criteria used in compiling this list, see No. 42, 1999, p. 356.</p>	<p>Zones nouvellement infectées au 18 novembre 1999</p> <p>Les critères appliqués pour la compilation de cette liste sont publiés dans le N° 42, 1999, p. 356.</p>
<p>Cholera • Choléra</p> <p>Africa • Afrique</p> <p>Kenya</p> <p>Rift Valley Province Koibatek District</p> <p>Rwanda</p> <p>Ruhengeri Health Region Cyabingo District Kigombe District Nyakinama District</p>	

<p>WWW access: http://www.who.int/wer E-Mail: send message subscribe wer-reh to majordomo@who.int Telex: 415416 Fax: (41-22) 791 41 98 Price of the Weekly epidemiological record Annual subscription Sw. fr. 230.–</p>	<p>Accès WWW: http://www.who.int/wer Courrier électronique: envoyer message subscribe wer-reh à majordomo@who.int Télex: 415416 Fax: (41-22) 791 41 98 Prix du Relevé épidémiologique hebdomadaire Abonnement annuel Fr. s. 230.–</p>	
10.500 11.99	ISSN 0049-8114	Printed in Switzerland