

► révisées en 1997, afin de mettre en place de tels standards (5). Dans le monde, tous les projets s'appuient sur trois principes de base : (i) échantillons représentatifs et d'une taille suffisante pour des analyses épidémiologiques ; (ii) distinction entre les cas jamais traités et les cas déjà traités ; et (iii) utilisation de méthodes de laboratoire recommandées au niveau international pour les antibiogrammes. Un réseau global de laboratoires de référence supranationaux (LRS) de l'OMS/IUATLD a été mis en place afin de permettre des contrôles de qualité à l'échelle internationale, facilitant ainsi la comparaison des résultats (4).

Il était cependant nécessaire d'adapter à l'Europe les recommandations « globales » existantes (5), du fait que cette région dispose de moyens plus importants que d'autres. Par exemple, la mise en relation des résultats de laboratoires et des données cliniques peut être automatisée par le biais de systèmes d'information informatisés, ce qui facilite la surveillance en routine de la résistance aux antituberculeux. Cela devrait également permettre d'analyser la prévalence selon l'origine du patient. En Europe de l'Ouest, il est important pour étudier l'épidémiologie de la TB de distinguer les cas chez les patients originaire du pays et les cas chez les patients d'origine étrangère. Enfin, la mise en place de registres des cas de tuberculose multirésistante, recensant les cas résistants en début de traitement et les cas chez qui la résistance est apparue en cours de traitement, est un outil de surveillance nouveau et important. Ces éléments font à présent partie des nouvelles recommandations européennes résumées dans ce numéro d'*Eurosurveillance* et publiées ailleurs sous leur forme intégrale (6).

Aujourd'hui, le défi est de partager les connaissances épidémiologiques et d'élargir les contrôles de qualité des laboratoires afin d'amener tous les pays à mettre en place un système de surveillance en routine. Cela permettra de « cartographier » l'étendue de la tuberculose résistante en Europe et d'en suivre l'évolution. La composition du réseau global européen des LRS a d'ores et déjà été élargie à quatre sous-groupes coordonnés par les LRS en France, en Allemagne, en Suède et au Royaume-Uni. Ces LRS envoient les souches de *M. tuberculosis* reçues chaque année du Centre Coordinateur Global des LRS (Anvers, Belgique) à la plupart des laboratoires nationaux de référence pour des tests de contrôle de qualité. Ainsi, tous les pays européens, y compris les pays de l'ex-Union Soviétique, seront bientôt associés au réseau global des LRS.

Les informations disponibles actuellement indiquent de très faibles prévalences de la tuberculose multirésistante en Europe de l'Ouest. Au niveau mondial, certaines des prévalences les plus élevées ont été détectées dans les ex-républiques soviétiques de Lettonie, d'Estonie et de Russie (4,7). Dans le contexte de « village global » dans lequel nous vivons, l'Europe doit s'assurer qu'un système de surveillance aux médicaments à l'échelle de l'ensemble de la région soit mis en place rapidement. Ce système permettra de suivre les tendances et d'encourager des interventions visant à endiguer la tuberculose multirésistante là où elle est hors de contrôle. C'est par une surveillance rigoureuse et un suivi approprié que les efforts de contrôle de la TB pourront être évalués, modifiés, et finalement optimisés. ■

References

1. EuroTB (CESES/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. *Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1997*. St Maurice: CESES, September 1999.
2. Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC, Forssbohm M, Migliori GB, Schwoebel V, et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting of tuberculosis cases. *Eur Respir J* 1996; **9**:1097-1104.
3. Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, Grzemska M, et al. Standardised tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. *Eur Respir J* 1998; **12**:505-10.
4. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Antituberculosis drug resistance in the world. Report n. 2. Prevalence and trends*. Geneva: World Health Organization. WHO/CDS/TB/2000.278.
5. WHO/IUATLD Global Working Group on Antimicrobial Drug Resistance Surveillance. *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis, 1997*. Geneva: WHO, 1997. WHO/TB/96.216.
6. Schwoebel V, Lambregts-van Weezenbeck C, Moro ML, Drobniewski F, Hoffner S, Raviglione MC, et al. Standardisation of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. Recommendations of a WHO and IUATLD Working Group. *Eur Respir J* 2000; **16**:364-71.
7. Schwoebel V, Antoine D, Veen J and the national coordinators for tuberculosis surveillance. Feasibility of surveillance of resistance to antituberculosis drugs: Europe, 1997 *Eurosurveillance* 2000; **5** (4):40-43

► before and those previously treated, and (iii) use of internationally recommended laboratory methods for drug susceptibility testing. A WHO/IUATLD global network of supranational reference laboratories (SRL) was established to permit international proficiency testing, thus making results more easily comparable (4).

In Europe, however, some adaptations of the existing 'global' guidelines (5) were necessary, as more resources are available in this region than in others. For instance, linkage of laboratory results with clinical data can be automated through computerised information systems, rendering routine surveillance of drug resistance easily achievable. This should also permit analysis of prevalence by patient origin: as in western Europe it is important to assess the epidemiology of TB in cases of local and foreign origins separately. The establishment of multidrug resistant TB (MDR-TB) registers, capturing cases who present initially with this form of disease and those who acquire it during treatment, is a novel and important monitoring tool. These elements form part of the new European recommendations summarised in this issue of *Eurosurveillance* and published in full elsewhere (6).

The challenge is now to share epidemiological knowledge and to expand laboratory proficiency testing to guide all countries in the setting up of routine surveillance in order to map the extent of drug resistant TB in Europe and monitor trends. The European component of the global SRL network has already been expanded into four sub-networks coordinated by SRLs in France, Germany, Sweden, and the United Kingdom. These SRLs distribute the strains of *M. tuberculosis* received each year from the SRL Global Coordinating Centre (Antwerp, Belgium) to most national reference laboratories in Europe for proficiency testing. Thus, soon all European countries, including those of the former Soviet Union, will be linked to the global network of SRLs.

The information currently available shows very low prevalences of MDR-TB in western Europe, while in the former Soviet republics of Latvia, Estonia and Russia some of the highest prevalences in the world have been detected (4,7). As we live in a 'global village,' Europe needs to ensure that the region-wide drug resistance surveillance system is implemented swiftly to monitor trends and foster containment interventions where MDR-TB is out of control. It is through sound surveillance and proper monitoring that TB control efforts can be assessed, corrected and, ultimately, optimised. ■

EUROSYNTHÈSE

Surveillance de la résistance aux antituberculeux : les recommandations européennes

V. Schwoebel¹, C.S.B. Lambregts², M.L. Moro³, F. Drobniewski⁴, S.E. Hoffner⁵, M.C. Raviglione⁶, H.L. Rieder⁷ au nom d'un Groupe de Travail de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (IUATLD)

¹ Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France

² Royal Netherlands Tuberculosis Association, La Haye, Pays-Bas

³ Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italie

⁴ Public Health Laboratory Service, Londres, Royaume-Uni

⁵ Institut Suédois pour le Contrôle des Maladies Infectieuses, Solna, Suède

⁶ Organisation Mondiale de la Santé, Genève, Suisse

⁷ Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, Paris, France.

Le contrôle de la tuberculose se heurte au problème de la résistance aux antituberculeux, dont l'étendue en Europe reste mal connue. L'objectif des récentes recommandations européennes sur la surveillance de la résistance aux antituberculeux, émises par un groupe de travail réunissant des représentants de l'OMS, de l'IUATLD et de 35 pays de la Région Europe de l'OMS, est d'améliorer la standardisation des définitions et des méthodes. Elles mettent l'accent sur l'assurance de la qualité et sur la mise en relation des données de laboratoires et des données de déclaration. A l'avenir, la surveillance de la résistance aux antituberculeux devrait faire partie intégrante de la surveillance de la tuberculose.

EUROROUNDUP

European recommendations on surveillance of antituberculosis drug resistance

V. Schwoebel¹, C.S.B. Lambregts², M.L. Moro³, F. Drobniewski⁴, S.E. Hoffner⁵, M.C. Raviglione⁶, H.L. Rieder⁷ on behalf of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)

¹ Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France

² Royal Netherlands Tuberculosis Association, The Hague, The Netherlands

³ Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

⁴ Public Health Laboratory Service, London, United Kingdom

⁵ Swedish Institute for Infectious Disease Control, Solna, Sweden

⁶ World Health Organization, Geneva, Switzerland.

⁷ International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France.

Antituberculosis drug resistance, whose extent in Europe is not well documented, is a serious threat to tuberculosis control. The aim of the recent European recommendations on antituberculosis drug resistance surveillance, issued by a working group composed by representatives of WHO, IUATLD and of 35 countries of the WHO European Region, is to enhance standardisation of definitions and methods. These recommendations emphasise quality assurance and linkage of laboratory reports of drug susceptibility tests with clinical notification data. Antituberculosis drug resistance surveillance should become an integral component of tuberculosis surveillance.

La résistance aux antituberculeux, et en particulier la multirésistance (définie comme la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine, avec ou sans résistance à d'autres médicaments) est un vrai problème face au contrôle de la tuberculose. Le traitement des malades présentant une multirésistance est long et coûteux et les résultats généralement médiocres. Les cas de tuberculose multirésistante peuvent être contagieux pendant une période prolongée et être responsables d'épidémies, en particulier chez les personnes infectées par le VIH. La résistance aux antituberculeux résulte de la sélection de bacilles mutants résistants lors d'un traitement inadapté, sa présence au sein d'une communauté est donc un indicateur d'une mauvaise utilisation, présente ou passée, des antituberculeux.

Au cours des dernières années, des épidémies de tuberculose multirésistante ont été rapportées en Europe de l'Ouest (1-3) et certains pays d'Europe de l'Est (4) ont des taux de résistance importants. L'étendue de la résistance aux antituberculeux en Europe reste cependant mal documentée.

Un groupe de travail comprenant des représentants de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), de l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (IUATLD) et de 35 pays de la région Europe de l'OMS a été mis en place en 1998 afin d'adapter au contexte Européen les recommandations internationales publiées récemment par l'OMS/IUATLD (5). Le rapport complet des recommandations et la liste des participants à ce groupe de travail ont fait l'objet d'une publication récente (6).

Les systèmes européens de surveillance de la résistance aux antituberculeux en Europe

En 1998, une enquête par voie postale a été menée auprès des coordinateurs de la surveillance de la tuberculose dans les 51 pays de la région Europe de l'OMS, à laquelle 47 pays ont répondu. Trente-deux pays effectuaient un antibiogramme de façon systématique chez tous les patients atteints de tuberculose. Le nombre de laboratoires (publics ou privés) pratiquant ces antibiogrammes par million d'habitants variait de façon importante d'un pays à l'autre, de 0,1 au Royaume-Uni à 3,2 en Biélorussie. La plupart des pays (35) avaient un laboratoire national de référence pour les mycobactéries avec des responsabilités variées comprenant l'expertise, la formation, la recherche et les programmes « d'assurance qualité ». Si la majorité de ces laboratoires (22) participaient à un programme international de contrôle de qualité, seuls 11 d'entre eux organisaient un tel programme pour les autres laboratoires du pays.

Trente-neuf pays ont déclaré avoir effectué une surveillance de la résistance aux antituberculeux au cours de la période 1992-1997. Dans 24 pays, un ou plusieurs systèmes nationaux de surveillance en continu étaient mis en place : 22 étaient basés sur la déclaration des résultats des antibiogrammes pour les médicaments de première intention ou des cas résistants. Dans quatre pays (Belgique, Danemark, France et Portugal), seuls les cas de tuberculose multirésistante étaient déclarés. Les résultats de laboratoires ont été mis en relation avec les données de déclaration de la tuberculose dans seulement quelques pays. Des enquêtes nationales ont été réalisées dans quatre pays et 15 pays disposaient de systèmes ne couvrant pas l'ensemble du territoire national.

Ces données, y compris la généralisation de la pratique de l'antibiogramme dans bon nombre de pays montrent que la surveillance de la résistance aux antituberculeux en Europe est possible. Il est cependant nécessaire d'améliorer la standardisation.

Les objectifs de la surveillance de la résistance aux antituberculeux

Au niveau national, les objectifs sont d'évaluer la qualité des traitements antituberculeux, d'identifier les populations à haut risque de résistance et, dans un deuxième temps, de fournir des indications sur la transmission de la tuberculose résistante. Les résultats devraient permettre d'améliorer le traitement de la tuberculose et de mieux cibler les actions pour prévenir le développement et la transmission de la tuberculose résistante.

Au niveau européen, l'objectif est de comparer entre les pays les niveaux de résistance et leur évolution et d'identifier les groupes de population à haut risque afin d'aider à coordonner les efforts de contrôle de la tuberculose.

Méthodes

Dans les pays où les ressources le permettent, les laboratoires devraient déclarer les résultats des tests de sensibilité (ou antibiogrammes) de tous les isolats du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. La déclaration par les laboratoires des isolats *M. tuberculosis* représente déjà un élément essentiel des recommandations européennes pour la surveillance de la tuberculose (7,8).

D'autres solutions sont envisageables dans les pays où un tel système ne peut être mis en place : enquêtes représentatives basées sur un échantillonnage approprié, ou surveillance sentinelle à partir d'une sélection de laboratoires ou de centres de diagnostic non tirés au sort. ➤

Antituberculosis drug resistance, and in particular multi-drug resistance (MDR, defined as resistance to isoniazid and rifampicin with or without resistance to other drugs), is a serious threat to tuberculosis control. Treatment of MDR tuberculosis patients is long and costly and its outcome is generally poor. The prolonged contagiousness of MDR tuberculosis patients may cause outbreaks, particularly among people with HIV infection. Since drug resistance results from the selection of resistant mutant bacilli following inadequate treatment, its presence in a community is an indicator of past or present misuse of antituberculosis drugs.

In recent years, outbreaks of MDR tuberculosis were reported in western Europe (1-3) and high levels of drug resistance were reported in some eastern European countries (4). The extent of antituberculosis drug resistance in Europe is, however, not well documented.

A working group consisting of representatives of the World Health Organization (WHO), of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), and of 35 countries of the WHO European Region, was set up in 1998 to adapt recently published WHO/IUATLD international recommendations (5) to the European context. The complete report of the recommendations with the list of all members of the working group was recently published (6).

Review of existing antituberculosis drug resistance surveillance systems in Europe

A mail survey was conducted in 1998 among the coordinators for tuberculosis surveillance in the 51 countries of the WHO European Region. A total of 47 countries responded. In 32 countries, drug susceptibility tests (DST) were routinely performed in all tuberculosis patients. The number of laboratories (public or private) offering DST per million inhabitants varied widely by country, from 0.1 in the United Kingdom to 3.2 in Belarus. Most countries (35) had an established national reference laboratory for mycobacteria, with various responsibilities including expertise, training, research and quality assurance programmes. The majority of these laboratories (22) participated in an international proficiency testing programme, but only a few (11) organised proficiency testing for other laboratories in their own country.

A total of 39 countries reported having conducted antituberculosis drug resistance surveillance in the period 1992-1997. In 24 countries, one or more ongoing national systems were organised: 22 systems based on the reporting of susceptibility results to first line drugs or of drug resistant isolates, and four (in Belgium, Denmark, France and Portugal) based on the reporting of MDR isolates only. Laboratory reports were linked with data of the tuberculosis notification in only a few countries. National surveys were conducted in four countries and systems not covering the entire country were also organised in 15 countries.

These data, including the general practice of DST in many European countries, indicate that surveillance of antituberculosis drug resistance is feasible. There is, however, a need to improve the standardisation.

Objectives of antituberculosis drug resistance surveillance

National aims are to evaluate the quality of tuberculosis treatment in the country, to identify populations at high risk of drug resistance and, secondarily, to provide indications on the transmission of drug resistant tuberculosis. Results should help improve tuberculosis treatments and target interventions for preventing the development and transmission of drug resistant tuberculosis.

At the European level, drug resistance levels and trends should be compared across countries and high risk population groups should be identified, in order to help coordinate tuberculosis control efforts.

Methods

In countries where resources allow, laboratories should report drug susceptibility test (DST) results on all isolates of *Mycobacterium tuberculosis* complex. Laboratory reporting of *M. tuberculosis* isolates already forms an essential part of the European recommendations on tuberculosis surveillance (7,8).

Where such a system cannot be organised, representative surveys based on a suitable sampling scheme, or sentinel surveillance based on a non-random selection of laboratories or diagnostic centres, are possible alternatives. ➤

► Les médicaments de première ligne à tester sont l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et la streptomycine. L'antibiogramme devrait être réalisé selon l'une des méthodes suivantes :

- la méthode des proportions sur milieu Löwenstein-Jensen ou de Middlebrook 7H10
- la méthode radiométrique des proportions
- la méthode des ratios de résistance
- la méthode de concentration absolue.

Quelle que soit la méthode adoptée, l'assurance de la qualité (9) est essentielle. Elle comprend un contrôle de qualité interne et, dans les pays où plusieurs laboratoires effectuent des antibiogrammes, un programme national de contrôle de la qualité doit être organisé avec un échange régulier de panels de souches codées entre les laboratoires afin de les re-tester à l'aveugle. En outre un programme international de contrôle de la qualité devrait être organisé entre les laboratoires de référence nationaux et un laboratoire (supranational) externe. Un réseau européen de laboratoires de référence supranationaux a été mis en place à cet effet par l'OMS et l'IUATLD.

La mise en relation des données de laboratoires et des données cliniques de déclaration doit être réalisée le plus tôt possible au niveau local ou national, basée sur la date de prélèvement (afin d'identifier l'échantillon prélevé au début du traitement) et sur le nom du patient ou un autre identifiant (selon les exigences légales du pays).

L'analyse des données

La proportion des cas de tuberculose dont le bacille est résistant à un médicament ou à une combinaison de médicaments en début de traitement, en particulier la proportion de résistance à l'isoniazide, à la rifampicine ou aux deux médicaments (multirésistance, MDR) sont les principaux indicateurs d'intérêt. Ces proportions doivent être calculées parmi le nombre total de cas confirmés (i.e. culture-positif) déclarés au cours d'une année civile, et séparément :

- chez les patients déjà traités (au moins un mois de traitement avec une combinaison d'antituberculeux, en excluant la chimiothérapie préventive), représentant un indicateur de résistance acquise;
- chez les patients jamais traités (comme définis précédemment), représentant un indicateur de résistance primaire.

Les résultats doivent être présentés par année civile et analysés selon l'âge, le sexe, la localisation de la maladie, et les résultats des frottis d'expectoration. Dans les pays d'Europe déclarant un niveau élevé de résistance chez les immigrants, les résultats doivent être analysés séparément en tenant compte de l'origine (lieu de naissance) du patient. L'évolution des proportions de résistance spécifique par âge parmi les patients jamais traités et nés dans le pays où le diagnostic a été réalisé, peut donner une indication sur le développement de la résistance au cours du temps.

La surveillance de la multirésistance

La surveillance de la résistance en début de traitement ne capte qu'un sous-groupe de cas multirésistants, la multirésistance pouvant apparaître en cours de traitement (et donc ne pas être présente au moment de la déclaration). De plus, les cas de tuberculose multirésistante peuvent rester contagieux pendant une longue période sans être à nouveau déclarés. Il est cependant possible de mettre en place un système de surveillance spécifique pour la tuberculose multirésistante, sous réserve qu'un antibiogramme soit réalisé au moins une fois par an chez ces patients. La déclaration des isolats multirésistants devrait être possible, y compris dans les pays où la déclaration de l'ensemble des résultats d'antibiogramme ne peut encore être mise en place.

Le nombre de patients avec au moins un isolat multirésistant sur une année civile permet d'estimer la prévalence annuelle de la tuberculose multirésistante dans le pays. Hormis l'âge, le sexe, le lieu de naissance, les antécédents de tuberculose, la localisation de la maladie et les résultats du frottis d'expectoration, d'autres informations tels que le traitement et ses résultats ainsi que le statut sérologique VIH du patient peuvent être recueillies. Ces informations pourraient être obtenues au moins une fois par an, soit par une mise en relation avec les données de déclaration de la tuberculose, soit à partir d'un questionnaire distinct.

Conclusion

Dans tous les pays disposant de moyens suffisants, la surveillance de la résistance aux antituberculeux doit faire partie intégrante de la surveillance de la tuberculose. Le réseau européen de laboratoires supranationaux créé récemment devrait faciliter la mise en place d'une assurance qualité. La mise en relation des déclarations des laboratoires sur les résultats des antibiogrammes et des données cliniques de la déclaration est un élément essentiel pour obtenir une information valide et représentative de la résistance aux antituberculeux. L'intégration des laboratoires dans le système de déclaration, comme cela est recommandé, devrait aider à atteindre cet objectif. ■

► First line drugs tested are isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin. DST should be performed using one of the following methods:

- the proportion method on Löwenstein-Jensen or Middlebrook 7H10 medium
- the radiometric proportion method
- the resistance ratio method
- the absolute concentration method.

Whatever method is adopted, quality assurance (9) is essential, including an internal quality control, and in countries where several laboratories are performing DST, a national proficiency testing programme consisting of periodical exchange of panels of coded strains between laboratories for blind re-testing. Moreover, an international proficiency testing programme should be organised between the national reference laboratory and an external (supranational) laboratory. A European network of supranational reference laboratories has been established for this purpose by the WHO and the IUATLD.

Linkage of laboratory reports with clinical data of the notification should be performed as early as possible, at the local or national level, based on the date at which the specimen was taken (to identify the specimen taken at the start of treatment), and the patient's name or other identifier (depending on the country's legal requirements).

Data analysis

The proportion of tuberculosis cases whose bacilli are resistant to a drug or a combination of drugs at the start of treatment, particularly the proportion of resistance to isoniazid, to rifampicin or to both drugs (MDR), are the major indicators of interest. These proportions should be calculated among all definite cases, i.e., culture-positive, notified over a calendar year, separately among :

- patients previously treated (by one month or more of curative treatment with combined antituberculosis drugs, excluding preventive chemotherapy), providing an indicator for acquired resistance;
- patients never treated (as defined above), providing an indicator for primary resistance.

Results should be presented by calendar year and analysed by age, sex, site of disease and sputum smear results. In European countries reporting high levels of drug resistance in immigrants, results should be analysed separately according to patient's geographic origin (place of birth). Trends in age-specific proportions of resistance among patients never treated born in the country of diagnosis may provide indications on the development of drug resistance over time in the country.

MDR surveillance

The surveillance of drug resistance at start of treatment captures only a subset of MDR tuberculosis cases, since MDR can develop during the course of treatment (and thus not be present at the time of notification) and since MDR tuberculosis patients may remain infectious for a long period without being repeatedly notified. It is, however, possible to establish a specific surveillance system for MDR tuberculosis, provided drug susceptibility is tested at least once a year in such patients. Reporting of MDR isolates may prove feasible, even in countries where reporting of full DST results cannot yet be organised.

The number of patients with at least one MDR isolate within the calendar year is used to estimate the annual prevalence of MDR tuberculosis in the country. In addition to age, sex, birthplace, history of previous tuberculosis, site of disease and sputum smear results, additional information on treatment, treatment outcome and HIV status may be collected. This information should be obtained at least once a year through linkage with the tuberculosis notification or through a separate questionnaire.

Conclusion

In all countries where resources are available, antituberculosis drug resistance surveillance should become an integral component of tuberculosis surveillance. The recently organised European network of supranational laboratories is expected to facilitate the implementation of quality assurance. Linkage of laboratory reports on DST results with clinical data of the notification is a key element for obtaining valid and representative information on drug resistance. This will be best achieved by incorporating laboratories into the notification scheme as recommended. ■

References

1. Multi-drug resistant tuberculosis outbreak on an HIV ward - Madrid, Spain, 1991-1995. *Morb Mortal Wkly Rep* 1996;**45**:330-333.
2. Breathnach AS, de Ruiter A, Holdsworth GM, Bateman NT, O'Sullivan DG, Rees PJ, et al. An outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis in a London teaching hospital. *J Hosp Infect* 1998;**39**:111-117.
3. Moro ML, Gori A, Errante I, Infuso A, Franzetti F, Sodano L, et al. An outbreak of multi-drug resistant tuberculosis involving HIV-infected patients of two hospitals in Milan, Italy. *AIDS* 1998;**12**:1095-1102.
4. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998; **338**:1641-1649.
5. World Health Organization and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. World Health Organization Document WHO/TB/96.216., Geneva, 1996.
6. Schwoebel V, Lambregts-van Weezenbeek CSB, Moro ML, Drobniewski F, Hoffner SE, Raviglione MC, Rieder HL. Standardisation of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). *Eur Resp J* 2000 (**16**: 364-71).
7. Woods GL, Ridderhof JC. Quality assurance in the mycobacteriology laboratory. Quality control, quality improvement, and proficiency testing. *Clin Lab Med* 1996;**16**:657-675.
8. Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC, Forssbohm M, Migliori GB, Schwoebel V, et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur Resp J* 1996; **9**: 1097-1104.
9. Schwoebel V, Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC for the working group for uniform reporting on tuberculosis cases in Europe. Surveillance of tuberculosis in Europe. *Eurosurveillance* 1996; **1**:5-8.

RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE

ESB : le contexte réglementaire européen

Thierry Chalus et Isabelle Peutz
Direction Générale Santé et Protection du Consommateur (DG SANCO), Commission des Communautés Européennes, Bruxelles, Belgique

La crise de l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) a provoqué une réévaluation fondamentale de l'approche de la Communauté Européenne sur les questions de sécurité alimentaire. Entre le 28 juillet 1989, date de restriction de l'importation de certains bovins provenant du Royaume-Uni et le 29 juin 2000, date d'interdiction d'utilisation des tissus présentant un risque particulier en matière d'ESB, appelés Matériels à Risques Spécifiés (MRS) dans toute l'Union Européenne, toutes les mesures communautaires se sont appuyées sur les « clauses de sauvegarde » définies dans les diverses directives vétérinaires. À terme et conformément au Traité d'Amsterdam, l'ensemble des mesures prises devrait être remplacé par une législation primaire faisant intervenir le Parlement Européen, le Conseil et la Commission.

En novembre 1986, les services de la Commission Européenne ainsi que tous les services vétérinaires dans le monde apprenaient l'existence d'une nouvelle maladie touchant le bétail au Royaume-Uni, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). À l'époque, les scientifiques qui ont identifié cette maladie pensaient qu'il s'agissait d'une forme de tremblante du mouton transmise au bétail. Connue depuis près de 250 ans, la tremblante n'était pas considérée comme présentant des risques pour l'homme. Il n'y avait alors pas lieu de s'inquiéter. Les scientifiques britanniques ont commencé à rechercher toutes les voies de transmission possibles et ont rapidement mis en cause l'alimentation du bétail.

L'ESB serait apparue à la suite de changements introduits dans les méthodes de production, à partir de carcasses animales, des farines de viande et d'os (FVO) utilisées dans l'alimentation du bétail. Ces changements, en particulier l'abaissement de la température utilisée lors de la transformation, auraient résulté en une inactivation incomplète de l'agent infectieux présent dans les matériels d'origine (fin des années soixante-dix et début des années quatre-vingt) (1).

Premières mesures prises par la Communauté Européenne

Fin 1988, début 1989, le nombre de cas d'ESB commença à augmenter au Royaume-Uni, entraînant une inquiétude croissante parmi les autres États membres de la Communauté Européenne. Le 28 juillet 1989, la Commission introduisit la première loi communautaire sur l'ESB, introduisant des restrictions sur l'expédition de certains bovins vivants provenant du Royaume-Uni (2).

Bien que l'ESB fut alors généralement considérée comme une « tremblante des bovins », ne présentant donc pas de risque pour la santé humaine, les différentes mesures légales adoptées ont été ciblées sur la protection du bétail et celle des consommateurs européens contre toute possibilité hypothétique de transmission de la maladie du bétail à l'homme. Ces réglementations sont résumées dans le tableau en annexe.

Sur le plan légal, ces mesures s'appuyaient sur les « clauses de sauvegarde » définies dans les directives vétérinaires de contrôle. Avant l'instauration du Marché Unique en 1993, ces clauses permettaient à un État membre d'imposer un embargo si un danger pour la santé humaine ou animale apparaissait dans un autre État membre ou dans une de ses régions. La Commission était ensuite tenue d'examiner ces mesures, et d'évaluer si elles étaient nécessaires ou suffisantes. Elle proposait alors des mesures appropriées afin d'harmoniser les règles d'échanges commerciaux pour tous les États Membres ayant des relations commerciales avec l'État où le problème de santé publique avait émergé. Dans le cadre de la réglementation du Marché Unique, la procédure a été modifiée. Bien que les principes soient restés les mêmes, le rôle de la Commission dans l'harmonisation des législations a été renforcé. ➤

EUROPEAN REGULATION

BSE: the European regulatory context

Thierry Chalus and Isabelle Peutz
Directorate General Health and Consumer Protection (DG SANCO), Commission of the European Communities, Brussels, Belgium

The Bovine Spongiform Encephalopathy crisis provoked a fundamental re-appraisal of the way in which the European Community approaches matters of food safety. Between 28 July 1989, when restrictions on the dispatch of certain live cattle from the UK started and 29 June 2000, date of prohibition of the use of certain tissues presenting a BSE risk, so called Specified Risk Material (SRM) in all the European Union, all Decisions adopted were based on 'safeguard clauses' as defined in the veterinary directives. At term and accordingly to the Amsterdam Treaty, all these Decisions should be replaced by a primary legislation taken by the European Parliament, the Council and the Commission.

In November 1986, along with other veterinary services around the world, the services of the European Commission learned of a new disease affecting cattle in the United Kingdom (UK). At that time, the scientists who identified the disease believed that bovine spongiform encephalopathy (BSE) was simply sheep scrapie, which had transferred to cattle. As scrapie had been known for about 250 years and was not considered a health risk to humans, there seemed little cause for alarm. The UK scientists started investigations on every possible route of infection and quickly narrowed the culprit down to feedingstuffs.

It is thought that BSE has been triggered by changes in the methods used to produce, from animal carcasses, the meat and bone meal (MBM) used in cattle rations. Those changes, in particular the lowering of the processing temperature during rendering, are believed to have resulted in failure to completely deactivate the infectious agent present in the material of origin (late 70s and early 80s) (1).

Initial measures taken by the European Community

As the number of BSE cases increased in the UK at the end of 1988 and into 1989, concern grew among the other Member States of the European Community. On 28 July 1989 the Commission introduced the first Community law on BSE, i.e. restrictions on the dispatch of certain live cattle from the UK (2).

Although BSE was generally assumed to be 'scrapie of cattle' and scrapie was thought to pose no risk to human health, the different legal measures taken were targeted at protecting cattle and European consumers against any hypothetical possibility of transmission of the disease from cattle. These regulations are summarised in the annexed table.

The legal basis for these measures was the so-called 'safeguard clause' provided for in the veterinary control directives. Before the single market in Europe was established in 1993, this clause allowed a Member State to ban trade if a serious threat to the health of human or animal populations arose in another Member State or a zone of it. The Commission was then required to examine the measures, judge if they were necessary or sufficient, and propose appropriate measures to establish uniform trade rules for all Member States trading with the Member State in which the health threat had emerged. Under the single market legislation, the procedure has been refined, and, although the principles remain the same, the role of the Commission in ensuring uniform rules has been strengthened.

By mid 1990, the basic Community legislation on BSE was in place, incorporating restrictive measures on live cattle and meat originating from the UK and mandatory notification of BSE in the entire Community. These regulations became gradually more severe following the development of the epidemic in the UK and have been amended and refined since then, strictly following the recommendations of scientific advice.