



Manuel de sélection des tests moléculaires de diagnostic rapide recommandés par l’OMS

pour la détection de la tuberculose et de la
tuberculose pharmacorésistante



Manuel de sélection des tests moléculaires de diagnostic rapide recommandés par l’OMS

pour la détection de la tuberculose et
de la tuberculose pharmacorésistante

Manuel de sélection des tests moléculaires de diagnostic rapide recommandés par l'OMS pour la détection de la tuberculose et de la tuberculose pharmacorésistante [Manual for selection of molecular WHO-recommended rapid diagnostic tests for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis]

ISBN 978-92-4-007819-2 (version électronique)

ISBN 978-92-4-007820-8 (version imprimée)

© Organisation mondiale de la Santé 2023

Certains droits réservés. La présente œuvre est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO ; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.fr>).

Aux termes de cette licence, vous pouvez copier, distribuer et adapter l'œuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'œuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué cidessous. Dans l'utilisation qui sera faite de l'œuvre, quelle qu'elle soit, il ne devra pas être suggéré que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services particuliers. L'utilisation du logo de l'OMS est interdite. Si vous adaptez cette œuvre, vous êtes tenu de diffuser toute nouvelle œuvre sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente. Si vous traduisez cette œuvre, il vous est demandé d'ajouter la clause de non-responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente traduction n'a pas été établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS ne saurait être tenue pour responsable du contenu ou de l'exactitude de la présente traduction. L'édition originale anglaise est l'édition authentique qui fait foi ».

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (<https://www.wipo.int/amc/fr/mediation/rules/index.html>).

Citation suggérée. Manuel de sélection des tests moléculaires de diagnostic rapide recommandés par l'OMS pour la détection de la tuberculose et de la tuberculose pharmacorésistante [Manual for selection of molecular WHO-recommended rapid diagnostic tests for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis]. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2023. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogage à la source. Disponible à l'adresse <https://apps.who.int/iris/?locale-attribute=fr&>.

Ventes, droits et licences. Pour acheter les publications de l'OMS, voir <https://www.who.int/publications/book-orders>. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir <https://www.who.int/fr/copyright>.

Matériel attribué à des tiers. Si vous souhaitez réutiliser du matériel figurant dans la présente œuvre qui est attribué à un tiers, tel que des tableaux, figures ou images, il vous appartient de déterminer si une permission doit être obtenue pour un tel usage et d'obtenir cette permission du titulaire du droit d'auteur. L'utilisateur s'expose seul au risque de plaintes résultant d'une infraction au droit d'auteur dont est titulaire un tiers sur un élément de la présente œuvre.

Clause générale de non-responsabilité. Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'OMS aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'OMS, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'OMS a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'OMS ne saurait être tenue pour responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Graphisme : Inís Communication



Table des matières

À propos de ce manuel.....	iv
À propos de l'Initiative mondiale pour les laboratoires.....	iv
Remerciements.....	v
Abréviations et acronymes.....	vi
Généralités.....	1
Options de tests moléculaires de diagnostic rapide recommandés par l'OMS.....	3
Partie A. Identification des TMDRO permettant de répondre aux besoins d'un pays en matière de diagnostic.....	5
A1 Données et analyses en vue de la présélection.....	5
A2 Processus de décision pour l'identification des TMDRO à mettre en œuvre.....	11
A3 Éléments à prendre en considération pour la mise en œuvre de TMDRO adaptés.....	17
Partie B. Suggestions de lecture et de ressources.....	19
B1 Lignes directrices et politiques de l'OMS.....	19
B2 Manuels de mise en œuvre de l'Initiative mondiale pour les laboratoires (GLI).....	19
B3 Fiches d'information de l'Initiative mondiale pour les laboratoires (GLI).....	19
B4 Notes d'information du Partenariat mondial Halte à la tuberculose et publications du Dispositif mondial pour l'approvisionnement en médicaments antituberculeux (GDF).....	20
B5 Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme.....	20
B6 Analyse et optimisation du réseau de diagnostic.....	20
B7 Systèmes d'orientation des échantillons.....	20
Références bibliographiques	21
Annexe 1. Questions à se poser lors de la comparaison des TMDRO adaptés.....	23
Annexe 2. Spécifications des tests.....	27
Annexe 3. Optimisation du réseau de diagnostic.....	31

À propos de ce manuel

Ce manuel fournit des orientations pratiques pour la sélection des tests moléculaires de diagnostic rapide recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) permettant la détection de la tuberculose et de la tuberculose pharmacorésistante et que les pays peuvent mettre en œuvre pour atteindre les objectifs de leur plan stratégique national de lutte contre la tuberculose.

Il a été conçu pour être utilisé dans tous les pays ; toutefois, certains d'entre eux devront peut-être modifier ou personnaliser l'approche décrite afin de l'adapter au contexte local de leur système de santé.

Public cible

Ce manuel est destiné à apporter des informations utiles aux personnes qui souhaitent mettre en œuvre des tests moléculaires de diagnostic rapide recommandés par l'OMS pour détecter la tuberculose et la tuberculose pharmacorésistante. Il est principalement destiné aux responsables des ministères de la santé, aux directeurs des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, au personnel des laboratoires nationaux de référence pour la tuberculose, aux donateurs, aux partenaires opérationnels ainsi qu'aux agences et organisations internationales.

À propos de l'Initiative mondiale pour les laboratoires

L'Initiative mondiale pour les laboratoires (GLI) est un réseau de partenaires internationaux ayant pour objectif d'accélérer et d'élargir l'accès à des services de laboratoire bénéficiant d'un système d'assurance-qualité pour la lutte contre la tuberculose. Elle a été créée en 2007 et constitue un groupe de travail du Partenariat mondial Halte à la tuberculose des Nations Unies. Sa coordination est assurée par son groupe central, avec le soutien de son secrétariat au sein du Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS. Elle a pour mission de servir de plateforme de collaboration en vue de l'élaboration et de l'adoption d'orientations et d'outils pratiques permettant de créer et de pérenniser des réseaux de qualité pour le diagnostic de la tuberculose. Son groupe central comprend des représentants des principales parties intéressées, notamment de laboratoires de référence aux niveaux national et supranational, de programmes de pays où la charge de tuberculose et de tuberculose multirésistante est élevée, de partenaires techniques, de donateurs et de la société civile. Pour obtenir de plus amples informations sur la GLI, consulter le site Web¹ ou s'adresser au secrétariat de l'Initiative.²

¹ www.stoptb.org/wg/gli.

² gli_secretariat@who.int.



Remerciements

Ce manuel a été élaboré par Thomas Shinnick (consultant indépendant) en coordination avec le groupe de travail de la GLI du Partenariat mondial Halte à la tuberculose des Nations Unies et de son secrétariat au sein du Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS. Il a été en grande partie rédigé par Thomas Shinnick et Patricia Hall [United States Centers for Disease Control and Prevention (US CDC), Atlanta, GA, États-Unis d'Amérique], membre du groupe central de la GLI. Des contributions techniques et des commentaires critiques ont été apportés par les membres suivants du groupe central de la GLI : Elisa Tagliani (San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italie), Christopher Gilpin (Organisation internationale pour les migrations, Genève, Suisse), Sarabjit Singh Chadha [Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), New Delhi, Inde] et Sarder Tanzir Hossain [Infectious Disease Detection and Surveillance Project de United States Agency for International Development (USAID), Dhaka, Bangladesh]. Nous remercions tout particulièrement Erin Rottinghaus Romano (US CDC) et Heidi Albert (FIND, Le Cap, Afrique du Sud) pour la révision technique de ce manuel et les précieux commentaires apportés sur son contenu.

La GLI est un groupe de travail du Partenariat mondial Halte à la tuberculose. L'élaboration et la publication de ce document ont été rendues possibles grâce au soutien financier de l'Agence des États-Unis pour le développement international.

Abréviations et acronymes

AMK	amikacine
DST	test de sensibilité aux médicaments (en anglais, <i>drug-susceptibility testing</i>)
ETO	éthionamide
Fonds mondial	Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme
FQ	fluoroquinolone
GDF	Dispositif mondial pour l'approvisionnement en médicaments antituberculeux (en anglais, <i>Global Drug Facility</i>)
GLI	Initiative mondiale pour les laboratoires (en anglais, <i>Global Laboratory Initiative</i>)
INH	isoniazide
MTBC	bactérie du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (en anglais, <i>Mycobacterium tuberculosis complex bacteria</i>) (par exemple, <i>M. tuberculosis</i> ou <i>M. bovis</i>)
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PZA	pyrazinamide
RIF	rifampicine
sida	syndrome d'immunodéficience acquise
TMDRO	test moléculaire de diagnostic rapide recommandé par l'OMS (pour la recherche de la tuberculose)
tuberculose Hr	tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide
tuberculose MR	tuberculose multirésistante
tuberculose RR	tuberculose résistante à la rifampicine
tuberculose UR	tuberculose ultrarésistante, c'est-à-dire une tuberculose MR/RR qui est également résistante à une fluoroquinolone et à un autre antituberculeux du groupe A (bédaquiline ou linézolide)
VIH	virus de l'immunodéficience humaine



Généralités

Pour atteindre les objectifs chiffrés de la Stratégie de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour mettre fin à la tuberculose (1), l'OMS recommande ce qui suit :

- Chez les personnes qui présentent des signes ou des symptômes de tuberculose, il convient de réaliser un test moléculaire de diagnostic rapide recommandé par l'OMS (TMDRO) pour détecter la présence d'une tuberculose ;
- Chez les personnes qui présentent une tuberculose confirmée par un test bactériologique, il convient de réaliser un test moléculaire rapide pour rechercher la présence d'une résistance au minimum à l'un des antituberculeux de première intention, à savoir la rifampicine (RIF) ; et
- Chez les personnes qui présentent une tuberculose résistante à la RIF (tuberculose RR), il convient de réaliser un test moléculaire rapide pour rechercher la présence d'une résistance au minimum à des fluoroquinolones (FQ ; par exemple, l'évofloxacine et la moxifloxacine).³

Plus récemment, l'importance de la réalisation de tests de sensibilité aux médicaments (DST) avant la mise sous traitement a été soulignée dans les lignes directrices de l'OMS. Il est donc essentiel que les pays mettent en œuvre des DST moléculaires rapides pour les médicaments pour lesquels il existe déjà des TMDRO, comme la RIF, l'isoniazide (INH) et les FQ.

Il existe de plus en plus de TMDRO permettant de faciliter le diagnostic de la tuberculose et de la tuberculose pharmacorésistante. Tous ont une sensibilité et une spécificité satisfaisantes pour la détection des mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC). La plupart de ceux utilisés pour la recherche du MTBC, mais pas tous, sont également capables de détecter la présence d'une tuberculose pharmacorésistante (**Tableau 1**). Presque tous ceux qui permettent de détecter la présence d'une tuberculose pharmacorésistante recherchent également la présence d'une résistance à la RIF ; certains recherchent à la fois la présence d'une résistance à la RIF et à l'INH, ce qui facilite la détection d'une monorésistance à chacun de ces antituberculeux clés de première intention, et aussi la présence d'une résistance combinée [c'est-à-dire la présence d'une tuberculose multirésistante (tuberculose MR)]. Enfin, il existe également des TMDRO qui permettent de rechercher la présence d'une résistance à la RIF, à l'INH, aux FQ, à l'amikacine (AMK), au pyrazinamide (PZA) et à l'éthionamide (ETO) chez toutes les personnes qui présentent une tuberculose confirmée par un test bactériologique.

Il est important de noter que le passage aux tests moléculaires rapides ne dispense pas de la nécessité de réaliser des cultures et des DST phénotypiques. Ces tests restent utiles pour évaluer la sensibilité à des médicaments pour lesquels il n'existe pas de TMDRO, pour aider à déterminer la posologie de médicaments, pour assurer le suivi de la réponse au traitement antituberculeux et pour vérifier des résultats discordants à des tests de diagnostic ou à des DST. Les DST phénotypiques sont

³ La Stratégie de l'Organisation mondiale de la Santé pour mettre fin à la tuberculose prévoyait initialement qu'un test de sensibilité aux agents injectables de deuxième intention (kanamycine, capréomycine et amikacine) soit réalisé chez tous les patients atteints de tuberculose RR. Aujourd'hui, parmi ses priorités, l'OMS recommande cependant d'abandonner progressivement le recours aux médicaments injectables dans tous les schémas thérapeutiques et de les remplacer par la bédaquiline ; la réalisation de tests rapides de sensibilité à l'amikacine devient donc inutile.

notamment nécessaires pour tester des médicaments du groupe A nouveaux ou utilisés avec de nouvelles indications pour le traitement de la tuberculose RR et de la tuberculose MR, ainsi que pour rechercher la présence d'une tuberculose ultrarésistante (tuberculose UR) (2). Le réseau national de diagnostic de la tuberculose devra donc être en mesure d'assurer des services permettant la réalisation de DST moléculaires et de DST phénotypiques ; des liens efficaces référence devront également exister entre les sites où sont réalisés des DST phénotypiques et ceux où sont réalisés les TMDRO.

Ce manuel décrit un processus conçu pour aider les pays à identifier les TMDRO adaptés aux besoins de diagnostic dans leur contexte. Ce processus à mener par étape doit prendre en compte les politiques et les objectifs nationaux, l'épidémiologie de la tuberculose et de la tuberculose pharmacorésistante, la structure et la capacité du réseau de diagnostic en place, les besoins en termes d'installations et d'infrastructures, ainsi que les aspects liés à la mise en œuvre. Sur la base de ces éléments, il peut s'avérer nécessaire d'adopter dans un même pays deux TMDRO différents ou davantage, ce qui permettra de couvrir les besoins de l'ensemble des patients en matière de tests.

Le succès de la mise en œuvre du(des) TMDRO retenu(s) exigera un engagement fort du gouvernement, le soutien des donateurs et des partenaires d'exécution, ainsi que l'allocation de ressources financières et humaines suffisantes pour le bon déroulement du processus. Les ressources à prévoir doivent inclure les coûts de fonctionnement annuels, le suivi des performances et de l'amélioration continue de la qualité des TMDRO, ainsi que la restructuration du réseau diagnostique.

Options de tests moléculaires de diagnostic rapide recommandés par l'OMS

Les différents TMDRO dont il est question dans ce manuel sont répertoriés dans le **Tableau 1**. Ils comprennent des tests de diagnostic initial pour le dépistage de la tuberculose (avec ou sans détection de la résistance à des médicaments) et des tests de diagnostic à réaliser dans un second temps pour la recherche d'une résistance à des médicaments.

Les recommandations et les orientations politiques de l'OMS pour chacun de ces tests figurent dans le document *WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update (3)*. Des orientations sur leur mise en œuvre figurent dans le document *WHO operational handbook on tuberculosis Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update (4)*; pour certains TMDRO, elles figurent aussi dans les manuels de mise en œuvre et les fiches d'information de l'Initiative mondiale pour les laboratoires (GLI).⁴

Tableau 1. Tests moléculaires de diagnostic rapide recommandés par l'OMS pour la détection de la tuberculose et de la tuberculose pharmacorésistante

Test	Fabricant	Description	Type ^a d'homologation	Résistance détectée
Tests de diagnostic initial pour le diagnostic de la tuberculose sans détection d'une résistance à des médicaments				
Loopamp™ MTBC detection kit	Eiken Chemical, Tokyo, Japon	TAAN manuel ou automatisé	Individuelle	Aucune
FluoroType® MTB	Bruker/Hain Lifescience, Nehren, Allemagne	TAAN automatisé	TAANa-CM	Aucune
Tests de diagnostic initial pour le diagnostic de la tuberculose avec détection d'une résistance à des médicaments				
Xpert® MTB/RIF	Cepheid, Sunnyvale, CA, USA	TAAN automatisé	Individuelle	RIF
Xpert MTB/RIF Ultra	Cepheid, Sunnyvale, CA, USA	TAAN automatisé	Individuelle	RIF
Truenat MTB ou MTB Plus pour la recherche de la tuberculose, associé ^b au test Truenat MTB-RIF-Dx pour la recherche d'une pharmacorésistance	Molbio Diagnostics, Goa, Inde	TAAN automatisé	Individuelle	RIF

⁴ Pour certains TMDRO, des manuels de mise en œuvre spécifiques sont disponibles sur le site Web de la GLI (<https://www.stoptb.org/wg/gli/gat.asp>).

Test	Fabricant	Description	Type ^a d'homologation	Résistance détectée
Test RealTime MTB pour la recherche de la tuberculose, associé ^b au test RealTime MTB-RIF/INH pour la recherche d'une pharmacorésistance	Abbott Molecular, Des Plaines, IL, USA	TAAN automatisé	TAANa-CM	RIF, INH ^c
BD MAX™ MDR-TB	Becton Dickinson, Sparks, MD, USA	TAAN automatisé	TAANa-CM	RIF, INH ^c
FluoroType MTBDR	Bruker/Hain Lifescience, Nehren, Allemagne	TAAN automatisé	TAANa-CM	RIF, INH ^c
Test cobas® pour la recherche d'une tuberculose, associé ^b au test cobas® MTB RIF/INH pour la recherche d'une pharmacorésistance	Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, USA	TAAN automatisé	TAANa-CM	RIF, INH ^c
Tests de diagnostic à réaliser dans un second temps pour la détection d'une résistance à des médicaments				
Xpert® MTB/XDR	Cepheid, Sunnyvale, USA	TAAN automatisé	TAANa-CF	INH, FQ, ETO, AMK
Génotype MTBDR _{plus}	Bruker/Hain Lifescience, Nehren, Allemagne	Test manuel d'hybridation inverse	TSL-PI	RIF, INH, ETO
Kit de détection Genoscholar™ NTM + MDRTB	NIPRO Corporation, Osaka, Japon	Test manuel d'hybridation inverse	TSL-PI	RIF, INH ^b
GenoType MTBDR _s /	Bruker/Hain Lifescience, Nehren, Allemagne	Test manuel d'hybridation inverse	Individuelle	FQ, AMK
Genoscholar PZA-TB	NIPRO Corporation, Osaka, Japon	Test manuel d'hybridation inverse	TAANhi-CE	PZA

AMK : amikacine ; ETO : éthionamide ; FQ : fluoroquinolone ; INH : isoniazide ; MTBC : bactérie du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (en anglais, *Mycobacterium tuberculosis complex bacteria*) ; PTO : prothionamide ; PZA : pyrazinamide ; RIF : rifampicine ; TAANa-CF : test d'amplification des acides nucléiques automatisé de complexité faible (pour l'isoniazide et les antituberculeux de deuxième intention) ; TAANa-CM : test d'amplification des acides nucléiques automatisé de complexité modérée ; TAANhi-CE : test d'amplification des acides nucléiques par hybridation inverse de complexité élevée ; TSL-PI : test à sonde linéaire pour les antituberculeux de première intention ; USA : États-Unis d'Amérique (en anglais, *United States of America*).

^a Seuls les tests recommandés par l'OMS ont été répertoriés. L'approbation de l'OMS est basée sur la revue des données probantes se rapportant à un test particulier ou une classe de tests ; les différentes classes comprennent les TAANa-CM, les TAANa-CF, les TSL-PI et les TAANhi-CE.

^b Ces tests sont conçus selon un processus en deux étapes avec deux réactions d'amplification distinctes : la première étape est la détection des MTBC ; la deuxième étape est la détection d'une résistance à des antituberculeux.

^c Ce test détecte les mutations survenues dans la région du promoteur de l'*inh* qui confèrent une résistance à l'INH et à l'ETO/au PTO ; toutefois, la performance du test pour la détection de la résistance à l'ETO/au PTO n'a pas encore fait l'objet d'une revue.

Par le passé, l'OMS a publié des politiques et des recommandations concernant différents tests sur la base de revues portant sur l'exactitude diagnostique des tests, leur faisabilité, le bilan global de leurs avantages et de leurs inconvénients, des aspects relatifs à leurs coûts et de leur acceptabilité ; ces revues ont été réalisées par des groupes d'élaboration de lignes directrices (GDG). Toutefois, l'OMS a mis au point en 2021 un système de classification des TMDRO basé sur des classes (3). Ces classes ont été établies en fonction du type de technologie utilisée pour le test, de la complexité de sa mise en œuvre et des conditions d'utilisation recherchées. La précision diagnostique des différents tests appartenant à une même classe a été combinée et examinée, puis utilisée pour établir des recommandations pour l'ensemble de cette classe et concevoir des algorithmes incluant les TMDRO (4).



Partie A. Identification des TMDRO permettant de répondre aux besoins d'un pays en matière de diagnostic

Cette section du manuel décrit un processus par étape conçu pour aider les pays à identifier un ou plusieurs TMDRO adaptés à leurs besoins en matière de tests de diagnostic selon leur contexte spécifique.

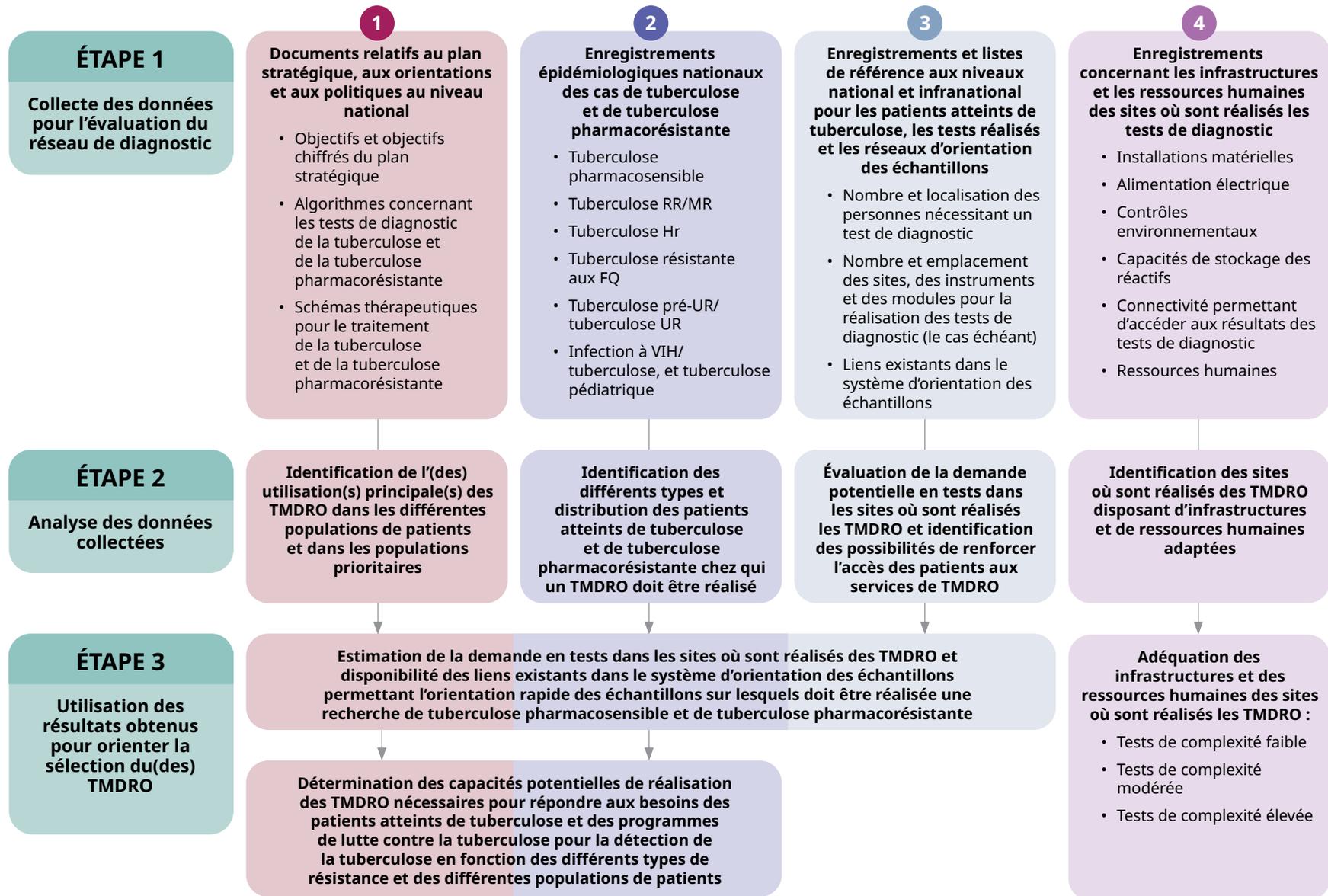
- La **partie A1** décrit la collecte et l'analyse des informations nécessaires à la sélection d'un ou de plusieurs TMDRO. Elle présente les principaux facteurs sur lesquels doit reposer l'identification, d'une part, des instruments utilisés pour la réalisation des tests et, d'autre part, des TMDRO qui répondent le mieux aux besoins en matière de test de diagnostic d'un pays.
- La **partie A2** décrit comment utiliser les informations collectées selon les indications fournies dans la partie A1 pour identifier les TMDRO adaptés afin de répondre aux besoins de ce pays en matière de tests de diagnostic et faire en sorte que les patients aient accès à des services de diagnostic.
- La **partie A3** décrit les facteurs à prendre en compte pour déterminer lesquels des TMDRO adaptés peuvent être mis en œuvre ; ces facteurs comprennent les aspects liés à l'enregistrement et à l'importation des instruments et des produits (notamment les formalités douanières), les impératifs à respecter en termes de chaîne d'approvisionnement, les impératifs à respecter en termes d'entretien et de maintenance, et la possibilité d'obtenir dans le pays une assistance assurée par le fabricant ou par des distributeurs ou des prestataires de services locaux agréés.

A1 Données et analyses en vue de la présélection

Les éléments suivants doivent être pris en compte pour déterminer si un TMDRO est adapté aux besoins d'un pays en termes de tests de diagnostic ou de DST :

- Les politiques, les buts et les objectifs chiffrés nationaux, qui permettent d'orienter les priorités en matière de tests de diagnostic ;
- L'épidémiologie de la tuberculose et de la tuberculose pharmacorésistante au niveau infranational, qui permettent d'orienter les besoins en matière de services de diagnostic ; et
- La structure et les éléments du réseau de diagnostic de la tuberculose déjà en place, qui permettent d'identifier les points forts et les lacunes des services de diagnostic existants et qui peuvent être utilisés pour définir des stratégies et les possibilités se rapportant à la fourniture de services de diagnostic, ou pour améliorer ces services lorsqu'ils existent déjà.

Figure 1. Données et analyses en vue de la présélection



FQ : fluoroquinolone ; infection à VIH/tuberculose : infection à VIH associée à la tuberculose ; OMS : Organisation mondiale de la Santé ; TMDRO : test moléculaire de diagnostic rapide recommandé par l'OMS ; tuberculose Hr : tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide ; tuberculose MR/RR : tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine ; tuberculose UR : tuberculose ultrarésistante ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

La première étape du processus d'évaluation permettant de déterminer si les différents TMDRO conviennent aux différentes situations géographiques et épidémiologiques d'un pays consiste à recueillir et à analyser les informations nécessaires à la prise de décisions clés. Les informations pertinentes portent notamment sur les politiques nationales et les plans stratégiques du pays, sur l'épidémiologie de la tuberculose pharmacosensible et de la tuberculose pharmacorésistante, sur les utilisations prévues des tests, sur les quantités de tests à prévoir, ainsi que sur la couverture et l'accessibilité escomptées (**Figure 1**).

A1.1 Plan stratégique, orientations et politiques au niveau national

Le plan stratégique national ou le plan stratégique relatif aux laboratoires nationaux spécialisés dans la tuberculose doit définir les capacités potentielles en termes de réalisation des TMDRO qui permettront d'atteindre les objectifs chiffrés pour ces tests.

A1.2 Épidémiologie de la tuberculose et de la tuberculose pharmacorésistante au niveau national

Pour obtenir une estimation de ce que sera la demande en tests (c'est-à-dire le nombre d'échantillons à tester pour chaque type de test), il est indispensable de disposer d'informations sur l'épidémiologie de la tuberculose et de la tuberculose pharmacorésistante dans les différentes situations rencontrées dans le pays, et de déterminer les différents types de tests qui seront nécessaires ainsi que leur répartition pour répondre aux besoins des patients. Les informations les plus importantes à obtenir sont le nombre de cas estimés, le nombre de cas chez qui un test a été réalisé et le nombre de cas notifiés : cas de tuberculose, cas de tuberculose chez l'enfant, cas de tuberculose associée à une infection à VIH, et cas de tuberculose pharmacorésistante, ainsi que la proportion des cas présentant une résistance aux principaux antituberculeux (c'est-à-dire la RIF, l'INH et les FQ). Lorsque cela est possible, les données épidémiologiques doivent être stratifiées par district, région ou autre zone géographique infranationale. La plupart de ces informations sont généralement disponibles dans les rapports annuels et trimestriels ou dans les enquêtes sur la prévalence et sur la pharmacorésistance.



Les principaux points à examiner sont les suivants :

- Quels sont les objectifs des algorithmes nationaux de réalisation des tests ?
- Quelle est l'utilisation principale prévue pour les TMDRO (par exemple, la détection de la tuberculose, la détection de la tuberculose RR, ou la détection de la tuberculose et de la résistance à la RIF et à l'INH), et l'utilisation prévue au fur et à mesure de l'expansion de la capacité à les réaliser ?
- Quels sont les groupes prioritaires pour la réalisation des TMDRO ?
- Quels sont les antituberculeux utilisés dans les schémas thérapeutiques actuels pour lesquels il est nécessaire de disposer d'un DST moléculaire ou d'un DST phénotypique ?

A1.3 Population de patients atteints de tuberculose, réseaux de réalisation des tests et réseaux référence des échantillons au niveau national et infranational

Les capacités actuelles et les capacités potentielles du réseau de diagnostic de la tuberculose joueront un rôle important pour déterminer quels types de TMDRO pourraient être mis en œuvre dans quelles situations et à quels niveaux du réseau. Les principaux aspects à prendre en compte

sont la structure du réseau existant et ses relations avec le réseau de prestation de services cliniques, notamment les services et les structures de diagnostic disponibles à chaque niveau du réseau (modèles de services centralisés, décentralisés et mixtes), les plateformes de tests moléculaires actuellement utilisées aux différents niveaux du réseau de laboratoires, les liens entre les laboratoires et les établissements de santé (dans le secteur public et le secteur privé), ainsi que les processus et les voies de référencement des échantillons depuis les établissements de santé vers les structures centralisées ou décentralisées où sont réalisés les TMDRO.

La structure du réseau de diagnostic et les liens permettant de réaliser des orientations doivent faire l'objet d'une évaluation afin de déterminer la manière dont les services de diagnostic sont organisés dans un pays, d'identifier les écarts en matière d'accès aux services de test de diagnostic, et d'identifier les moyens d'optimiser la couverture et les délais d'exécution de ces services pour l'ensemble des clients. Cette évaluation peut être réalisée en rassemblant des données nationales spécifiques au pays sur les établissements de santé et les sites où sont réalisés les tests, notamment le nombre de patients qui présentent une tuberculose présumée ou confirmée dans les établissements de santé, les liens avec les sites où sont réalisés les tests, que ceux-ci soient réalisés sur place ou après orientation des échantillons, les instruments et les tests utilisés ainsi que les capacités à réaliser ces tests au niveau de chaque site, et les délais de rendu des résultats aux clients ou aux établissements de santé. Les données obtenues doivent ensuite être analysées afin d'identifier les lacunes dans la couverture des tests en fonction des zones géographiques ou des populations de patients, ainsi que les lacunes dans le respect des délais d'exécution de ces tests qui peuvent limiter l'accès des patients aux services diagnostiques. Les lacunes identifiées susceptibles d'être comblées en remédiant à des problèmes mineurs ou localisés au niveau du système doivent être traitées en priorité, et les activités mises en place doivent faire l'objet d'un suivi afin de déterminer leur impact sur ces lacunes et prendre des mesures supplémentaires si nécessaire. Il peut cependant arriver que les lacunes constatées dans les services où sont réalisés les tests soient trop importantes pour être entièrement comblées par des activités visant à renforcer les réseaux existants ou nouvellement créés, ou encore que de nouveaux besoins en matière de tests soient identifiés et que le réseau existant ne puisse pas y répondre ; un exercice complet d'optimisation du réseau de diagnostic peut alors s'avérer nécessaire (voir l'**annexe 3**).



Sources potentielles de données pour l'évaluation :

- Distribution de la population – www.worldpop.org ;
- Distribution de la tuberculose – prévalence, enquêtes sur la tuberculose pharmacorésistante ou rapports sur les cas notifiés ;
- Nombre et emplacement des établissements de santé – liste de référence des structures, bases de données publiques ou enquête ;
- Nombre et emplacement des sites où sont réalisés les tests – liste de référence des structures ou enquête ;
- Capacité actuelle et capacité potentielle de chaque site – rapports annuels ou trimestriels ;
- Liens pour l'orientation des échantillons – enquête ou cartographie du réseau.

Encadré 1. Définitions clés pour l'évaluation des sites où sont réalisés des TMDRO et des instruments connexes

Capacité : nombre de tests pouvant être réalisés par un site, un instrument ou une unité de test (un module) au cours d'une période donnée.

Exemple : dans un pays X, un module d'un instrument Cepheid GeneXpert IV peut effectuer 3 tests au cours d'une journée de travail de 8 heures maximum consacrée à la réalisation de tests. Un instrument disposant de 4 modules de test, la capacité de cet instrument est donc de 12 tests par jour (3 tests par module × 4 modules = 12), sachant que les capacités minimale, moyenne et maximale peuvent varier.

Exemple : dans un pays X, un module d'un instrument Cepheid GeneXpert IV peut effectuer un minimum de 1 test, une moyenne de 2 tests et un maximum de 4 tests au cours d'une même journée de travail de 8 heures.

Comme le montrent les différences entre ces deux exemples, il est important de définir et de préciser le type de capacité calculé et utilisé dans les analyses du réseau.

Utilisation : pourcentage de la capacité maximale d'un site, d'un instrument ou d'une unité de test (module) utilisé pour réaliser des tests au cours d'une période donnée.

Exemple : 24 tests BD MAX sont effectués au cours d'une journée de travail de 8 heures, alors que la capacité maximale de cet instrument est de 48 tests. Le taux d'utilisation de cet instrument BD MAX est donc de 50 % (24/48). Il est à noter que pour disposer d'une capacité de pointe suffisante si la charge de travail augmente ou s'il est nécessaire de procéder à l'entretien des équipements, l'utilisation « optimale » de la capacité d'un site où sont réalisés des tests et d'un instrument de test est souvent fixée à une valeur inférieure à 100 % de la capacité maximale.

Couverture : pourcentage de patients chez qui un TMDRO devait être réalisé et chez qui ce TMDRO a été réalisé.

Exemple : dans un établissement de santé X, un diagnostic par TMDRO et un test de recherche d'une résistance à la RIF ont été effectués chez 150 des 200 patients qui présentaient une tuberculose présumée, ce qui représente une couverture de 75 % (150/200). Il convient de noter que la couverture peut être calculée au niveau d'un site ou à un niveau plus élevé (régional ou national). Elle peut aussi être calculée pour tous les patients ou pour des sous-populations de patients remplissant certains critères (par exemple, les enfants ou les patients vivant avec le VIH).

A1.4 Infrastructures et ressources humaines dans les sites où sont réalisés les tests

A1.4.1 Charge de travail attendue

Une estimation du volume des différents tests nécessaires doit être obtenue en évaluant, en fonction de l'épidémiologie de la tuberculose dans la région considérée, le nombre de personnes chez qui un TMDRO doit être réalisé, ainsi que les types de tests de diagnostic et de DST nécessaires pour chaque antituberculeux. Une analyse du réseau de diagnostic, avec mise en correspondance des personnes ayant besoin d'un test et des sites où sont réalisés des TMDRO existants ou nécessaires, doit permettre d'estimer la charge de travail attendue dans chacun de ces sites. Sur la base de ces données, le *TB Diagnostics Capacity Calculator* (calculateur des capacités de diagnostic de la tuberculose) de l'OMS (5)⁵ peut être modifié pour calculer le nombre de TMDRO nécessaires dans chaque site où sont réalisés ces tests. En outre, des informations sur la charge de travail actuelle

⁵ Voir la feuille de calcul Microsoft Excel sur le site suivant : http://www.who.int/entity/tb/publications/calculations_of_lab_capacity.xls?ua=1.

dans les sites existants sont habituellement disponibles dans les rapports trimestriels ou annuels et peuvent être combinées aux données d'analyse du réseau pour confirmer ou affiner les estimations de la charge de travail attendue. Une bonne connaissance de cette charge de travail est importante pour les raisons suivantes :

- Le nombre de tests et la capacité des instruments disponibles doivent être suffisants pour couvrir cette charge de travail. Certains instruments peuvent traiter un maximum de 10 échantillons par jour, alors que d'autres peuvent en traiter 50 à 100, voire davantage (**annexe 2**). Il convient d'éviter aussi bien la surutilisation que la sous-utilisation de la capacité des instruments en place.
- Dans chacun des sites où sont réalisés les tests, la dotation en personnel doit être suffisante pour réaliser le nombre de tests requis chaque jour. Les modifications à apporter aux plans de dotation en personnel peuvent être déterminées en fonction du nombre actuel de personnels, du nombre d'heures de travail effectuées par jour, des heures de début et de fin de travail habituelles et décalées, du nombre de jours de travail par semaine et de la capacité effective de la plateforme réalisant les TMDRO. Cela peut par exemple correspondre à la capacité théorique ajustée en fonction du nombre effectif de cycles de test qu'il est possible de réaliser au cours d'une journée de travail, en tenant compte du temps consacré à la préparation des échantillons et à la communication des résultats, ainsi que de la durée éventuelle de l'indisponibilité des instruments pour cause de nettoyage ou de maintenance.
- La charge de travail attendue doit également prendre en compte la possibilité de réaliser des tests pour différentes maladies. Lorsqu'un même instrument est utilisé pour la recherche d'autres maladies (par exemple, l'infection à VIH ou la COVID-19), le nombre total d'échantillons à tester par jour doit être pris en compte pour déterminer l'utilisation efficace de cet instrument. Le recours à un même instrument pour la recherche de plusieurs maladies peut présenter des avantages en termes de coûts (par exemple, le partage des coûts d'achat et de maintenance), à condition de disposer d'une capacité suffisante pour répondre à la demande de test émanant de chaque programme. En outre, la recherche de plusieurs maladies à l'aide de tests sur des échantillons peut améliorer l'efficacité de la réalisation des tests de diagnostic, permettre au personnel de laboratoire d'acquérir une plus grande maîtrise, et faciliter la programmation ainsi que la création de postes.

A1.4.2 Disponibilité des ressources

Le choix d'un TMDRO est conditionné par l'existence d'une structure dans laquelle sont effectués des tests et disposant des infrastructures nécessaires pour sa réalisation. Les éléments importants à prendre en considération concernant ces infrastructures sont les suivants :

- Fiabilité de l'approvisionnement en électricité ;
- Disponibilité d'un système de contrôle de la température et de l'humidité ;
- Possibilité de mettre en application les recommandations des fabricants concernant le stockage des échantillons, des équipements et des réactifs ;
- Accès aux fournitures requises pour l'élimination des déchets et possibilité de mettre en application les méthodes connexes ;
- Satisfaction des conditions requises en matière de biosécurité ;
- Satisfaction des conditions requises en matière de place et de sécurisation pour les installations physiques ;

- Adéquation du nombre de personnels de laboratoire et de leurs compétences techniques (par exemple, compétences concernant le pipetage de précision et compétences informatiques) ;
- Accès à Internet ; et
- Connectivité permettant un accès aux résultats des tests de diagnostic par les prestataires de soins et pour la préparation des rapports des programmes.
- Des orientations relatives à l'évaluation de l'adéquation des sites où sont réalisés les tests se trouvent dans les guides de mise en œuvre des différents TMDRO disponibles sur le site Web du Partenariat Halte à la tuberculose (6).

En plus des catégories susmentionnées, cette phase de présélection doit également inclure un examen des politiques et des orientations pertinentes de l'OMS (3, 4) afin de se familiariser avec les utilisations recommandées des différents TMDRO et leurs caractéristiques opérationnelles.

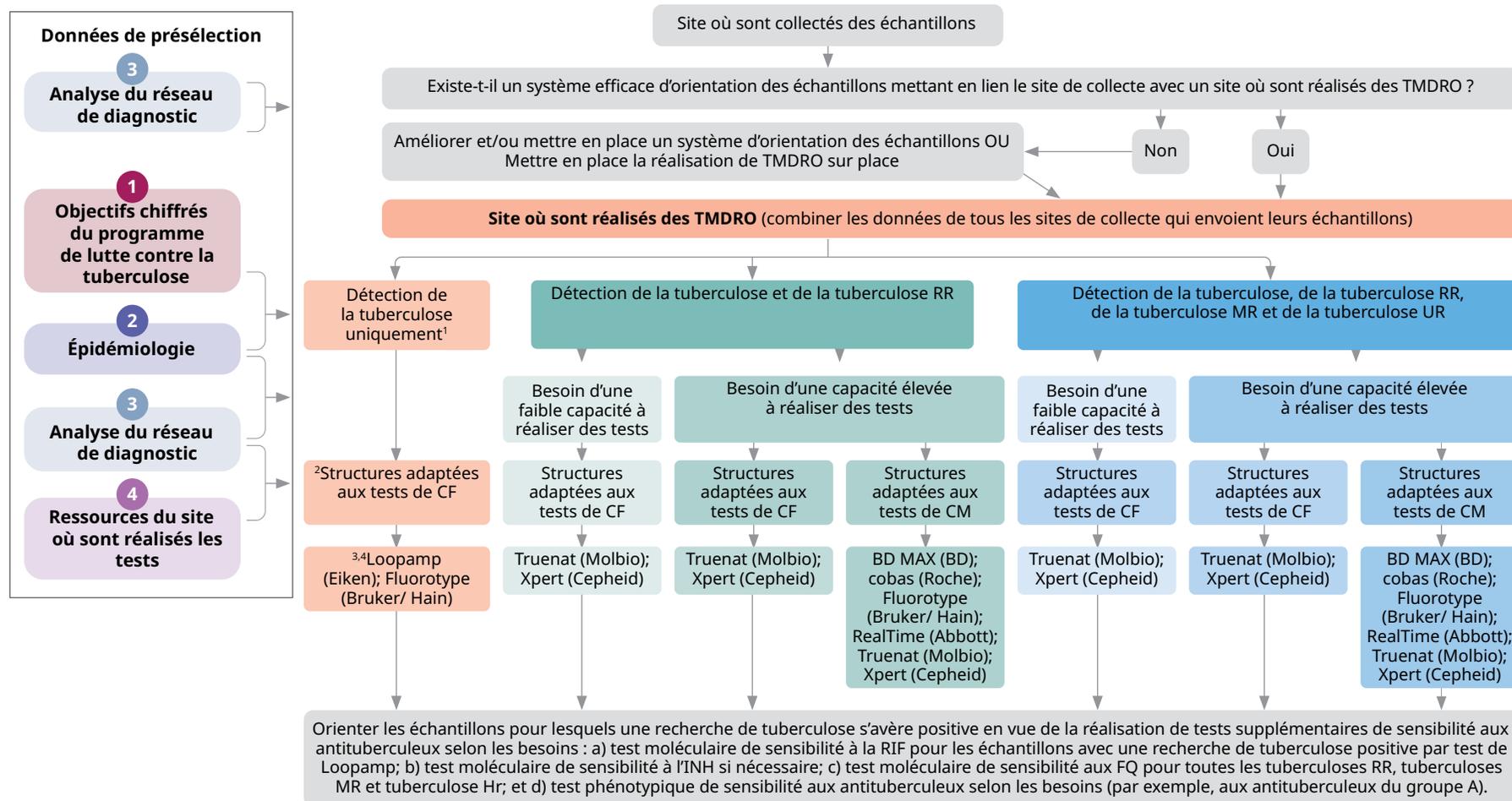
A2 Processus de décision pour l'identification des TMDRO à mettre en œuvre

Une fois rassemblées et analysées, les données à utiliser pour la présélection des tests (voir la **partie A1**) fourniront des informations sur les lieux où les personnes se font soigner (par exemple, les sites où sont collectés des échantillons), sur les liens existants pour la réalisation des tests (par exemple, tests sur place ou orientation des échantillons) ainsi que sur les besoins et les capacités potentielles des sites où sont réalisés les tests (par exemple, la charge de travail estimée). Dans le processus de décision (**Figure 2**), ces informations servent à identifier les TMDRO qui pourraient être utilisés sur chacun des sites où est réalisé ce type de test afin de répondre aux besoins en termes de diagnostic moléculaire de la population de patients desservie. Les résultats des analyses de chaque site peuvent être combinés pour identifier le type et le nombre potentiel de TMDRO nécessaires pour répondre aux besoins en termes de diagnostic moléculaire dans un contexte épidémiologique ou géographique donné, et au final pour le pays et les patients concernés.

Bien que les différents sites où sont réalisés des TMDRO soient à placer au centre du processus de décision, la première étape consiste à procéder à l'examen des sites où sont collectés les échantillons pour lesquels il existe, ou devrait exister à l'avenir, un lien avec un site où sont réalisés des TMDRO. Cette étape est importante pour déterminer la charge de travail attendue pour un site où sont réalisés des tests et pour l'accès des patients aux TMDRO. Elle peut également permettre d'identifier des lacunes en termes de couverture.

Pour les sites où sont collectés des échantillons pour lesquels il n'existe actuellement pas de lien avec un site où sont réalisés des TMDRO, l'accès à ces tests peut être assuré soit en mettant en œuvre ces tests sur le site même où sont collectés ces échantillons, soit en établissant un lien (par exemple, un système d'orientation des échantillons) avec un site existant ou prévu où sont/seront réalisés des TMDRO. Le processus de décision peut servir à identifier les TMDRO susceptibles d'être mis en œuvre sur un nouveau site où sera réalisé ce type de test. Il peut également servir à réévaluer un site où sont déjà réalisés des TMDRO lorsque la charge de travail attendue est substantiellement modifiée par la mise en lien avec un ou plusieurs nouveaux sites où sont collectés des échantillons.

Figure 2. Processus de décision



CF : complexité faible ; CM : complexité modérée ; DST : test de sensibilité aux médicaments ; FQ : fluoroquinolone ; INH : isoniazide ; MTBC : bactérie du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (en anglais, *Mycobacterium tuberculosis complex bacteria*) ; OMS : Organisation mondiale de la Santé ; RIF : rifampicine ; TAANA-CM : test d'amplification des acides nucléiques automatisé de complexité modérée ; TMDRO : test moléculaire de diagnostic rapide recommandé par l'OMS ; tuberculose Hr : tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide ; tuberculose MR : tuberculose multirésistante ; tuberculose RR : tuberculose résistante à la rifampicine.

^a Tous les tests qui détectent à la fois la tuberculose et la tuberculose pharmacorésistante peuvent également être utilisés dans les situations où seule la détection de la tuberculose est nécessaire. Dans ce cas, suivre le processus pour la « Détection de la tuberculose et de la tuberculose RR ».

^b La complexité de la réalisation des tests dépend des conditions requises en matière d'infrastructures, d'équipements et de compétences techniques du personnel de laboratoire.

^c Les tests Loopamp MTBC (Eiken) et FluoroType MTB (Bruker/Hain) sont conçus comme des tests qui détectent uniquement le MTBC. Bien que les tests cobas MTB (Roche), MTB RealTime et Truenat MTB puissent être utilisés pour détecter uniquement le MTBC, ils sont conçus pour être utilisés comme tests initiaux dans une procédure à deux tests comprenant des tests de recherche d'une résistance. S'ils sont utilisés uniquement pour la détection du MTBC, le processus de décision pour la « Détection de la tuberculose et de la tuberculose RR » peut être utilisé pour évaluer s'ils sont adaptés. Cependant, il est vivement conseillé aux programmes d'utiliser ces tests pour détecter à la fois le MTBC et la présence d'une pharmacorésistance, ce qui permet de contribuer à atteindre l'objectif de la recherche universelle d'une résistance à la rifampicine.

^d Les tests mentionnés sont décrits dans le **Tableau 1** et comparés dans l'**Annexe 2**. Les abréviations de ces TMDRO sont définies comme suit : Loopamp (Eiken) = Loopamp™ MTBC detection kit ; FluoroType (Bruker/Hain) = FluoroType MTB ; Truenat (Molbio) = Truenat MTB, MTB Plus et MTB-RIF-Dx ; Xpert (Cepheid) = Xpert MTB/RIF ou Xpert MTB/RIF Ultra ; BD MAX (BD) = BD MAX MDR-TB ; cobas (Roche) = cobas MTB et cobas MTB RIF/INH ; et RealTime (Abbott) = RealTime MTB et RealTime MTB RIF/INH.

A2.1 Étapes à suivre pour identifier les TMDRO adaptés à une utilisation comme test de diagnostic initial sur un site où sont réalisés des tests

Les étapes à suivre pour identifier les TMDRO adaptés sont décrites ci-dessous.

Étape 1

Identification des sites où sont collectés des échantillons et où les délais d'exécution sont acceptables

L'analyse du réseau de diagnostic présentée dans la **partie A1** doit identifier les sites où sont collectés des échantillons (et donc les patients) pour lesquels il existe un lien avec un site où sont réalisés des TMDRO par le biais d'un système d'orientation des échantillons⁶ qui assure un délai d'exécution global acceptable (≤ 48 heures) entre la collecte des échantillons et le rendu des résultats.

- a. Pour déterminer la charge de travail attendue pour un site où sont réalisés les TMDRO, il convient de combiner les demandes de tests prévues pour chacun des sites où sont collectés des échantillons avec lesquels un lien a été établi.
- b. Il peut arriver que l'analyse du réseau identifie des sites qui ne disposent pas encore d'un lien avec un site où sont réalisés des TMDRO, mais qui pourraient bénéficier d'un tel lien, et où un système d'orientation des échantillons pourrait être établi ou renforcé afin de parvenir à un délai d'exécution maximum de 48 heures. La charge de travail attendue pour un site où sont réalisés les TMDRO récemment mis en lien est déterminée en combinant les demandes de tests prévues pour chacun des sites où sont collectés des échantillons récemment mis en lien avec le site en question.
- c. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire de mettre en place un test moléculaire directement sur certains des sites où sont collectés des échantillons afin de permettre à tous ceux qui en ont besoin d'obtenir rapidement un résultat à ce type de test. L'arbre décisionnel peut être utilisé pour déterminer quels tests seraient adaptés à la mise en place d'un tel site autonome.

Étape 2

Identification des catégories de tests nécessaires

Pour les sites déjà en place ou nouveaux où sont réalisés des TMDRO au niveau même des sites où sont collectés des échantillons, la catégorie de test nécessaire (c'est-à-dire, un test de détection de la tuberculose, ou un test de détection de la résistance à la RIF ou à tout autre antituberculeux) doit pouvoir être déterminée sur la base des politiques et des objectifs nationaux en matière de diagnostic à l'aide de TMDRO, ainsi que de l'épidémiologie de la tuberculose et de

⁶ Les systèmes d'orientation des échantillons comprennent une politique et un cadre de gouvernance, des modes opératoires normalisés, des mécanismes et des équipements permettant de déplacer les échantillons en toute sécurité et de transmettre les résultats rapidement, des moyens logistiques, du personnel formé, un système de gestion des données et un financement, et doivent être assortis d'un mécanisme de suivi et d'évaluation. Voir le document *GLI Guide to TB specimen referral systems and integrated networks* disponible sur le site Web du Partenariat mondial Halte à la tuberculose (7).

la tuberculose pharmacorésistante dans la population à tester. Par exemple, dans une région où la prévalence de la tuberculose MR/RR est élevée et où un algorithme national indique qu'un test de sensibilité à la RIF doit être réalisé chez tous les patients qui présentent une tuberculose présumée, il est préférable d'utiliser un TMDRO qui détecte la tuberculose et la présence d'une résistance à la RIF (et éventuellement à l'INH) plutôt qu'un test qui ne permet que la détection de la tuberculose. Par ailleurs, pour fournir des services adaptés à leurs clients locaux, les sites où sont réalisés les TMDRO qui desservent des régions d'un pays où les situations géographiques et épidémiologiques sont variées peuvent avoir besoin de différentes catégories de TMDRO ou de différents TMDRO appartenant à la même catégorie.

Étape 3

Détermination de la capacité des instruments nécessaire dans chaque site où sont réalisés des tests

L'estimation de la charge de travail attendue pour chaque site où sont réalisés des tests doit permettre de déterminer s'il est nécessaire de prévoir des systèmes à faible ou à haute capacité pour répondre au volume de tests demandés et garantir la transmission des résultats dans les 48 heures suivant le prélèvement des échantillons.

- a. Pour répondre au mieux à la demande de tests, les sites de TMDRO où les volumes d'échantillons sont importants peuvent utiliser un instrument à haut débit (par exemple, un cobas 6800 ou 8800) ou bien utiliser plusieurs instruments à faible débit (par exemple, plusieurs microPCR Truelab Quatro).
- b. Certains des instruments utilisés pour réaliser des TMDRO sont disponibles dans un format modulaire permettant de réaliser des nombres très variés de tests en une journée. Par exemple, les tests Xpert MTB/RIF Ultra peuvent être réalisés sur des instruments GeneXpert comportant 1, 2, 4, 8, 16 modules ou plus, et plusieurs instruments peuvent être connectés pour fonctionner sur un seul ordinateur.

Étape 4

Détermination des améliorations qu'il peut être nécessaire d'apporter aux infrastructures des sites où sont réalisés les tests

La disponibilité d'installations appropriées pour la réalisation des tests peut conditionner le choix du test à utiliser ou indiquer les améliorations à apporter aux infrastructures pour mettre en œuvre un test donné. Par exemple :

- a. Dans une situation où l'alimentation électrique n'est pas fiable, il peut être préférable d'opter pour un TMDRO qui peut être réalisé sur un instrument fonctionnant sur batterie plutôt que de faire des investissements lourds pour améliorer les infrastructures (par exemple, par l'installation de panneaux solaires, de générateurs ou d'un système UPS).
- b. Les options de TMDRO adaptés peuvent être limitées par le nombre de salles disponibles pour la réalisation des tests, par la possibilité de mettre en place un circuit de circulation unidirectionnelle pour la réalisation des tests moléculaires dans plusieurs salles, et par la présence de facteurs environnementaux particuliers (par exemple, température, humidité et présence de poussière) :

- i. La réalisation des TMDRO nécessite de disposer de 1 à 3 salles ;
 - ii. La largeur des instruments utilisés pour réaliser des TMDRO varie de moins de 0,5 m à plus de 4 m, et leur poids de moins de 10 kg à plus de 2400 kg ;
 - iii. La température maximale autorisée pour le fonctionnement des instruments utilisés pour réaliser des TMDRO varie de 28 °C à 40 °C ; et
 - iv. Les températures de stockage des réactifs des TMDRO varient de -20 °C à +30 °C.
- c. Lorsqu'une plateforme de tests moléculaires est déjà utilisée par un autre programme de lutte contre une maladie donnée (par exemple, l'infection à VIH ou la COVID-19) dans une structure où sont réalisés des tests faisant partie du réseau de diagnostic de la tuberculose, ou accessible par ce réseau, il est logique de mettre en œuvre un TMDRO pour la tuberculose correspondant à cette plateforme. Pour faire en sorte que les besoins de l'ensemble des patients et des programmes puissent être satisfaits, il est préférable de recourir à des plateformes qui utilisent des méthodes d'accès aléatoire (par exemple, la plateforme GeneXpert) ou qui permettent de réaliser différents types de tests dans un même lot (par exemple, les plateformes cobas 6800/8800 et BD MAX). Une planification minutieuse sera nécessaire pour garantir un accès équitable à ces instruments et aux ressources utilisées pour réaliser les tests concernant différentes maladies, avec une hiérarchisation prédéfinie des types d'échantillons ou de tests à traiter en priorité, la mise en œuvre et l'optimisation de la stratégie de réalisation de différents tests concernant différentes maladies dans les programmes concernés, et le recours à des solutions de gestion des données et de préparation de rapports qui éviteront la production de doublons.
- d. Les sites où sont réalisés des TMDRO peuvent être en mesure d'effectuer des TMDRO de complexité faible, moyenne ou élevée, selon la classification de l'OMS. Le niveau de complexité de ces tests est fonction des conditions requises pour la réalisation de chaque test en termes d'infrastructures, d'équipements et de compétences techniques du personnel de laboratoire :
- i. *Complexité faible* – Les structures adaptées à la réalisation de tests de complexité faible se trouvent généralement dans les niveaux les moins élevés du réseau de laboratoires spécialisés dans la tuberculose (par exemple, les laboratoires périphériques et les laboratoires de district), n'ont pas ou ont peu de besoins particuliers en termes d'infrastructures de laboratoire (par exemple, une alimentation électrique fiable ou un environnement à faible teneur en poussière) et requièrent un personnel de laboratoire disposant de compétences techniques de base (par exemple, des techniques de pipetage de base pour lesquelles la précision n'est pas essentielle). Les instruments requis pour réaliser les TMDRO utilisés dans ces structures sont relativement faciles à installer, à utiliser et à entretenir. Les TMDRO adaptés à ce type de structures sont les tests Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra et Xpert MTB/XDR, les tests Truenat MTB, Truenat MTB Plus et Truenat MTB-RIF-Dx, ainsi que les tests Loopamp MTBC. Les tests de complexité faible peuvent être effectués dans les structures adaptées à la réalisation de tests de complexité modérée ou élevée.
 - ii. *Complexité modérée* – Les structures adaptées à la réalisation de tests de complexité modérée se trouvent généralement dans les niveaux intermédiaires ou centraux du réseau de laboratoires spécialisés dans la tuberculose (par exemple, les laboratoires régionaux, intermédiaires ou nationaux), ont des besoins particuliers en termes d'infrastructures de laboratoire (par exemple, plusieurs salles) et requièrent un personnel de laboratoire qualifié ayant des compétences particulières en informatique et pour la

réalisation de tests de complexité modérée, comme la capacité de mener avec précision des procédures en plusieurs étapes. Les conditions requises en termes d'installation, de fonctionnement et de maintenance des instruments utilisés pour réaliser des TMDRO de complexité modérée sont plus complexes. Les TMDRO adaptés à ce type de structures sont les tests RealTime MTB et RealTime MTB RIF/INH, les tests BD MAX™ MDR-TB, les tests FluoroType MTB et FluoroType MTBDR, ainsi que les tests cobas MTB et cobas MTB RIF/INH. Les tests de complexité modérée peuvent être effectués dans les structures adaptées à la réalisation de tests de complexité élevée, mais ne peuvent pas être réalisés dans des structures adaptées à la réalisation de tests de complexité faible.

- iii. *Complexité élevée* – Les structures adaptées à la réalisation de tests de complexité élevée se trouvent généralement dans les niveaux intermédiaires ou centraux du réseau de laboratoires spécialisés dans la tuberculose, et les conditions requises pour la réalisation de ces tests sont similaires à celles requises pour les laboratoires où sont réalisés les tests de complexité modérée. La principale différence réside dans le fait que le niveau des compétences techniques requises pour effectuer ces tests et interpréter leurs résultats est plus élevé. Les TMDRO adaptés à ce type de structures comprennent le test à sonde linéaire Genoscholar PZA-TB à réaliser dans un second temps pour la détection de la résistance au PZA. Les tests de complexité faible et modérée peuvent être réalisés dans les structures adaptées à la réalisation de tests de complexité élevée.

Étape 5

Examen de la nécessité de recourir à des tests à réaliser dans un second temps

Le processus de diagnostic ne se limite pas toujours à la réalisation d'un test de TMDRO ; il peut inclure la réalisation de tests à réaliser dans un second temps, notamment les tests de recherche d'une résistance à d'autres antituberculeux. Il est donc important de vérifier les points suivants :

- a. Examiner si l'utilisation de plusieurs TMDRO en combinaison peut permettre de répondre à la demande de tests. Par exemple, dans certaines circonstances, les tests répertoriés comme « tests de diagnostic initial pour le diagnostic de la tuberculose avec détection de la résistance à des antituberculeux » peuvent également être utilisés comme test à réaliser dans un second temps pour détecter la résistance à des antituberculeux. Ainsi, le test BD MAX MDR-TB peut être utilisé comme test à réaliser dans un second temps pour rechercher une résistance à l'INH et à la RIF sur les échantillons identifiés par le test de détection Loopamp MTBC comme étant positifs pour la tuberculose.
- b. Examiner les recommandations de l'OMS et les recommandations nationales concernant la fourniture de services complets pour poser le diagnostic et pour déterminer la sensibilité aux antituberculeux. Par exemple, l'OMS recommande qu'un DST soit réalisé chez toute personne atteinte de tuberculose MR/RR ou de tuberculose résistante à l'INH et sensible à la RIF (tuberculose Hr) afin de rechercher une résistance aux FQ. Pour ce faire, un TMDRO permettant de rechercher une résistance aux FQ doit être disponible sur le site où sont réalisés des TMDRO, ou bien l'échantillon doit pouvoir être acheminé sur un autre site où sont réalisés des TMDRO et qui propose ce test. Le processus de décision décrit ici peut être appliqué pour choisir les tests à réaliser dans un second temps afin de rechercher une résistance à d'autres antituberculeux. Il peut également être nécessaire d'envoyer certains échantillons sur des sites où sont réalisés des DST phénotypiques, en particulier pour les

nouveaux antituberculeux ou ceux utilisés avec de nouvelles indications thérapeutiques (par exemple, la bédaquiline, le délamanide et le linézolide) pour lesquels il n'existe pas de TMDRO, ou pour des médicaments pour lesquels il peut s'avérer utile d'adapter la posologie en fonction de leur concentration chez le patient traité (par exemple, la moxifloxacine). Enfin, un DST doit être disponible pour tous les antituberculeux inclus dans les schémas thérapeutiques et pour lesquels il existe un DST pouvant être réalisé selon une méthode fiable (8).

A2.2 Étapes à suivre pour identifier les TMDRO adaptés à une utilisation comme test à réaliser dans un second temps sur un site où sont réalisés des tests

Un processus similaire est employé pour choisir un TMDRO approprié à utiliser comme test à réaliser dans un second temps afin de détecter une résistance à des antituberculeux. Une étape essentielle consiste à déterminer quels sont les antituberculeux contre lesquels une résistance doit être recherchée. Ce choix doit être guidé par les politiques et les algorithmes de test en vigueur dans le pays, ainsi que par l'épidémiologie de la tuberculose pharmacorésistante dans la population concernée. Les patients chez qui une résistance (par exemple, à la RIF) a été détectée lors d'un test initial peuvent être orientés vers des centres de traitement spécialisés et leurs tests effectués dans des laboratoires rattachés à ces centres ; une autre solution consiste à envisager la réalisation de tests sur place, sur le site de traitement. Un test à réaliser dans un second temps de complexité faible (le test Xpert MTB/XDR) permet de rechercher une résistance à l'INH, à la FQ, à l'AMK et à l'ETO. Il existe également des tests à réaliser dans un second temps de complexité plus élevée qui permettent de rechercher une résistance à la RIF et à l'INH (le test GenoType MTBDRplus et le kit de détection Genoscholar™ NTM + MDRTB) ou une résistance aux FQ et à l'AMK (le test GenoType MTBDRsl). Un test à réaliser dans un second temps de complexité élevée (le test Genoscholar PZA-TB) permet de rechercher une résistance au PZA. Chacun de ces tests peut être configuré pour être utilisé dans une structure ayant la capacité à réaliser un nombre faible ou un nombre élevé de tests.

A3 Éléments à prendre en considération pour la mise en œuvre de TMDRO adaptés

Le processus de décision décrit ci-dessus doit permettre d'identifier les TMDRO qui répondent aux besoins du pays en matière de diagnostic. La décision concernant le choix des TMDRO à mettre en œuvre dans les différents contextes épidémiologiques et géographiques relève de considérations propres à chaque pays, notamment :

- Les plateformes existantes pour la réalisation de tests moléculaires et leurs capacités à être utilisées dans le cadre du diagnostic de la tuberculose et d'autres maladies ;
- Les aspects financiers [par exemple, le budget disponible, le coût des instruments et des produits, la possibilité de bénéficier des prix proposés par le Dispositif mondial pour l'approvisionnement en médicaments antituberculeux (GDF), les coûts de mise en œuvre et les coûts de fonctionnement annuels] ;
- Les capacités des instruments, les impératifs en matière d'entretien et de maintenance et la disponibilité de prestataires de services locaux agréés, l'existence de garanties prolongées et d'accords pour assurer l'entretien ;

- Le réseau d'orientation des échantillons et sa capacité à faire en sorte que les résultats puissent être fournis en temps voulu dans les différentes zones du pays ;
- Les aspects relatifs à l'approvisionnement (par exemple, la chaîne d'approvisionnement, la durée de conservation des produits, leurs conditions de stockage, les formalités d'importation, les réglementations douanières et les distributeurs nationaux) ;
 - La durée de conservation des produits varie de 9 à 24 mois ;
 - Les conditions de stockage des réactifs sont comprises entre -15 °C et -25 °C , $+2\text{ °C}$ et $+8\text{ °C}$ ou $+2\text{ °C}$ à $+30\text{ °C}$;
- La nécessité de mettre à niveau les installations pour répondre aux conditions requises en termes d'infrastructures et de fonctionnement ;
- La disponibilité d'un personnel en nombre suffisant et possédant les compétences requises ; et
- La disponibilité d'un soutien et d'une assistance technique dans le pays.

Les questions à se poser lors de la comparaison des TMDRO adaptés sont présentées à l'**annexe 1**.

Pour finir, les différents sites où sont réalisés des TMDRO sont au centre du processus de décision. Les conclusions de l'étude de chacun des sites partageant une même situation épidémiologique ou géographique doivent être combinées pour obtenir une vue d'ensemble des TMDRO pouvant être utilisés dans cette situation. Lorsque le contexte est pris dans son ensemble, les questions liées (par exemple) à l'approvisionnement, à la maintenance des équipements et à l'assurance qualité peuvent avoir un impact sur les TMDRO qu'il sera possible de mettre en œuvre et d'utiliser sur le long terme. La solution globale la plus adaptée est parfois obtenue en combinant plusieurs options répondant aux besoins de chaque contexte local. Les programmes devront également prendre en compte les plans prévus pour l'expansion de l'utilisation des TMDRO au niveau national.



Partie B. Suggestions de lecture et de ressources

B1 Lignes directrices et politiques de l'OMS⁷

- *WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update (3).*
- *WHO operational handbook on tuberculosis Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update (4).*
 - Le descriptif présente de manière succincte les différents TMDRO, leurs caractéristiques en termes de performances et les utilisations pour lesquelles ils sont recommandés.
 - Les fiches d'information figurant à l'annexe 2 donnent des informations générales sur les tests RealTime MTB et MTB RIF/INH fabriqués par Abbott, sur le test BD MAX MDR-TB fabriqué par Becton Dickinson, sur les tests cobas MTB et cobas MTB-RIF/INH fabriqués par Roche, sur les tests Lifescience FluoroType MTB et FluoroType MTBDR fabriqués par Bruker/Hain, sur le test Xpert MTB/XDR fabriqué par Cepheid et sur le test Genoscholar PZA-TB II fabriqué par Nipro.

B2 Manuels de mise en œuvre de l'Initiative mondiale pour les laboratoires (GLI)⁸

- *Implementing a quality assurance system for Xpert MTB/RIF testing.*
- *GLI planning for country transition to Xpert MTB/RIF Ultra cartridges.*
- *Practical guide to implementation of Truenat tests.*
- *Guide pour l'interprétation et la présentation des résultats destiné au personnel de laboratoire et aux cliniciens.*

B3 Fiches d'information de l'Initiative mondiale pour les laboratoires (GLI)⁹

- *Practical considerations for implementation of the Abbott RealTime MTB and Abbott RealTime MTB RIF/INH tests.*
- *Practical considerations for implementation of the BD MAX MDR-TB test.*

⁷ Les orientations politiques les plus récentes de l'OMS en matière de tests de diagnostic de la tuberculose et de renforcement des laboratoires sont disponibles sur le site Web du Programme mondial de lutte contre la tuberculose (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme>).

⁸ Voir le site Web du Partenariat mondial Halte à la tuberculose (7).

⁹ Voir le site Web du Partenariat mondial Halte à la tuberculose (7).

- *Practical considerations for implementation of the Roche cobas MTB and cobas MTB-RIF/INH assays.*
- *Practical considerations for implementation of the Bruker/Hain Lifescience FluoroType MTB and FluoroType MTBDR.*
- *Practical considerations for implementation of the Cepheid Xpert MTB/XDR test.*
- *Practical considerations for implementation of the Nipro Genoscholar PZA-TB II assay.*
- *Practical considerations for implementation of the loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) test.*

B4 Notes d'information du Partenariat mondial Halte à la tuberculose et publications du Dispositif mondial pour l'approvisionnement en médicaments antituberculeux (GDF)

- *Xpert® MTB/RIF and Ultra: technical information note (9).*
- *Automated rapid nucleic acid amplification tests (NAATs) for detection of TB and resistance to rifampicin and isoniazid: Stop TB information note (10).*
- *Guide pratique de mise en œuvre des tests Truenat (11).*
- *Diagnostics, medical devices & other health products catalog (12) – Ce document présente les spécifications des tests pouvant être achetés avec les fonds du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme (Fonds mondial), les informations nécessaires pour commander ces tests, leurs durées de conservation et leurs conditions de stockage.*

B5 Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme

List of TB diagnostic test kits and equipment classified according to the Global Fund quality assurance policy (13) – Ce document présente les prix des équipements, des consommables et des garanties disponibles par l'intermédiaire du Fonds mondial.

B6 Analyse et optimisation du réseau de diagnostic

- *Bringing data analytics to the design of optimized diagnostic networks in low- and middle-income countries: process, terms and definitions. Nichols et al. (2020) (14).*
- *Designing an optimized diagnostic network to improve access to TB diagnosis and treatment in Lesotho. Albert et al. (2020) (15).*
- *Laboratory mapping program (LabMaP) – what we do. African Society for Laboratory Medicine (2022) (16).*

B7 Systèmes d'orientation des échantillons

- *Guide to TB specimen referral systems and integrated networks – disponible sur le site Web de Partenariat mondial Halte à la tuberculose (6).*



Références bibliographiques

1. *The End TB Strategy*. Geneva, World Health Organization, 2015 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19>, consulté en novembre 2022).
2. *Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020*. Geneva, World Health Organization, 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/338776>, consulté en novembre 2022).
3. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 3: Diagnosis rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update*. Geneva, World Health Organization, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342331>, consulté en novembre 2022).
4. *WHO operational handbook on tuberculosis Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update*. Geneva, World Health Organization, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342369>, consulté en novembre 2022).
5. *Cadre d'indicateurs et de cibles pour le renforcement des laboratoires en ligne avec la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254585>, consulté en novembre 2022).
6. Guidance and tools [site Web]. Stop TB Partnership, (<https://stoptb.org/wg/gli/gat.asp>, consulté en novembre 2022).
7. *GLI specimen referral toolkit*. Stop TB Partnership, 2020 (<https://stoptb.org/wg/gli/srt.asp>, consulté en novembre 2022).
8. *Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/275469>, consulté en novembre 2022).
9. Xpert® MTB/RIF and Ultra. Stop TB Partnership, 2019 (https://stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/Xpert_info_note.pdf, consulté en novembre 2022).
10. *Automated rapid nucleic acid amplification tests (NAATs) for detection of TB and resistance to rifampicin and isoniazid – Stop TB information note*. Geneva, Stop TB Partnership, 2021 (https://stoptb.org/assets/documents/resources/publications/sd/RIH_INH_NAATs.pdf, consulté en novembre 2022).
11. *Guide pratique de mise en œuvre des tests Truenat*. Genève, Partenariat Halte à la tuberculose (<https://www.stoptb.org/guide-pratique-de-mise-en-oeuvre-des-tests-truenat-fr>, consulté en novembre 2022).
12. *Diagnostics, medical devices & other health products catalog*. Geneva, Stop TB Partnership, 2021 (<https://stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>, consulté en novembre 2022).

13. List of TB diagnostic test kits and equipments classified according to the Global Fund quality assurance policy. Geneva: The Global Fund; 2020 (https://www.theglobalfund.org/media/9461/psm_productsdiagnosticstb_list_en.pdf, consulté en novembre 2022).
14. Nichols K, Girdwood SJ, Inglis A, Ondoa P, Sy KTL, Benade M et al. Bringing data analytics to the design of optimized diagnostic networks in low- and middle-income countries: process, terms and definitions. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 11(1) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33374315/>, consulté en novembre 2022).
15. Albert H, Purcell R, Wang YY, Kao K, Mareka M, Katz Z et al. Designing an optimized diagnostic network to improve access to TB diagnosis and treatment in Lesotho. *PLoS One*, 2020; 15(6): e0233620 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492022/>, consulté en novembre 2022).
16. Laboratory mapping program (LabMaP). What we do. [site Web]. African Society for Laboratory Medicine; (<https://aslm.org/what-we-do/labmap/>, consulté en novembre 2022).



Annexe 1. Questions à se poser lors de la comparaison des TMDRO adaptés

Les questions présentées dans cette annexe ont été formulées pour aider les pays à déterminer lesquels des tests moléculaires de diagnostic rapide recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) concernant la tuberculose, considérés comme « adaptés » et identifiés en suivant le processus de décision, répondent aux besoins en tests de diagnostic de chaque site choisi pour l'introduction des tests moléculaires de diagnostic rapide recommandés par l'OMS (TMDRO) une fois réalisée l'analyse du réseau de diagnostic de la tuberculose. Cette liste n'est pas exhaustive, les questions ayant plutôt été formulées dans l'objectif de faire ressortir les caractéristiques particulières des différents TMDRO présentant le même niveau de complexité et qui peuvent être réalisés en nombres similaires. Des tableaux comparant les spécifications des différents TMDRO sont disponibles pour référence à l'annexe 2.

Les questions formulées ici ont été identifiées par consensus par des membres du groupe central de l'Initiative mondiale pour les laboratoires (GLI). La priorité à accorder à ces différentes questions et l'importance relative qu'auront leurs réponses pour déterminer quel(s) TMDRO répond(ent) le mieux aux besoins dans un contexte épidémiologique et géographique particulier dépendront de facteurs propres à chaque pays.

Demande en tests des sites où sont réalisés des TDMRO

- Dans le(les) site(s) choisi(s) pour la réalisation d'un TDMRO, le test sera-t-il utilisé uniquement pour la détection initiale de la tuberculose, ou bien soit pour la détection initiale soit pour la détection dans un second temps de la résistance à des antituberculeux particuliers ? Dans le second cas, à quels antituberculeux ?
- À quels impératifs opérationnels et à quelle classe de complexité des tests les infrastructures et les ressources humaines existant actuellement sur le site permettent-elles de répondre ? Si des mises à niveau s'avèrent nécessaires, sont-elles réalisables ?
- Quelle est la quantité de tests à effectuer (nombre de tests par jour) pour répondre à la demande en tests attendue sur le site où sera réalisé le TMDRO ?

Recommandations de l'OMS concernant l'utilisation et les performances des TDMRO (1)

- Les recommandations de l'OMS concernant l'utilisation des tests, leurs populations cibles (par exemple, des adultes, des enfants ou des personnes vivant avec le VIH) et les types

d'échantillons à prévoir sont-ils en adéquation avec les besoins de la population de patients desservie par le site où seront réalisés ces tests ? Remarque : tous les TMDRO actuellement recommandés ont été approuvés pour une utilisation avec des échantillons d'expectorations et de lavage bronchoalvéolaire ; seuls certains d'entre eux ont été approuvés pour une utilisation avec différents types d'échantillons extrapulmonaires.

- Au vu du taux de prévalence de la tuberculose dans la population desservie par le site où seront réalisés les TMDRO, quelles seront les caractéristiques des performances de ces TMDRO (par exemple, leur sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative et taux d'erreur) pour la population concernée ?
- Quelle est la flexibilité et l'adaptabilité des tests et des plateformes à utiliser ? Ces tests et ces plateformes de test peuvent-ils être utilisés pour répondre aux objectifs chiffrés actuels et prévus du plan stratégique national en termes de diagnostic ?

Coûts

- Quels sont les coûts propres à chaque produit associé à l'utilisation des TMDRO (par exemple, pour les tests, les fournitures, les réactifs, les instruments et les équipements) ?
- Quels sont les coûts opérationnels annuels associés à l'utilisation des TMDRO (par exemple, consommables, instruments, entretien et maintenance, ressources humaines et assurance qualité externe) ?
- La tarification du Dispositif mondial pour l'approvisionnement en médicaments antituberculeux (GDF) doit-elle être appliquée aux TMDRO ? Dans l'affirmative, est-elle disponible ?
- Quels sont les coûts à prévoir pour l'introduction de chaque TMDRO et en quoi diffèrent-ils entre les différents tests (par exemple, mise à niveau des installations, révision de la documentation au niveau national et au niveau des sites, formation clinique et formation sur les techniques de laboratoire, solutions de connectivité pour accéder aux résultats des tests de diagnostic et assurance qualité externe) ?¹⁰
- L'instrument utilisé pour réaliser le(s) TMDRO offre-t-il la possibilité de réaliser des tests concernant différentes maladies (tuberculose, infection à VIH, COVID-19 ou autres) ? Dans l'affirmative, les coûts d'introduction, de mise en œuvre et de maintenance peuvent-ils être partagés entre les différents programmes de lutte contre ces maladies ?

Achats et chaîne d'approvisionnement ;

- Le test dispose-t-il d'une autorisation réglementaire d'utilisation dans le pays et est-il possible de procéder à son dédouanement ? Quelles sont les conditions requises pour l'importation des instruments, des réactifs et des fournitures ?
- La distribution des réactifs et des produits doit-elle se faire en respectant la chaîne du froid ?
- Quelle est la durée de conservation des réactifs et des produits nécessaires ?

¹⁰ Pour un examen des besoins budgétaires en vue de la mise en œuvre, se référer au document *Global Laboratory Initiative Planning and Budgeting Tool for TB and Drug Resistant TB Testing* disponible sur le site Web du Partenariat mondial Halte à la tuberculose (2).

Types d'instruments, maintenance et entretien

- Un instrument permettant de réaliser des tests moléculaires est-il déjà utilisé sur un site actuel ou prévu de réalisation des TDMRO ? Dans l'affirmative, a-t-il la capacité de répondre à la charge de travail attendue pour les tests concernant la tuberculose, pour ces tests uniquement ou en combinaison avec des tests concernant d'autres maladies ?
- Quelles sont les modalités d'entretien et de maintenance des instruments requis ?
- Quelles sont les modalités d'étalonnage des équipements auxiliaires requis ?
- Le fabricant ou des prestataires de services locaux agréés peuvent-ils fournir dans le pays une assistance pour l'installation, la mise en œuvre et l'entretien des équipements (garanties ou contrats d'entretien) ?
- Existe-t-il des solutions de connectivité intégrée permettant d'accéder aux résultats des tests de diagnostic, ou un tel moyen de connexion peut-il être installé, pour permettre le transfert rapide des résultats et un suivi à distance ?

Conditions requises en matière d'installations

- Quelles sont les précautions requises en matière de biosécurité ? Est-il nécessaire d'utiliser une enceinte de sécurité biologique ? Si tel est le cas, une telle enceinte est-elle disponible ?
- L'approvisionnement principal en électricité est-il fiable ? Des sources d'énergie alternatives, des générateurs ou un système UPS sont-ils nécessaires ? Si tel est le cas, le test peut-il être réalisé avec un instrument fonctionnant sur batterie ?
- Une mise à niveau des installations sera-t-elle nécessaire pour répondre aux conditions requises en termes d'environnement d'exploitation (par exemple, de température, d'humidité et d'absence de poussière), de salles et de paillasse, et de sécurité ?
- Quelles sont les conditions de stockage recommandées pour les différents éléments du test ? Les sites choisis pour la réalisation des TMDRO peuvent-ils être équipés des congélateurs et des réfrigérateurs nécessaires ?

Ressources humaines

- Quel est le degré de complexité lié à l'utilisation des instruments et à la maintenance à réaliser sur le site, et quel est le degré d'automatisation envisageable ? Ce niveau de complexité est-il adapté aux personnes qui seront chargées de la réalisation des tests sur le site en question ?
- Quel est le temps nécessaire pour réaliser les manipulations et quelle est la complexité des différentes étapes de ces manipulations ? La réalisation du test nécessite-t-elle un pipetage de précision ?
- La détection de la bactérie du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) et de la résistance aux antituberculeux s'effectue-t-elle en une seule étape ou s'agit-il d'un processus en deux étapes avec des tests distincts pour la détection du MTBC et la détection de la résistance ?
- Combien de personnes seront-elles nécessaires pour supporter la charge de travail attendue ?
- Lorsque des tests concernant plusieurs maladies sont effectués, le soutien du personnel pourrait-il être assuré par plusieurs programmes concernant différentes maladies ?

- Quel est le temps total requis pour un test (temps de manipulation plus temps de fonctionnement de l'instrument) et comment peut-il s'intégrer dans le déroulement du travail du laboratoire ?

Références bibliographiques pour l'annexe 1

1. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update*. Geneva, World Health Organization, 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>, consulté en novembre 2022).
2. *Guidance and tools* [site Web]. Geneva, Stop TB Partnership, 2022 (<https://stoptb.org/wg/gli/gat.asp>, consulté en novembre 2022).

Annexe 2. Spécifications des tests

Tests moléculaires de diagnostic initiaux pour la détection de la tuberculose								
	Avec détection de la résistance aux antituberculeux						Sans détection de la résistance aux antituberculeux	
	Xpert® MTB/RIF et Ultra (Cepheid)	Truenat® MTB, MTB Plus et MTB-RIF-Dx (Molbio)	RealTime MTB and MTB RIF/INH (Abbott)	BD MAX™ MDR-TB (Becton Dickinson)	FluoroType® MTBDR (Bruker/Hain)	cobas® MTB et MTB RIF/INH (Roche)	FluoroType MTB (Bruker/Hain)	Loopamp™ MTBC Detection (TB-LAMP) (Eiken)
Classe de l'OMS	SO ^a	SO	TAANa-CM	TAANa-CM	TAANa-CM	TAANa-CM	TAANa-CM	SO
Résistance aux antituberculeux détectée	RIF	RIF	RIF, INH	RIF, INH	RIF, INH	RIF, INH	Aucune	Aucune
Capacité maximum (nombre maximum de tests/jour de travail)	12 (GX-IV) à 48 (GX-XVI) ^b	9 à 36	94	48	Jusqu'à 288	384 à 1056 ^c	Jusqu'à 288	70
Taille du lot	4 (GX-IV) à 16 (GX-XVI)	1 (Uno) à 4 (Quatro)	Jusqu'à 94	Jusqu'à 24	Jusqu'à 94	Jusqu'à 94	Jusqu'à 94	Jusqu'à 14
Durée de réalisation	2 heures (MTB/RIF) 90 minutes (Ultra)	1 heure (détection) plus 1 heure (résistance)	7 heures (détection) plus 3,5 heures (résistance)	4,5 heures	2,5 heures	3,5 heures (détection) plus 3,5 heures (résistance)	2,5 heures	90 minutes
Instrument requis	GeneXpert 6 couleurs	Dispositif de préparation d'échantillons Trueprep et analyseur micro PCR Truelab	m2000sp et m2000rt Centrifugeuse à microplaques	BD MAX	GXT96 et Fluorocycler XT	cobas 6800/8800	GXT96 et Fluorocycler XT	Système HumaLoop T ou HumaTurb

Tests moléculaires de diagnostic initiaux pour la détection de la tuberculose									
	Avec détection de la résistance aux antituberculeux						Sans détection de la résistance aux antituberculeux		
Dimensions	GX-IV : 27,94 × 30,48 × 29,72 cm ; 11,8 kg GX-XVI : 57,8 × 65,6 × 33,7 cm ; 21,5 kg	Dispositif Trueprep : 21,5 × 23,5 × 11,5 cm ; 2,5 kg PCR Truelab Uno : 24 × 18,5 × 112 cm ; 1,5 kg	m2000sp : 145 × 79,4 × 217,5 cm ; 314,4 kg m2000rt : 34 × 49 × 45 cm ; 34,1 kg	BD MAX : 94 × 75,4 × 72,4 cm ; 113,4 kg	GXT96 : 112,3 × 77,4 × 82,5 cm ; 140 kg FluoroCycler XT : 43 × 57 × 73 cm ; 65 kg	cobas 6800 : 292 × 216 × 129 cm ; 1624 kg cobas 8800 : 429 × 216 × 129 cm ; 2405 kg	GXT96 : 112,3 × 77,4 × 82,5 cm ; 140 kg FluoroCycler : XT 43 × 57 × 73 cm ; 65 kg	HumaLoop T : 25 × 30,6 × 18,2 cm ; 9,5 kg	
Respect d'un sens de réalisation du travail adapté aux tests moléculaires	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	
Conditions de réalisation	<30 °C	15 °C à 40 °C, avec une humidité relative de 10 à 80 %	15 °C à 28 °C, avec une humidité relative de 30 à 80 %	18 °C à 28 °C, avec une humidité relative de 20 à 80 %	-	-	-	<30 °C	
Stockage des réactifs	2 °C à 28 °C	2 °C à 30 °C	-15 °C à -25 °C	2 °C à 28 °C	-20 °C à -18 °C	2 °C à 8 °C	-20 °C à -18 °C	2 °C à 30 °C	
Durée de conservation des réactifs	9 mois	2 ans	12 mois (MTB RIF/INH) ou 18 mois (MTB)	9 mois	Sur demande	16 mois (MTB RIF/INH) ou 18 mois (MTB)	Sur demande	14 mois	
Connectivité	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	

INH : isoniazide ; OMS : Organisation mondiale de la Santé ; PCR : amplification en chaîne par polymérase (en anglais, *polymerase chain reaction*) ; RIF : rifampicine ; SO : sans objet ; TAANA-CM : test d'amplification des acides nucléiques automatisé de complexité modérée.

^a Sans objet : aucune classe n'a été attribuée à ce test. Les recommandations de l'OMS ont été faites à la suite de la revue des performances individuelles du test en question.

^b Chaque instrument GeneXpert peut être connecté pour fonctionner sur un seul ordinateur et ainsi augmenter la capacité de réalisation de tests. En outre, le système GeneXpert infinity peut traiter plus de 2000 échantillons par jour.

^c La capacité maximale des instruments cobas correspond au nombre d'échantillons déjà liquéfiés, lysés et inactivés qui peuvent être traités en une journée.

**TMDRO à réaliser dans un second temps pour la détection
d'une résistance à des antituberculeux**

	Xpert MTB/XDR (Cepheid)	Genoscholar™ PZA-TB II (Nipro)	MTBDRplus (Bruker/Hain)	MTBDRsl (Bruker/Hain)
Classe de l'OMS	TAANa-CF	TAANhi-CE	TSL-PI	TSL-DI
Médicaments testés	INH, FQ, AMK, ETO	PZA	RIF, INH, ETO	FQ, AMK
Types d'échantillon	Expectorations, LBA	Cultures	Expectorations ou cultures	Expectorations ou cultures
Nombre maximum de tests par jour	16 (GX4) à 62 (GX16)	12 ou 48	12 ou 48	12 ou 48
Taille du lot	GX4 : jusqu'à 4 ; ou GX16 : jusqu'à 16	TwinCubator : jusqu'à 12 ; ou Multi-Blot NS-4800 : jusqu'à 48	TwinCubator : jusqu'à 12 ; ou GT-Blot 48 : jusqu'à 48	TwinCubator : jusqu'à 12 ; ou GT-Blot 48 : jusqu'à 48
Durée de réalisation	90 minutes	1 à 2 jours plus le temps nécessaire pour les cultures	1 à 2 jours	1 à 2 jours
Extraction de l'ADN	Intégrée dans le test	Manuelle	Manuelle ou réalisée avec un autre instrument	Manuelle ou réalisée avec un autre instrument
Procédure de test	TAAN automatisé de complexité faible	Hybridation inverse de complexité élevée	Test avec hybridation inverse manuelle	Test avec hybridation inverse manuelle
Instrument requis	GeneXpert (10 couleurs)	Multi-Blot NS-4800 or TwinCubator, thermocycleur	TwinCubator ou GT-Blot 48, thermocycleur	TwinCubator ou GT-Blot 48, thermocycleur
Respect d'un sens de réalisation du travail adapté aux tests moléculaires	Non	Oui	Oui	Oui
Conditions de réalisation	<30 °C	-	Température ambiante jusqu'à 55 °C	Température ambiante jusqu'à 55 °C
Stockage des réactifs	2 °C à 28 °C	2 °C à 10 °C	Kit 1 : 2 °C à 8 °C Kit 2 : -20 °C	Kit 1 : 2 °C à 8 °C Kit 2 : -20 °C
Durée de conservation des réactifs	-	12 mois	18 mois	18 mois
Connectivité	Oui	-	Non	Non
Multiplexage	Oui	-	Non	Non

AMK : amikacine ; ETO : éthionamide ; FQ : fluoroquinolone ; INH : isoniazide ; LBA : lavage bronchoalvéolaire ; OMS : Organisation mondiale de la Santé ; RIF : rifampicine ; SO : sans objet ; TAAN : test d'amplification des acides nucléiques ; TAANa-CF : test d'amplification des acides nucléiques automatisé de complexité faible ; TAANhi-CE : test d'amplification des acides nucléiques par hybridation inverse de complexité élevée ; TMDRO : test moléculaire de diagnostic rapide recommandé par l'OMS ; TSL-DI : test à sonde linéaire pour les antituberculeux de deuxième intention ; TSL-PI : test à sonde linéaire pour les antituberculeux de première intention.

Références pour l'annexe 2

1. FIND cDST. WHO supplement. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2019/08/FIND_cDST_WHO_Supplement.xlsx, consulté en janvier 2022).

Annexe 3. Optimisation du réseau de diagnostic

L'optimisation du réseau de diagnostic se fait selon un processus en trois étapes (1) :

Étape 1: cartographie géographique et création d'un modèle de scénario de référence ;

Étape 2: création et analyse de scénarios alternatifs ; et

Étape 3: Optimisation du réseau (par comparaison des différents scénarios afin d'identifier la meilleure structure à donner au réseau).

La première étape repose sur des informations qui sont peut-être déjà disponibles au sein du ministère de la santé, du programme national de lutte contre la tuberculose ou du laboratoire national spécialisé dans la tuberculose, ou qui proviennent d'enquêtes simples ; cette étape peut fournir des informations importantes. De leur côté, une analyse et un exercice d'optimisation du réseau complets nécessitent des ressources humaines importantes et un temps considérable (3 à 6 mois), et certains pays peuvent avoir besoin de l'assistance technique d'experts pour les mener à bien. La configuration la plus adaptée à donner au réseau peut varier en fonction des contextes géographique et épidémiologique.

Étape 1 : cartographie géographique et création d'un modèle de scénario de référence

La première étape consiste à établir une cartographie – c'est-à-dire à effectuer une analyse spatiale à l'aide des coordonnées fournies par le système d'information géographique (SIG) – des populations pour lesquelles un test doit être réalisé, du nombre et de l'emplacement des établissements de santé où les personnes se font soigner, du nombre, de l'emplacement, des capacités actuelles et des capacités potentielles des sites où sont réalisés les tests, et des liens existants permettant des orientations.

Des orientations sur la collecte des informations nécessaires à une analyse spatiale peuvent être obtenues dans les documents suivants :

- *Laboratory mapping program (LabMaP) – what we do (2)* ;
- *Master facility list resource package: guidance for countries wanting to strengthen their master facility list (3)* ; et
- *How to include laboratories in a master facility list: preliminary guidance (4)*.



Scénario de référence

- Quelle est la demande potentielle en tests ?
- À quel endroit les échantillons à tester sont-ils collectés ?
- À quel endroit les tests sont-ils réalisés ?
- Comment les échantillons sont-ils acheminés depuis les sites où ils sont collectés jusqu'aux sites où ils sont testés ?

Différentes bases de données d'établissements de santé géocodés des pays d'Afrique subsaharienne sont également disponibles (5, 6).

Le but principal de cette étape est de créer un modèle de référence du réseau de diagnostic qui sera utilisé lors du processus d'optimisation du réseau. Cependant, l'inventaire des établissements de santé et des laboratoires de tuberculose cartographiés par le SIG (comprenant un inventaire actualisé des tests de diagnostic et des instruments) peut être utile au programme national de lutte contre la tuberculose pour effectuer une planification stratégique, allouer des ressources et prévoir la poursuite des services de prévention et de soins de la tuberculose en cas de perturbation de ces services. Par exemple :

- L'inventaire des laboratoires et des instruments existants ainsi que la connaissance des quantités de TMDRO actuellement réalisés peuvent permettre d'identifier les instruments sous-utilisés et surutilisés, ainsi que les possibilités de redistribution des instruments pour améliorer l'efficacité de la réalisation des tests ;
- La superposition des cartes des sites où sont collectés les échantillons, des sites où sont réalisés les tests et des itinéraires de transport des échantillons peut permettre d'identifier des liens potentiels pour l'orientation des échantillons et aider à définir des itinéraires de transport des échantillons ; et
- La comparaison du modèle de référence du réseau concernant la tuberculose avec d'autres modèles de réseau (par exemple, concernant l'infection à VIH) peut permettre d'identifier des possibilités de collaboration ou de partage des coûts des services tout en offrant aux clients des services de test en un seul endroit centralisé.

Étape 2 : création et analyse de scénarios alternatifs

L'étape suivante consiste à élaborer, en consultation avec les principales parties prenantes, des scénarios alternatifs au modèle de référence. Ces scénarios doivent prendre en compte différents critères de décision, notamment les suivants :

- Dans quels endroits pourrait-on établir de nouveaux sites de réalisation des TMDRO afin d'augmenter les taux de détection de la tuberculose ou de la tuberculose pharmacorésistante, ou pour répondre à des objectifs et des priorités du plan stratégique national visant à améliorer la réalisation des tests concernant la tuberculose dans les populations insuffisamment desservies ou prioritaires ?
- Existe-t-il des possibilités d'établir un lien au sein d'un groupe de sites où sont collectés des échantillons afin de produire une demande de tests suffisante permettant de justifier la création d'un site ayant la capacité de réaliser un grand nombre de tests moléculaires ? Les sites susceptibles de former un tel groupe doivent se trouver dans un rayon de 40 à 50 km d'un site où sont réalisés des TMDRO (ce qui correspond à une distance quotidienne raisonnable pour un coursier) ou pouvoir être reliés par un système d'orientation des échantillons permettant au laboratoire où sont réalisés les tests d'en communiquer les résultats dans le délai d'exécution recommandé (≤ 48 heures à compter du prélèvement de l'échantillon).
- Comment peut-on assurer des services diagnostiques moléculaires dans les zones difficiles d'accès ou dans les zones où les systèmes d'orientation des échantillons ne permettent pas actuellement de parvenir à des délais d'exécution suffisamment courts ?

- Est-il possible d'utiliser des plateformes de tests moléculaires existantes (par exemple, un instrument Roche cobas 8800 ou Abbott m2000 utilisé pour la réalisation de tests VIH) pour la réalisation de tests concernant la tuberculose ?
- Quelles pourraient être les conséquences d'une modification de ce qui est considéré comme un délai d'exécution acceptable des tests moléculaires sur l'accès à ces tests ?

Bien que l'étape suivante soit formelle – évaluation de scénarios alternatifs à l'aide d'un logiciel – les programmes pourront aussi obtenir des informations utiles à partir d'une analyse intermédiaire moins formelle. Par exemple, l'analyse visuelle d'une carte sur laquelle se superposent la distribution de la population et les sites existants où sont réalisés des TMDRO peut permettre d'identifier rapidement les zones qui bénéficieraient de la création d'un nouveau site pour réaliser des TMDRO et ainsi aider les programmes à décider du lieu où installer de nouveaux instruments pour réaliser des TMDRO.

Étape 3 : optimisation du réseau

La troisième étape, à savoir l'optimisation du réseau, repose sur l'utilisation de logiciels spécialisés et d'approches de modélisation permettant d'évaluer la configuration du réseau de référence et celles de réseaux alternatifs en utilisant un ensemble de résultats prédéfinis (7). L'objectif de l'optimisation du réseau est d'accroître l'accès des patients aux services de test et d'optimiser la prestation de ces services. Les résultats prédéfinis permettent d'évaluer l'impact de différents scénarios concernant l'emplacement des sites où sont réalisés les tests, le nombre de tests réalisés et l'utilisation de ces tests sur l'efficacité, l'efficacité et l'adaptabilité du réseau de diagnostic. Les résultats possibles comprennent l'amélioration des points suivants :

- La disponibilité des services diagnostiques moléculaires de diagnostic concernant la tuberculose – c'est-à-dire la proportion de sites de collecte d'échantillons qui disposent d'un lien avec un site où sont réalisés des TMDRO ;
- L'accessibilité à des tests moléculaires de diagnostic concernant la tuberculose – c'est-à-dire la proportion de la population pouvant accéder à pied¹¹ à un site où sont collectés des échantillons et qui dispose soit de la capacité à réaliser des TMDRO sur place, soit d'un lien avec un site où sont réalisés des TMDRO via un système d'orientation des échantillons permettant un délai d'exécution global des TMDRO de 48 heures maximum (entre la collecte des échantillons et le retour des résultats) ;
- La vitesse de réalisation des tests moléculaires de diagnostic concernant la tuberculose – c'est-à-dire la proportion de sites où sont réalisés des TMDRO qui parviennent au délai d'exécution cible de 48 heures maximum ; et
- La qualité des tests moléculaires de diagnostic concernant la tuberculose – c'est-à-dire la proportion des sites où sont réalisés des TMDRO qui disposent d'un personnel formé et compétent en nombre suffisant et qui satisfont aux indicateurs de performance clés de la GLI (par exemple, les taux attendus d'erreurs, d'échecs et de rejets d'échantillons) et aux normes d'assurance qualité interne et externe.

¹¹ Pour accéder aux soins de santé primaires, une distance de 5 km à parcourir à pied est souvent considérée comme acceptable. Il existe des algorithmes qui calculent l'accessibilité en fonction du terrain et déterminent les distances de marche acceptables en tenant compte de la variabilité géographique.

Références pour l'annexe 3

1. Nichols K, Girdwood SJ, Inglis A, Ondo P, Sy KTL, Benade M et al. Bringing data analytics to the design of optimized diagnostic networks in low- and middle-income countries: process, terms and definitions. *Diagnostics (Basel)*, 2020; 11(1) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33374315/>, consulté en novembre 2022).
2. Laboratory mapping program (LabMaP) – what we do [site Web]. Addis Ababa, African Society for Laboratory Medicine, 2022 (<https://aslm.org/what-we-do/labmap/>, consulté en novembre 2022).
3. *Master facility list resource package: guidance for countries wanting to strengthen their master facility list*. Geneva, World Health Organization, 2018 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241513302>, consulté en novembre 2022).
4. *How to include laboratories in a master facility list: preliminary guidance*. Chapel Hill, MEASURE Evaluation, 2020 (<https://www.measureevaluation.org/resources/publications/ms-20-196.html>, consulté en novembre 2022).
5. Health facilities in sub-Saharan Africa [site Web]. The Hague, Humanitarian Data Exchange; OCHA: United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs, 2022 (https://data.humdata.org/dataset/health-facilities-in-sub-saharan-africa?force_layout=desktop, consulté en novembre 2022).
6. LabMap dashboard [site Web]. Addis Ababa, African Society for Laboratory Medicine, 2022 (<https://aslm.org/labmap-dashboard/>, consulté en novembre 2022).
7. https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2021/11/Guide-to-Diagnostic-Network-Optimization_15.11.2021.pdf, consulté en novembre 2022).



**Organisation
mondiale de la Santé**

Pour de plus amples informations, veuillez contacter :

Programme mondial de lutte contre la tuberculose

Organisation mondiale de la Santé

20, Avenue Appia – CH-1211 Genève 27 – Suisse

Site Web : www.who.int/tb

