



# WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD

# RELEVÉ EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE

16 OCTOBER 1998 • 73rd YEAR

73<sup>e</sup> ANNÉE • 16 OCTOBRE 1998

## The importance of simple/rapid assays in HIV testing

### WHO/UNAIDS recommendations

There has been a rapid evolution in diagnostic technology since the first HIV antibody tests became commercially available in 1985. Today a wide range of different HIV antibody tests are available. Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) are still the most widely used, but many simple and rapid HIV tests have been developed which offer a number of advantages in certain circumstances. The challenge today is to identify the most appropriate assay for a particular set of circumstances, taking into account feasibility in situations where facilities may be limited, without compromising reliability of test results.

The three main objectives for which HIV antibody testing is performed are:

- (1) screening of donated blood for blood safety;
- (2) epidemiological surveillance of HIV prevalence;
- (3) diagnosis of infection in individuals.

Screening of donated blood accounts for the majority of HIV tests performed worldwide. As the transmission of HIV through infected blood is extremely efficient (close to 100%), screening represents a highly cost-effective, preventive intervention.

Over the years, the demand for HIV tests for surveillance purposes has remained fairly constant. Effective strategies for prevention and control of HIV/AIDS and evaluation of interventions will continue to be based on monitoring of the epidemic in the general population and in specific population subgroups.

The rationale for testing for diagnostic purposes is changing. The focus at the beginning of the epidemic was on clinical confirmation of suspected HIV disease rather than on the preventive and care potential of knowing one's HIV status.

## Importance des tests simples/rapides pour la recherche du VIH

### Recommandations OMS/ONUSIDA

Les techniques diagnostiques ont beaucoup évolué depuis la commercialisation en 1985 des premiers tests de recherche d'anticorps anti-VIH. On dispose aujourd'hui de tout un arsenal de tests de dépistage du VIH. Le titrage avec un immunoabsorbant lié à une enzyme (ELISA) reste l'épreuve la plus largement employée, mais il existe de nombreux tests simples et rapides qui offrent un certain nombre d'avantages dans certaines situations. Le problème aujourd'hui est de déterminer le test qui convient le mieux à une situation donnée, compte tenu de sa faisabilité lorsque les installations sont limitées, tout en garantissant la fiabilité des résultats.

La recherche des anticorps anti-VIH sert principalement trois objectifs:

- 1) le dépistage des dons de sang pour assurer la sécurité transfusionnelle;
- 2) la surveillance épidémiologique de la prévalence du VIH;
- 3) le diagnostic de l'infection.

Le dépistage des dons de sang représente l'essentiel des tests de recherche du VIH effectués dans le monde. Comme le VIH se transmet très facilement par le sang infecté (dans près de 100% des cas), ce dépistage constitue une intervention préventive dont le rapport coût/efficacité est élevé.

Au fil des années, la demande en tests de dépistage du VIH aux fins de la surveillance est restée à peu près constante. Les stratégies efficaces de lutte contre le VIH/SIDA et l'évaluation des interventions continueront à être basées sur la surveillance de l'épidémie dans la population générale et dans des sous-groupes particuliers.

Les motifs qui dictent le dépistage à des fins diagnostiques sont en train de changer. Au début de l'épidémie, on mettait l'accent sur la confirmation clinique d'une infection à VIH présumée plutôt que sur les possibilités de prévention et de prise en charge qu'offre le fait de connaître son statut sérologique vis-à-vis du VIH.

## CONTENTS

## SOMMAIRE

The importance of simple/rapid assays in HIV testing WHO/UNAIDS recommendations	321	Importance des tests simples/rapides pour la recherche du VIH Recommandations OMS/ONUSIDA	321
Outbreak of quinolone-resistant, multiresistant <i>Salmonella typhimurium</i> DT104, Denmark	327	Flambée d'infections à <i>Salmonella typhimurium</i> DT104 multirésistantes et notamment aux quinolones, Danemark	327
Outbreak news	328	Le point sur les épidémies	328
Diseases subject to the Regulations	328	Maladies soumises au Règlement	328

New developments in the area of preventive therapies for people living with HIV, and the prevention of mother-to-child transmission, have altered this picture. The importance of voluntary counselling and testing for both prevention and care is increasingly recognized, in particular for women attending antenatal clinics. These changes are creating new demands for HIV testing and different requirements for assays in terms of their operational characteristics.

This article discusses the importance of the use of simple/rapid HIV tests in the global effort for prevention and care, taking into account the advantages, disadvantages and implications of their use in various situations. The article is intended for policy-makers, directors of blood banks and voluntary counselling and testing (VCT) services, laboratories, and managers of national AIDS programmes.

## Advantages and disadvantages

### ELISAs

The diagnosis of HIV infection has traditionally been made by detecting antibodies against HIV, the most commonly used method being ELISA. Since 1985, when the first viral lysate (first generation) HIV ELISAs became commercially available, tests have improved enormously. Second- and third-generation ELISAs introduced recombinant protein and synthetic peptide antigens as well as novel test formats. These tests have increased sensitivity and specificity, are able to detect HIV-1/HIV-2 and HIV variants and substantially shorten the interval between infection and detectable antibodies (window period).

ELISA tests are designed for batch testing (i.e. screening 96 to several 100 specimens per day), making them suitable for use in surveillance and centralized blood transfusion services. Today there is a tendency towards fully automated computerized systems.

ELISA tests require sophisticated equipment and are technically demanding; automatic pipettes, incubators, washers, readers and a constant electricity supply, must be available. The equipment needs to be regularly maintained and adjusted to ensure accuracy of results. The validity of the test results depends on skilled technicians who are able to prepare correctly the necessary reagents, pipette with accuracy, and operate the equipment. Efficient use of ELISA tests requires a minimum number of specimens per run corresponding to the microtiterplate set up, making the system less flexible.

### Simple/rapid tests

The conditions required to perform ELISAs cannot be met in all parts of the world and there was a need to develop HIV tests for use in laboratories with limited facilities. Advances in technology have led to the development of a wide range of simple/rapid tests, based on the following principles: agglutination tests, immunocomb tests, immunodot tests using flow through membranes and most recently immunochromatographic membrane tests.

Most simple/rapid tests are presented in a kit form that requires no other reagent or equipment. As the procedures are very easy, involve a limited number of steps, and do not require high precision, there is less chance of error and they can be carried out by staff with no formal laboratory

L'évolution des traitements préventifs destinés aux personnes vivant avec le VIH et la prévention de la transmission mère-enfant ont modifié les choses. On reconnaît de plus en plus l'importance, pour la prévention et la prise en charge, du dépistage et conseil volontaires, en particulier pour les femmes qui consultent dans les dispensaires de soins prénatals. Ces changements créent de nouvelles demandes de dépistage du VIH et font que les caractéristiques opérationnelles de ces tests doivent répondre à des critères différents.

Dans cet article, on évoque l'importance qu'il y a à utiliser les tests simples/rapides pour le VIH dans le cadre de l'effort mondial de prévention et de prise en charge, compte tenu des avantages, inconvénients et répercussions qu'ils auront dans diverses situations. Il s'adresse aux décideurs, aux directeurs de banques de sang et aux services de dépistage et de conseil volontaires, aux laboratoires et aux responsables des programmes nationaux de lutte contre le SIDA.

## Avantages et inconvénients

### Tests ELISA

Le diagnostic de l'infection à VIH repose depuis longtemps sur la mise en évidence des anticorps anti-VIH, la méthode la plus communément employée étant ELISA. Depuis 1985, date à laquelle les premières épreuves ELISA de recherche du VIH à base de lysate virale (première génération) ont été commercialisées, ces tests ont été considérablement améliorés. Les ELISA de deuxième et de troisième génération comportent l'introduction de protéines recombinées et d'antigènes peptidiques de synthèse, ainsi que des protocoles nouveaux. Ils sont plus sensibles et plus spécifiques et permettent de détecter le VIH-1/VIH-2 et différents variants et de raccourcir considérablement la période qui s'écoule entre l'infection et le moment où les anticorps sont décelables (période sérologiquement muette).

Les tests ELISA sont destinés aux titrages par lot (c'est-à-dire au dépistage de 96 à plusieurs centaines d'échantillons par jour), ce qui les rend utilisables pour la surveillance et les services de transfusion sanguine centralisés. Aujourd'hui, la tendance est à l'automatisation/informatisation totale des systèmes.

Les tests ELISA demandent un matériel sophistiqué et sont techniquement difficiles à réaliser; on doit pouvoir disposer de pipettes, étuves, laveurs et lecteurs automatiques et d'une alimentation électrique constante. Ce matériel doit être régulièrement entretenu et ajusté de façon à être certain de l'exactitude des résultats. La validité des résultats d'épreuves repose sur la compétence de techniciens qui préparent correctement les réactifs nécessaires, effectuent le pipetage avec précision et savent faire fonctionner le matériel. Pour être utilisés efficacement, les tests ELISA doivent pouvoir analyser un certain nombre d'échantillons en même temps, qui correspond à la configuration de la plaque de microtitration, ce qui rend le système moins souple.

### Tests simples/rapides

Les conditions requises pour appliquer des tests ELISA ne sont pas toujours réunies partout dans le monde et il était nécessaire de mettre au point des tests de recherche du VIH utilisables dans des laboratoires disposant d'installations limitées. Les progrès de la technologie ont conduit à mettre au point toute une série de tests simples/rapides, basés sur les principes suivants: tests d'agglutination, «immunodot» sur carte (en forme de peigne), «immunodot» sur membrane et, plus récemment, immunochromatographie sur membrane.

La plupart de ces tests simples/rapides sont présentés sous forme de nécessaires d'épreuves qui n'exigent aucun autre réactif ni matériel. Comme ce sont des techniques très faciles à appliquer, qui comportent peu d'étapes et ne demandent pas une haute précision, il y a moins de risques d'erreur et elles peuvent être

training. The interpretation of the test result is generally straightforward and many simple/rapid tests include an internal control which validates the test result. A preliminary result can be obtained within a few minutes. When simple/rapid tests are used in alternative confirmatory strategies,<sup>1</sup> definitive results can be obtained the same day. Simple/rapid tests are designed either as single tests or in a multiple format suitable for a limited number of specimens, which allows for flexibility in the number of tests to be performed at a time. Some simple/rapid tests do not require refrigeration and can be stored at temperatures between 2 °C and 30 °C.

The ability to generate accurate and reliable results depends not only on the intrinsic quality of the test itself but also on extrinsic qualities such as the skills of the performer and the application of rigorous standards by the laboratory performing the test. The features described above reduce or eliminate problems associated with some of these extrinsic features and make the use of simple/rapid tests in poorly resourced settings more reliable, resulting in a better overall performance than that obtained with the technically more difficult ELISA tests.

Detailed data regarding ELISA and simple/rapid tests evaluated by WHO are provided in the report series on *Operational characteristics of commercially available assays to determine antibodies to HIV-1 and/or HIV-2 in human sera.*<sup>2</sup> These data provide evidence that high quality simple/rapid tests have a similar performance to ELISA tests. Due to technical limitations, simple/rapid assays may detect seroconversion samples on average a few days later than the most sensitive ELISAs, but these differences are not always significant. This aspect may be a disadvantage in areas where the rates of new infections are high. *Table 1* summarizes some of the characteristics that are important when selecting the most suitable type of test for a particular situation.

With regard to their performance in the field, evaluations have shown that simple/rapid tests have been able to produce as accurate or more accurate results than ELISAs.

Although the cost per individual simple/rapid test may be higher than the cost per individual ELISA test, in situations where small numbers of tests are carried out at one time, considerable savings can be made. Often many of the test wells in the multiple ELISA tests are not used and when accurate costings are made, taking into account specificity, reliability and reproducibility, the use of simple/rapid tests is more cost-effective.

## Where and when to use simple/rapid tests

### Transfusion/transplant safety

HIV transmission through blood transfusion can be virtually eliminated through screening of all donations. In industrialized countries where all donations are screened and blood is collected from low-risk, regular donors, the residual risk of transmission comes only from window-period infections. However, in many developing countries, factors other than the window period (such as poor equipment, interruptions in the supply of tests, transcriptional errors, poor technician performance) are responsible for a large proportion of unreliable results and hence the risk of transmission.

<sup>1</sup> See No. 12, 1997, pp. 81-87.

<sup>2</sup> Available from the Blood safety unit, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

appliquées par du personnel n'ayant aucune formation de laboratoire spéciale. En général, l'interprétation des résultats est simple et beaucoup de ces tests simples/rapides comportent un système de contrôle interne qui valide chaque résultat. On peut obtenir un résultat préliminaire en quelques minutes. Lorsqu'ils sont utilisés dans les stratégies de confirmation,<sup>1</sup> on peut obtenir des résultats définitifs le jour même. Ces tests simples/rapides sont applicables à un ou plusieurs échantillons (en nombre limité), ce qui permet d'avoir toute la souplesse voulue quant au nombre de tests à effectuer à un moment donné. Certains d'entre eux n'ont pas besoin d'être réfrigérés et se conservent à des températures entre 2 °C et 30 °C.

La possibilité d'obtenir des résultats exacts et fiables dépend non seulement des qualités intrinsèques du test lui-même, mais aussi de facteurs extrinsèques tels que les compétences de celui qui l'applique et le respect de normes rigoureuses par le laboratoire dans lequel il est effectué. Les caractéristiques décrites plus haut limitent ou suppriment les problèmes associés à certains de ces facteurs extrinsèques et rendent l'utilisation des tests simples/rapides plus sûre dans des situations où les ressources sont insuffisantes, permettant ainsi d'obtenir dans l'ensemble de meilleurs résultats qu'avec les tests ELISA techniquement plus difficiles.

Des données détaillées concernant les tests ELISA et les tests simples/rapides évalués par l'OMS figurent dans la série de rapports *Operational characteristics of commercially available assays to determine antibodies to HIV-1 and/or HIV-2 in human sera.*<sup>2</sup> Ces données montrent que les tests simples/rapides de qualité donnent des résultats analogues à ceux des tests ELISA. Du fait de certaines contraintes d'ordre technique, ces tests simples/rapides permettent de déceler des échantillons de séroconversion avec, en moyenne, quelques jours de retard par rapport aux ELISA les plus sensibles, mais ces différences ne sont pas toujours significatives. Cet aspect peut constituer un inconvénient dans les régions où les taux de nouvelles infections sont élevés. On trouvera au *Tableau 1* le résumé de certaines caractéristiques à ne pas négliger lorsqu'on choisit le type de test qui convient le mieux à une situation donnée.

Concernant les résultats de ces tests sur le terrain, les évaluations ont montré qu'ils donnent des résultats aussi précis, sinon meilleurs, que les ELISA.

Si le coût par épreuve de ces tests est peut-être plus élevé que celui des ELISA, des économies considérables peuvent être faites dans les cas où l'on ne teste qu'un petit nombre d'échantillons en même temps. Il arrive souvent que beaucoup des cupules des microplaques ELISA ne soient pas utilisées et, lorsqu'on fait une étude de coût précise, prenant en compte la spécificité, la fiabilité et la reproductibilité des tests, l'utilisation des tests simples/rapides a un meilleur rapport coût/efficacité.

## Où et quand utiliser les tests simples/rapides

### Sécurité des transfusions/transplantations

Il est possible de pratiquement éliminer la transmission transfusionnelle du VIH en soumettant au dépistage tous les dons. Dans les pays industrialisés où tous les dons de sang sont soumis au dépistage et où le sang est prélevé chez des donneurs réguliers à faible risque, le risque résiduel de transmission ne vient que des infections non décelées pendant la période sérologiquement muette. En revanche, dans beaucoup de pays en développement, d'autres facteurs que la période sérologiquement muette (installations mal équipées, rupture des stocks de tests, erreurs de transcription, erreurs de manipulation des techniciens) sont responsables d'une proportion non négligeable de résultats non fiables, et donc d'un risque de transmission.

<sup>1</sup> Voir N° 12, 1997, pp. 81-87.

<sup>2</sup> Disponible (en anglais seulement) auprès du Service de sécurité transfusionnelle, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

Table 1 General and operational characteristics of different types of ELISAs and simple/rapid tests

Type of assay (example) <sup>a</sup> Type de test (exemple) <sup>a</sup>	Number of tests per kit Nombre de tests par nécessaire	Time to perform 1 test (hours/min.) Durée nécessaire pour effectuer 1 test (heures/min.)	Storage temperature Température de conservation (°C)	Complexity/ training needs <sup>b</sup> Complexité/niveau de formation requis <sup>b</sup>	Additional equipment needed Matériel supplémentaire nécessaire	Sensitivity Sensibilité (%)	Specificity Spécificité (%)	Seroconversion panel <sup>c</sup> Série de séroconversion <sup>c</sup>	Cost/test Coût/test (US \$) <sup>d</sup>
<b>ELISA</b>									
assay a — test a	96/480	2.05	2-8 °C	level 4 — niveau 4	laboratory environment — équipement de laboratoire	100.0	98.5	1.1	0.60/0.45
assay b — test b	192/576	2.05	2-8 °C	level 4 — niveau 4	incubator — étuve	100.0	100.0	0.6	0.45
assay c — test c	96/960	1.35	2-8 °C	level 4 — niveau 4	washer — laveur	100.0	99.7	3.2	0.43/0.38
<b>Agglutination test — Epreuve d'agglutination</b>									
assay d — test d	100/220	2.05	2-8 °C	level 3 — niveau 3	automatic pipette — pipette automatique	100.0	100.0	1.0	0.88
assay e — test e	20/100	0.03	2-8 °C	level 3 — niveau 3	no — aucun	100.0	98.8	2.4	2.0/1.2
<b>Immunodot comb test — Immunodot sur carte (peigne)</b>									
assay f — test f	36	0.40	2-8 °C	level 2 — niveau 2	automatic pipette —	100.0	99.7	1.0	1.2
assay g — test g	48	0.27	2-8 °C	level 2 — niveau 2	pipette automatique	100.0	99.4	4.9	0.9
<b>Flow through membrane test — Immunodot sur membrane</b>									
assay h — test h	10/20/50	0.05	4-8 °C	level 2 — niveau 2	no — aucun	99.6	99.7	3.0	1.2
<b>Chromatographic membrane test — Chromatographie sur membrane</b>									
assay i — test i	30	0.03	2-25 °C	level 1 — niveau 1	no — aucun	98.9	100.0	6.2	1.4
assay j — test j	40	0.11	2-8 °C	level 1 — niveau 1	no — aucun	100.0	99.4	2.1	2

<sup>a</sup> Assays are among assays that have been evaluated by WHO and are on the WHO bulk procurement list. — Les tests ci figurent parmi les tests qui ont été évalués par l'OMS et sont sur la liste OMS pour les achats en gros.

<sup>b</sup> Level 1: little or no laboratory experience required. — Niveau 1: peu ou pas d'expérience de laboratoire demandée.

Level 2: reagent preparation required, procedure has multiple steps. — Niveau 2: préparation du réactif nécessaire, méthode en plusieurs étapes.

Level 3: specific skills such as making dilution series or interpretation of agglutination patterns required. — Niveau 3: compétences particulières nécessaires (dilution en séries ou interprétation des résultats de l'agglutination).

Level 4: trained laboratory technician and sophisticated laboratory equipment required. — Niveau 4: technicien qualifié et matériel de laboratoire sophistiqué nécessaires.

<sup>c</sup> The average difference in days a panel specimen becomes positive with the assay as compared to the reference test. — Différence moyenne en jours de la durée où le spécimen d'échantillon devient positif avec le test par comparaison avec le test de référence.

<sup>d</sup> WHO bulk purchase price, excluding freight and other charges. — Prix OMS pour les achats en gros, à l'exclusion des frais de transport et autres frais.

Assays for screening of donated blood need to be highly sensitive to detect infection as early as possible (window period) and should be able to detect a broad range of HIV-1/HIV-2 viruses and variants. In addition tests should be specific in order to avoid unnecessary wastage of blood units due to false positive reactions. All units of donated blood yielding initial reactive or indeterminate test results should be discarded according to universal safety instructions.

In industrialized, and to a certain extent also in non-industrialized countries, blood transfusion services are centralized, hence large numbers of blood units need to be tested on a daily basis for transfusion-transmissible infections. In these situations ELISA tests using well-maintained, automated or semi-automated systems are the most appropriate option, as the latest generation of ELISA tests have closed the window period significantly and automation has minimized transcriptional errors.

In many resource-limited countries, blood transfusion services are still mainly hospital-based, blood is usually collected when required, and therefore stored blood stocks are minimal or non-existent. Blood banks in many rural settings are provided by the national AIDS control programme with ELISA kits, theoretically covering their testing needs for a certain period of time. As the number of samples screened at one time is limited, many of the test wells of the ELISA plate are wasted, which in the end results in a shortage of tests. Laboratory facilities are often rudimentary, equipment is poorly maintained and technicians are inadequately trained and overstretched. HIV screening of donated blood is not always carried out, owing to a lack of or irregular supplies of test kits and to the fact that there is not enough time to test the blood as it is often collected just before it is needed.

Under these circumstances, the use of reliable simple/rapid tests could substantially improve blood screening practices. It would allow for more efficient use of tests in centres with a small number of daily donations, and in emergency situations blood could be screened immediately prior to transfusion.

Although simple/rapid tests would make prescreening of donors prior to blood donation possible, this is not recommended as it would attract donors who wish to use the transfusion service to find out their HIV status. Such donors represent an obvious threat to blood safety as they are more likely to be at a higher risk for infection. Prescreening may also detract from the establishment of a pool of regular, voluntary, nonremunerated donors which is the first step towards a safe blood supply.

### Surveillance

In most surveillance studies, large numbers of samples are usually collected anonymously over a certain time period. As results are not needed immediately, samples can be stored and batch-tested later. Depending on the sample size, laboratory facilities and organization of the surveillance system, the use of ELISAs or multiple, simple/rapid tests would be appropriate.

For specific, hard-to-reach populations, such as IV drug users and commercial sex workers, and for obtaining data from remote areas where testing needs to be done on the spot, single, simple/rapid tests may have considerable advantages.

Les tests utilisés pour le dépistage des dons de sang doivent être hautement sensibles afin de déceler l'infection aussi précocement que possible (période sérologiquement muette) et doivent permettre de déceler un large éventail de virus (VIH-1/VIH-2) et de variants. En outre, les tests doivent être spécifiques, de façon à éviter le gaspillage inutile de poches de sang à cause de réactions faussement positives. Conformément aux instructions générales relatives à la sécurité transfusionnelle, tous les dons de sang dont les premiers résultats sont positifs ou indéterminés doivent être rejetés.

Dans les pays industrialisés et, dans une moindre mesure, dans les pays non industrialisés, les services de transfusion sont centralisés, et il faut donc tester quotidiennement un grand nombre de dons à la recherche d'infections transmissibles par transfusion. En pareil cas, les tests ELISA effectués au moyen de systèmes automatiques ou semi-automatiques bien entretenus constituent l'option la plus appropriée, les dernières générations de tests ayant sensiblement raccourci la période sérologiquement muette et l'automatisation ayant réduit au minimum les erreurs de transcription.

Dans bon nombre des pays où les ressources sont limitées, les services de transfusion sanguine sont encore principalement basés dans les hôpitaux, qui recueillent du sang lorsqu'ils en ont besoin et disposent donc de stocks limités ou inexistantes. Dans beaucoup de régions rurales, les banques de sang reçoivent, par le biais du programme national de lutte contre le SIDA, des nécessaires d'épreuves ELISA couvrant théoriquement leurs besoins pendant une certaine période. Comme le nombre d'échantillons testés en même temps est limité, de nombreuses cupules des plaques de microtitration sont ainsi gaspillées, entraînant une pénurie de tests. Les installations de laboratoire sont souvent rudimentaires, le matériel est mal entretenu et les techniciens n'ont pas la formation voulue et sont débordés. Le dépistage du VIH dans les dons de sang n'est pas toujours effectué, parce qu'il n'y a pas de nécessaires d'épreuves, que l'approvisionnement est irrégulier ou qu'on manque de temps pour tester le sang car il est souvent prélevé juste avant d'être transfusé.

En pareilles circonstances, l'utilisation de tests simples/rapides fiables permettrait d'améliorer considérablement le dépistage. Il offrirait la possibilité d'utiliser plus efficacement les tests dans les centres où, quotidiennement, les dons sont peu nombreux et, dans les cas d'urgence, on pourrait effectuer le dépistage juste avant la transfusion.

S'il est vrai que ces tests simples/rapides permettraient d'effectuer un prédépistage des donneurs avant de recueillir leur sang, ce n'est pas recommandé, car cela risquerait d'attirer des donneurs qui souhaitent utiliser les services de transfusion pour connaître leur statut sérologique vis-à-vis du VIH. De tels donneurs représentent bien évidemment une menace pour la sécurité transfusionnelle, car ils sont plus susceptibles de présenter un risque d'infection élevé. Le prédépistage risque également d'empêcher la création d'un réseau de donneurs réguliers, bénévoles, non rémunérés qui constitue le premier pas vers la sécurité transfusionnelle.

### Surveillance

Dans la plupart des études portant sur la surveillance, on recueille en général un grand nombre d'échantillons anonymes pendant une période donnée. Comme on n'a pas besoin des résultats immédiatement, ils peuvent être stockés et testés ensuite par lots. En fonction du nombre d'échantillons, des installations de laboratoire et de l'organisation du système de surveillance, il conviendra d'utiliser les tests ELISA ou les tests simples/rapides multiples.

Pour des populations particulières difficiles à atteindre, telles que les consommateurs de drogues par injection et les professionnels du sexe, et dans les cas où l'on cherche à recueillir des données sur des régions reculées où les tests doivent être effectués sur-le-champ, les tests simples/rapides appliqués à un échantillon présentent des avantages considérables.

## Diagnosis of HIV infection

There is growing demand for voluntary HIV counselling and testing, particularly in developing countries. Many capital cities in high prevalence areas in sub-Saharan Africa and Asia have VCT centres, either free-standing or attached to medical institutions. Access to VCT is very limited in rural areas and urban sites outside capital cities. One of the major reasons for this is the lack of skilled laboratory technicians and laboratory services.

The availability of simple/rapid testing would facilitate the expansion of VCT services in urban and rural sites and into antenatal services where demand for VCT is likely to rise with the recent development of new interventions to prevent mother-to-child transmission of HIV.<sup>3</sup>

In VCT settings a significant number of people (up to 50%) do not return to collect their results for a variety of reasons: fear of being rejected due to concerns about confidentiality, lack of hope or simple logistics. Those who are in fact seropositive are less likely to return than those who are seronegative, showing that failure to collect results is not random.

People attending pretest counselling should have the opportunity to reflect about their decision to be tested. When they are ready, simple/rapid tests allowing same-day results would remove major practical obstacles, thereby contributing significantly to the effectiveness of VCT. Furthermore, these tests can be rapidly integrated into services, require minimum staff training and allow for immediate post-test counselling.

The implementation of antiretroviral therapy and other low-cost interventions to reduce mother-to-child transmission in antenatal care settings will require parallel development of VCT facilities. In countries where women often book late for antenatal care, the use of simple/rapid testing will reduce the delay between testing and starting the intervention.

## Ethical issues

Whether simple/rapid assays or ELISAs are used for testing, the same ethical principles should be applied. Testing for HIV as well as for other infectious diseases should only be carried out with informed consent, and confidentiality of the test results must be guaranteed in all circumstances. Mandatory testing can only be justified for the screening of blood for donation. However, blood donors should be informed that their blood will be tested for HIV and other infectious agents. It is extremely important that initial reactive results be confirmed and individuals referred to appropriate health facilities.

## Conclusions

Today, a wide range of single and multiple simple/rapid tests of high quality are available. Due to technical limitations, they may be slightly less sensitive on seroconversion samples as compared to the most sensitive ELISA tests, but their advantages far outweigh this disadvantage. Their performance is very similar to that of ELISA tests. WHO recommends the use of reliable simple/rapid assays in settings where their operational characteristics make them more appropriate than ELISAs.

<sup>3</sup> See No. 41, 1998, pp. 313-320.

## Diagnostic de l'infection à VIH

En matière de dépistage et de conseil volontaires du VIH la demande ne cesse de croître, en particulier dans les pays en développement. En Afrique subsaharienne et en Asie, de nombreuses capitales situées dans des régions de forte prévalence ont des centres de dépistage et de conseil volontaires opérant seuls ou rattachés à des institutions médicales. L'accès à ces centres est très limité dans les régions rurales et les régions urbaines situées à distance des capitales. L'une des principales raisons en est l'absence de techniciens et de services de laboratoire qualifiés.

Le fait de disposer de tests simples/rapides permettrait d'étendre ces services à d'autres milieux urbains et ruraux et aux services de soins prénatals, où la demande risque d'augmenter avec l'apparition des nouvelles interventions visant à prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant.<sup>3</sup>

Dans ces centres de dépistage, un certain nombre de personnes (pouvant atteindre 50%) ne reviennent pas chercher leurs résultats pour toutes sortes de raisons: peur d'être rejetées parce qu'elles doutent du respect du secret médical, absence d'espoir, ou tout simplement problèmes de logistique. Il est moins probable que ceux qui sont de fait séropositifs reviendront, comparé à ceux qui sont séronégatifs, le fait de ne pas revenir chercher ses résultats n'étant pas le fruit du hasard.

Les personnes qui se présentent dans les services de conseil avant dépistage doivent avoir la possibilité de prendre le temps de la réflexion avant de se décider. Lorsqu'ils sont prêts, les tests simples/rapides permettant d'obtenir les résultats le jour même suppriment les principaux obstacles pratiques et contribuent ainsi sensiblement à l'efficacité de ces services. En outre, ces tests peuvent être rapidement intégrés dans les services, car ils demandent un minimum de formation du personnel et permettent un conseil après dépistage immédiat.

La mise en œuvre d'un traitement antirétroviral et d'autres interventions peu coûteuses visant à diminuer la transmission mère-enfant dans les dispensaires de soins prénatals exige que se développent parallèlement des centres de dépistage et de conseil volontaires. Dans les pays où les femmes s'inscrivent souvent tardivement dans les consultations de soins prénatals, l'utilisation des tests simples/rapides permettra de raccourcir la période qui s'écoule entre le test de dépistage et le début de l'intervention.

## Considérations d'éthique

Quels que soient les tests de dépistage employés, simples/rapides ou ELISA, les mêmes principes éthiques doivent être appliqués. Le dépistage du VIH et des autres maladies infectieuses ne doit être effectué que lorsque le consentement éclairé a été obtenu, le secret médical devant être garanti quelles que soient les circonstances. Le dépistage obligatoire ne se justifie que pour les dons de sang. Toutefois, les donneurs de sang doivent être informés que l'on recherchera dans leur sang des marqueurs du VIH et d'autres agents infectieux. Il est extrêmement important que des résultats réactifs initiaux soient confirmés et que les sujets infectés soient orientés vers les services de santé appropriés.

## Conclusions

Aujourd'hui, il existe toute une série de tests simples/rapides qui sont de grande qualité. Pour des raisons techniques, ils sont peut-être légèrement moins sensibles que les tests ELISA les plus sensibles, mais les avantages qu'ils présentent l'emportent de loin sur cet inconvénient. Les résultats qu'ils donnent sont très semblables à ceux des tests ELISA. L'OMS recommande donc l'utilisation de tests simples/rapides fiables dans les situations où leurs caractéristiques opérationnelles les rendent plus appropriés que les épreuves ELISA.

<sup>3</sup> Voir N° 41, 1998, pp. 313-320.

## Outbreak of quinolone-resistant, multiresistant *Salmonella typhimurium* DT104, Denmark

Since the beginning of the 1990s infection with the zoonotic *Salmonella* type *S. typhimurium* DT104 has been recognized as a health problem in several industrialized countries.<sup>1</sup> *S. typhimurium* DT104 has a broad spectrum of hosts and can easily spread to a large number of domestic animals, as well as to wild animals. Because of its extensive reservoir, *S. typhimurium* DT104 is difficult to control in animal farming. It is often resistant to ampicillin, chloramphenicol, streptomycin, sulphonamides and tetracycline. In addition, the organism can acquire resistance to other antibacterial agents, including quinolones. As a fluoroquinolone is the drug of first choice for treating extraintestinal and serious intestinal complications of human salmonellosis, this can cause therapeutic problems. In England, multiresistant *S. typhimurium* DT104 is the second most common *Salmonella* sero- and phage type after *S. enteritidis* DT4.

In Denmark, the proportion of *S. typhimurium* DT104 infections had hitherto been less than 1% of total human *Salmonella* infections, and apart from a small hospital outbreak in 1996, only sporadic cases had been recorded. From 1995 to 1997 there had been no increase in human cases, and no quinolone-resistant strains had been isolated.<sup>2</sup>

### The outbreak

In the summer of 1998, the first community outbreak of multidrug-resistant *S. typhimurium* DT 104 was registered, the source being pork meat of Danish origin. Most cases occurred during the week starting 1 June. This coincided with the identification of the same type of *Salmonella* in meat at a slaughterhouse on 25 May. The cases reported from 29 June onwards are presumably due to the use of frozen meat.

The organism involved showed the classic resistance pattern, but was also resistant to a quinolone, nalidixic acid. This outbreak constitutes an example to illustrate that problems with the treatment of human infections can be related to the occurrence of quinolone-resistant bacteria in live animals and food products.

### Investigation of the outbreak

The outbreak was confirmed at *Statens Serum Institut* on 18 June 1998. Isolates from 5 patients with *S. typhimurium* DT104 infection showed the unusual resistance pattern (nalidixic acid resistance) which exactly corresponded to that found in isolates from a slaughterhouse in Zealand, as well as in isolates collected by food inspection agencies in Copenhagen and Roskilde. This resistance profile had not been detected in Danish food animals or food previously, and only rarely in humans. Subsequent investigations confirmed that all isolates were of phage type 104 and had the same DNA-fingerprinting pattern.

<sup>1</sup> For more information on the use of quinolones in food and their potential impact on human health, please refer to: *The medical impact of the use of antimicrobials in food animals* (document WHO/EMC/ZOO/97.4), *The use of quinolones in food animals and potential impact on human health* (document WHO/EMC/ZDI/98.10) and *Multidrug resistant salmonella typhimurium* (Fact Sheet No. 139, January 1997), all available from the Division of emerging and other communicable diseases surveillance and control, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland; and website [www.who.int/emc/diseases/zoo](http://www.who.int/emc/diseases/zoo).

<sup>2</sup> *Annual report on zoonoses in Denmark 1997*. Copenhagen, Danish Zoonosis Centre, 1998.

## Flambée d'infections à *Salmonella typhimurium* DT104 multirésistantes et notamment aux quinolones, Danemark

Depuis le début des années 90, il est admis que les infections à salmonelles zoonosiques type *S. typhimurium* DT104 posent un problème de santé publique dans un certain nombre de pays industrialisés.<sup>1</sup> *S. typhimurium* DT104 a une large gamme d'hôtes et peut se propager à de nombreux animaux domestiques, de même qu'aux animaux sauvages. En raison de l'ampleur de son réservoir, on a de la peine à venir à bout de cette souche bactérienne dans les élevages. Elle est souvent résistante à l'ampicilline, au chloramphénicol, à la streptomycine, aux sulfamides et à la tétracycline. En outre, le germe est capable d'acquérir facilement une résistance à d'autres antibactériens, notamment aux quinolones. Comme les fluoroquinolones sont les molécules que l'on utilise en première intention pour traiter les complications extraintestinales ou intestinales graves de la salmonellose chez l'Homme, cette résistance peut poser des problèmes thérapeutiques. En Angleterre, la souche multirésistante de *S. typhimurium* DT104 constitue le sérotype et le lysotype le plus courant de salmonelle après *S. enteritidis* DT4.

Au Danemark, la proportion d'infections à *S. typhimurium* DT104 était jusqu'alors inférieure à 1% de l'ensemble des salmonelloses humaines et, à l'exception d'une petite flambée nosocomiale en 1996, on n'avait jusqu'ici relevé que des cas sporadiques. De 1995 à 1997, le nombre de cas humains n'avait pas augmenté et on n'avait pas isolé de souches résistantes aux quinolones.<sup>2</sup>

### La flambée

C'est durant l'été 1998 que l'on a enregistré la première flambée de *S. typhimurium* DT104 multirésistante au sein de la communauté, due à la consommation de viande de porc d'origine danoise. La plupart des cas se sont déclarés au cours de la semaine du 1<sup>er</sup> juin. Cet état de choses a coïncidé avec la mise en évidence, le 25 mai, de salmonelles du même type dans un abattoir. Les cas signalés à partir du 29 juin sont probablement dus à la consommation de viande congelée.

Le microorganisme impliqué dans cette flambée présentait une résistance de type classique, mais il était également résistant à une quinolone, l'acide nalixidique. Cette flambée montre que les difficultés rencontrées dans le traitement des salmonelloses humaines peuvent s'expliquer par la présence de bactéries résistantes aux quinolones chez des animaux de boucherie vivants ainsi que dans les denrées alimentaires.

### Etude de la flambée

La confirmation a été apportée le 18 juin 1998 par le *Statens Serum Institut*. Les isolements obtenus sur 5 malades porteurs d'une infection à *S. typhimurium* DT104 ont révélé un type de résistance inhabituel (résistance à l'acide nalixidique) qui correspondait exactement à celui qui avait été découvert chez des isolements provenant d'un abattoir de Zélande ainsi que chez ceux qu'avaient recueillis les services d'inspection des viandes à Copenhague et à Roskilde. Ce profil de résistance n'avait pas encore été observé chez des animaux de boucherie ou des denrées alimentaires d'origine danoise et seulement en de rares occasions chez l'Homme. Des examens ultérieurs ont confirmé que tous les isolements appartenaient au lysotype 104 et avaient la même signature ADN.

<sup>1</sup> Pour plus ample information sur l'utilisation des quinolones dans les aliments et leur impact potentiel sur la santé humaine, prière de consulter: *The medical impact of the use of antimicrobials in food animals* (document WHO/EMC/ZOO/97.4), *The use of quinolones in food animals and potential impact on human health* (document WHO/EMC/ZDI/98.10) (tous deux en anglais seulement) et *Salmonella typhimurium multirésistante* (Aide-mémoire N° 139, janvier 1997), disponibles auprès de la Division des maladies émergentes et autres maladies transmissibles - surveillance et lutte, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse; et le site web [www.who.int/emc/diseases/zoo](http://www.who.int/emc/diseases/zoo).

<sup>2</sup> [Rapport annuel sur les zoonoses au Danemark, 1997]. Copenhague, Centre danois des zoonoses, 1998 (anglais seulement).

A connection between the finding of nalidixic acid resistant *S. typhimurium* DT104 both in fresh pork and in these patients was further supported by patient interviews, which revealed that patients had bought and eaten pork from shops that had received deliveries from the slaughterhouse in question. Furthermore, the farm that had sent the pigs to the slaughterhouse was identified, and *Salmonella* isolates from the same herd were found to be identical to isolates from the slaughterhouse, the pork and the patients. This strain was also found in another herd of pigs from which the index stock had received piglets.

All 22 cases were probably part of the same outbreak, as the resistance profile of the 22 isolates was very unusual. This conjecture has been supported by molecular epidemiological investigations carried out in collaboration with the Danish Veterinary Laboratory. Eighteen of the 22 patients were interviewed, and 9 provided information that directly revealed that they had eaten pork originating from the slaughterhouse concerned. One of the patients was a slaughterhouse employee who was presumably infected at work, and another was a hospital employee who had had contact with one of the other patients. It should be stressed that none of the patients had been abroad. Of the 7 patients admitted to hospital, 6 were treated with antibiotics, including fluoroquinolones. Several of the cases have had severe intestinal disease and fluoroquinolone treatment has been reported to lack clinical effect in at least 4 cases.

A previously healthy 62-year-old woman died from the complications of intestinal perforation. The patient had been treated with fluoroquinolone for 5 days before operation and was treated pre- and postoperatively with ceftriaxone and gentamicin. In addition, *Bacteroides fragilis*, which was resistant to the antibiotics given, was isolated from blood culture.

(Based on reports from *Statens Serum Institut* and the Danish Veterinary Laboratory.)

### Outbreak news

**Cholera, Cameroon.** Since June when the outbreak began, cholera cases have been reported in the provinces of Extrême-Nord, Nord and Littoral, constituting a total of 1 106 cases and 113 deaths. In the province of Extrême-Nord, 13 districts out of 22 have been affected by the outbreak. The 2 most affected are Kousseri, to the west of Djamena (104 cases and 24 deaths), and urban Maroua, the provincial capital (154 cases and 12 deaths). Since the start of the outbreak, this province has reported a total of 633 cases and 107 deaths (case-fatality rate, 17%). In the province of Nord, only Garoua, the provincial capital 200 km from Maroua, has reported cholera cases (4 cases and 2 deaths).

Cholera is endemic in the province of Littoral, especially in Douala, the country's main economic centre, where since the beginning of the year, 469 cases and 2 deaths have been reported. The Ministry of Health has taken the necessary measures to control the outbreak.

L'existence d'un lien entre la découverte d'une souche de *S. typhimurium* DT104 résistante à l'acide nalidixique dans du porc frais et sa présence chez les malades, a été corroborée par l'interrogatoire de ces malades, dont il ressortait que ceux-ci avaient acheté et consommé du porc chez des détaillants approvisionnés par l'abattoir en question. En outre, on a pu identifier l'élevage qui avait livré les porcs à cet abattoir et les isollements de salmonelles provenant du même troupeau se sont révélés identiques à ceux qui provenaient de l'abattoir, de la viande et des malades. On a également décelé la présence de cette souche dans un autre élevage de porcs dont des cochons de lait avaient été livrés à l'élevage incriminé.

Les 22 cas appartenaient sans doute tous au même foyer de salmonellose, étant donné le caractère très insolite du profil de résistance des 22 isollements. Les résultats de l'étude d'épidémiologie moléculaire effectuée en collaboration avec le Laboratoire vétérinaire national militent en faveur de cette hypothèse. Sur les 18 des 22 malades qui ont été interrogés, 9 ont donné des précisions qui sont la preuve directe qu'ils avaient consommé du porc en provenance de l'abattoir en question. L'un d'entre eux est un employé de cet abattoir qui a probablement été contaminé sur son lieu de travail et un autre travaille dans un hôpital où il a été en contact avec l'un des autres malades. Il est à noter qu'aucun des malades ne s'était rendu à l'étranger. Sur les 7 malades hospitalisés, 6 ont reçu des antibiotiques et en particulier des fluoroquinolones. Plusieurs d'entre eux présentaient de graves troubles intestinaux qui, chez au moins 4 malades, n'ont pas cédé aux fluoroquinolones.

Une femme de 62 ans, jusqu'ici bien portante, est décédée des suites d'une perforation de l'intestin. Elle avait été traitée par une fluoroquinolone pendant les 5 jours précédant l'intervention, puis avait subi un traitement peropératoire et postopératoire par la ceftriaxone et la gentamicine. En outre, une hémoculture a révélé la présence de *Bacteroides fragilis*, également résistant aux antibiotiques administrés.

(D'après des rapports émanant du *Statens Serum Institut* et du Laboratoire vétérinaire national du Danemark.)

### Le point sur les épidémies

**Choléra, Cameroun.** Depuis juin lorsque la flambée a commencé, des cas de choléra ont été signalés dans les provinces de l'Extrême-Nord, du Nord et du Littoral, représentant un total de 1 106 cas dont 113 mortels. Dans la province de l'Extrême-Nord, 13 districts sur 22 ont été touchés par la flambée épidémique. Les 2 plus affectés sont Kousseri, à l'ouest de Djamena (104 cas dont 24 mortels), et Maroua urbain, la capitale provinciale (154 cas dont 12 mortels). Depuis le début de la flambée, cette province a signalé un total de 633 cas, dont 107 mortels (taux de létalité de 17%). Dans la province du Nord, seule Garoua, la capitale provinciale à 200 km de Maroua, a notifié des cas de choléra (4 cas, dont 2 mortels).

Le choléra est endémique dans la province du Littoral, et notamment à Douala, capitale économique du pays, où depuis le début de l'année, 469 cas dont 2 mortels ont été notifiés. Le Ministère de la santé a pris les mesures nécessaires pour lutter contre l'épidémie.

#### DISEASES SUBJECT TO THE REGULATIONS

##### Notifications received from 9 to 15 October 1998

C – cases, D – deaths, ... – data not yet received, i – imported, r – revised, s – suspect

##### Cholera • Choléra

##### Africa • Afrique

	C	D
Cameroon <sup>1</sup> – Cameroun <sup>1</sup>	31.VIII-15.X	
.....	100	0

#### MALADIES SOUMISES AU RÈGLEMENT

##### Notifications reçues du 9 au 15 octobre 1998

C – cas, D – décès, ... – données non encore disponibles, i – importé, r – révisé, s – suspect

##### Asia • Asie

##### Sri Lanka

	C	D
.....	27.IX-2.X	
.....	40	0

<sup>1</sup> See note above. – Voir note ci-dessus.