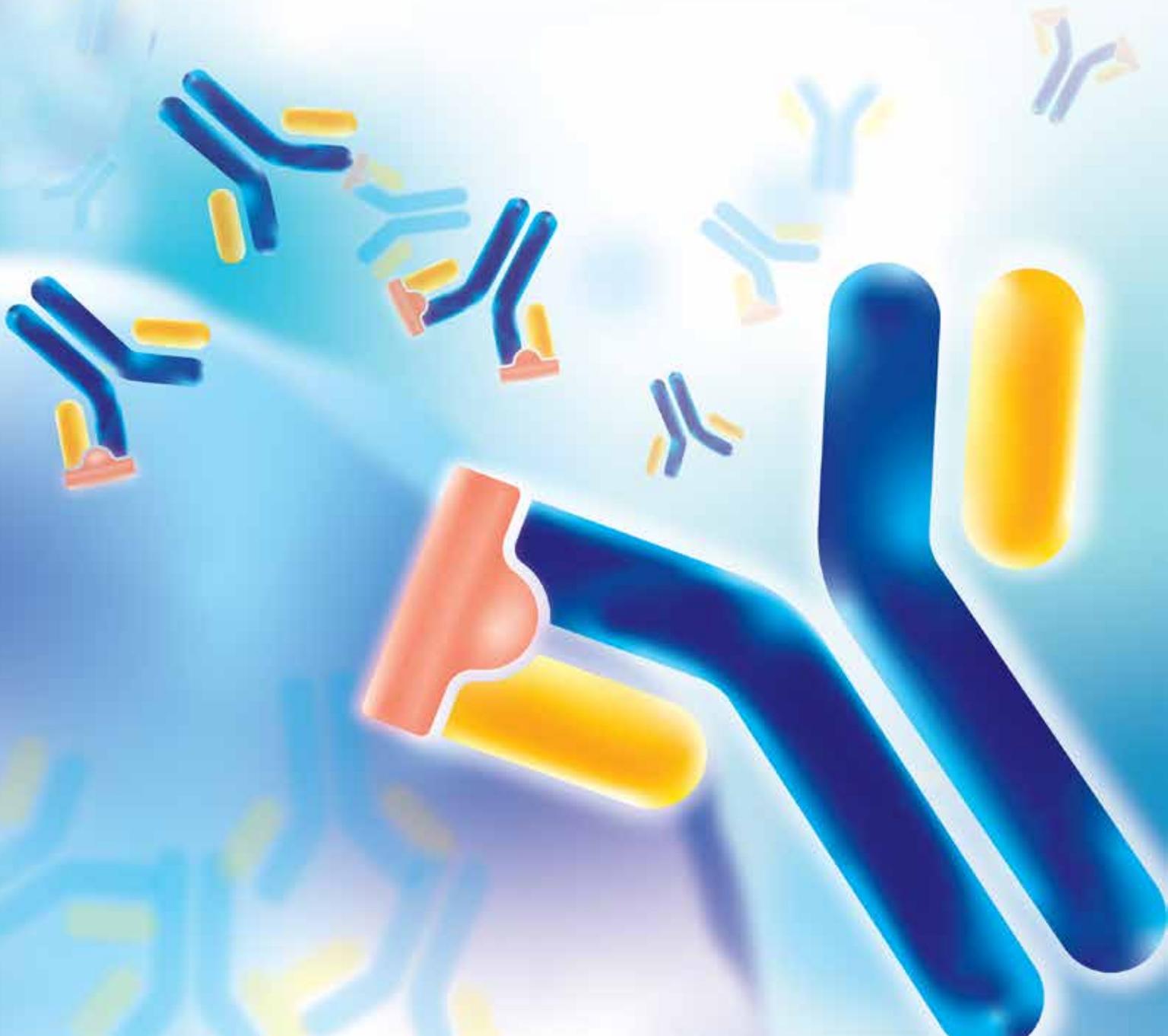


Mise en œuvre pratique du dosage urinaire du lipoarabinomannane à flux latéral (LF-LAM) pour la détection de la tuberculose active chez les personnes vivant avec le VIH



Mise en œuvre pratique du dosage urinaire du lipoarabinomannane à flux latéral (LF-LAM) pour la détection de la tuberculose active chez les personnes vivant avec le VIH



SOMMAIRE

Avant-propos	iv
Remerciements	v
Abréviations	vi
Public cible	vii
Introduction	viii
Notions fondamentales sur le test AlereLAM à flux latéral	3
Principes du test.....	3
AlereLAM : spécifications du produit.....	5
Fournitures nécessaires pour les tests.....	5
Prélèvement et conservation des échantillons.....	6
Procédure.....	6
Lecture et interprétation.....	7
Meilleures pratiques en matière de biosécurité et élimination des déchets.....	8
Rôle du test AlereLAM dans les algorithmes de diagnostic de la TB	9
Considérations relatives aux algorithmes.....	9
Considérations à prendre en compte pour le déploiement des tests AlereLAM	15
Introduction par le pays.....	15
Considérations relatives à la mise en œuvre.....	15
Enseignements tirés.....	17
Assurance qualité	20
Systèmes d'assurance qualité.....	20
Entretien et maintenance des équipements.....	20
Visites de supervision sur site.....	20
Tests de contrôle qualité.....	21
Tests d'aptitude.....	22
Suivi et évaluation des indicateurs de qualité.....	22
Informations relatives à l'approvisionnement	23
Informations concernant le produit.....	23
Prévisions de commandes pour le déploiement du test AlereLAM.....	24
Tests de diagnostic rapide LF-LAM en cours de développement.....	24
Références	25
Annexes	29
Annexe 1. Résumé des changements des directives, entre 2015 et 2019.....	29
Annexe 2. Procédure opérationnelle standard pour la réalisation du test Alere Determine TB LAM Ag à flux latéral.....	31

AVANT-PROPOS

Ce guide pratique vise à aider les pays à mettre en œuvre et à intégrer le test Alere Determine™ TB LAM Ag (antigène) dans leur algorithme de diagnostic de routine pour la tuberculose (TB). Il contient de nouvelles preuves recueillies grâce à de nombreuses études menées après la publication en 2015 de la première directive de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur l'utilisation du dosage urinaire du lipoarabinomannane à flux latéral (LF-LAM), puis sa mise à jour en novembre 2019.

Le LF-LAM facilitera le diagnostic de la tuberculose active chez les adultes, les adolescents et les enfants vivant avec le VIH qui :

- se présentent dans des établissements de soins hospitaliers avec des signes et symptômes de TB ou avec une infection par le VIH à un stade avancé ou qui sont gravement malades ou, indépendamment des signes et symptômes de tuberculose, qui ont un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ en milieu hospitalier ;
- se présentent dans un établissement de soins ambulatoires avec des signes et symptômes de TB ou qui sont gravement malades ou, indépendamment des signes et symptômes de TB, qui ont un taux de CD4 inférieur à 100 cellules/mm³ en milieu ambulatoire.

Ce guide intègre de nouvelles recommandations sur l'ajout du dosage aux algorithmes de diagnostic, en tenant compte de critères spécifiques pour les tests en milieu hospitalier et ambulatoire. Il contient également plus de détails sur le processus de laboratoire pour la réalisation du dosage et sur les enseignements tirés, ce qui aidera à guider les pays vers une mise en œuvre plus rapide et plus facile du test.

Bien que l'OMS ait approuvé l'utilisation du test LF-LAM et renforcé ses recommandations en 2019, l'adoption et l'utilisation de ce test ont été lentes, en particulier dans les milieux fortement touchés par la TB et le VIH.

La Global Laboratory Initiative espère que ce guide pratique aidera les responsables de la mise en œuvre à comprendre le fonctionnement du test LF-LAM et encouragera les pays à introduire ce test dans les établissements de soins dans le cadre des soins de routine pour les personnes vivant avec le VIH afin d'utiliser au mieux les outils permettant de réduire le sous-diagnostic de la TB chez ces personnes et, ainsi, de réduire la mortalité globale.

REMERCIEMENTS

Ce guide est issu d'un travail de collaboration du groupe central de l'initiative mondiale des laboratoires (GLI). Son élaboration a été dirigée par Martina Casenghi (Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, Genève, Suisse), Kathleen England (consultante indépendante), Petra de Haas (KNCV Tuberculosis Foundation, La Haye, Pays-Bas), Wayne van Gemert (Partenariat Halte à la tuberculose, Genève, Suisse), Heather Alexander (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, États-Unis) et Patricia Hall (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, États-Unis) sous la coordination du secrétariat du groupe de travail du GLI au sein du programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La finalisation de ce guide a été réalisée par Marcela de Melo Freitas (consultante indépendante). Les efforts de coordination durant la finalisation de ce guide ont été fournis par Lice González-Angulo, Alexei Korobitsyn et Cecily Miller (Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS, Genève, Suisse).

Nous tenons à remercier tout particulièrement les membres du groupe central GLI et les spécialistes de santé publique et des laboratoires suivants : Maka Akhalaia, Uladzimir Antonenka, Khalide Azam, Roger Calderon, Sarabjit Singh Chadha, Fernanda Dockhorn Costa, Lucilaine Ferrazoli, Christopher Gilpin, Sarder Tanzir Hossain, Marguerite Massinga Loembe, Daniel Orozco, Kaiser Shen, Alena Skhrahina, Khairunisa Suleiman, Elisa Tagliani, Sabira Tahseen, Abiola Olajumoke Tubi et Hung Van Nguyen. Nous sommes également reconnaissants des contributions de Lara Vojnov des programmes mondiaux de l'OMS sur le VIH, l'hépatite et les infections sexuellement transmissibles.

Le GLI souhaite remercier Médecins Sans Frontières, en particulier Helena Huerga et Zee Ndlovu, qui ont fourni les procédures opérationnelles standard pour la réalisation du test Alere Determine™ TB LAM Ag et qui ont donné un aperçu de l'expérience de leur pays dans la mise en œuvre de ce test.

Toutes les précautions raisonnables ont été prises par les auteurs afin de vérifier les informations contenues dans cette publication. Cependant, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation du matériel incombe au lecteur. En aucun cas les auteurs ne sauraient être tenus responsables des préjudices subis du fait de son utilisation.

Ce guide a été édité par Miriam Pinchuk. La mise en page et le design ont été réalisés par Inis Communication.

Le GLI est un groupe de travail du Partenariat Halte à la tuberculose. L'élaboration et la publication de ce document ont été rendues possibles par le soutien financier de la United States Agency for International Development.

ABRÉVIATIONS

AFB	bacille acido-alcoolo-résistant
Ag	antigène
AlereLAM	test Alere Determine™ TB LAM Ag
ARV	antirétroviral
AgCr	antigène cryptococcique
CXR	chest X-ray (radiographie du thorax)
TB-R	TB pharmacorésistante
FIND	Foundation for Innovative New Diagnostics (Fondation pour les nouveaux diagnostics innovants)
GDF	Global Drug Facility (Service pharmaceutique mondial)
GLI	Global Laboratory Initiative (Initiative mondiale pour les laboratoires)
HCW	professionnels de santé
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
LAM	protéine lipoarabinomannane
LAMP	amplification isotherme médiée par les boucles
LF-LAM	dosage du lipoarabinomannane à flux latéral
mWRD	diagnostic moléculaire rapide recommandé par l'OMS
TB-MR	tuberculose multirésistante
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NTP	programme national de lutte contre la tuberculose
PCR	réaction en chaîne de la polymérase
TB	tuberculose
OMS	Organisation mondiale de la santé
WRD	diagnostic rapide recommandé par l'OMS

PUBLIC CIBLE

Le public cible de ce guide pratique englobe les décideurs politiques nationaux et sous-nationaux, les professionnels de santé en première ligne, les responsables des programmes de lutte contre le VIH et la TB, et les principales parties prenantes de la lutte contre la TB, y compris les partenaires de mise en œuvre.

INTRODUCTION

La tuberculose (TB) est la première cause de mortalité humaine dans le monde due à un seul agent infectieux, *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), et se classe avant le VIH/SIDA. On estime qu'environ 2 milliards de personnes, soit 25 % de la population mondiale, sont infectées par MTB, et que 5 à 10 % des personnes infectées courent à vie un risque de voir l'infection tuberculeuse évoluer vers la maladie (1). Dans le dernier rapport mondial sur la TB, les experts ont estimé qu'environ 10 millions de personnes ont développé la maladie en 2019. La probabilité de développer la TB augmente proportionnellement en présence de facteurs de risque spécifiques ou de comorbidités, comme l'infection par le VIH. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le risque de développer la tuberculose en 2017 était 18 fois plus élevé pour les 38 millions de personnes vivant avec le VIH que pour le reste de la population mondiale (1). En 2019, 456 426 cas de TB ont été notifiés parmi les personnes séropositives au VIH et environ 208 000 décès dus à la TB ont été signalés dans la même population. Grâce aux récents progrès en matière de diagnostic et de traitement, la dernière décennie a connu une diminution mondiale du nombre de cas de TB et une baisse des décès parmi les personnes co-infectées par la TB et le VIH. Toutefois, il subsiste de graves lacunes et d'importantes difficultés dans l'identification précoce de tous les cas de TB chez les personnes séropositives au VIH. En 2015, une revue systématique de la littérature concernant le fardeau lié à la TB, identifié par des études post mortem, a montré que la TB reste l'infection opportuniste la plus importante au sein de cette population (2). La TB diagnostiquée à l'autopsie représentait près de 40 % des décès survenus en établissement et liés au VIH chez les adultes (2). Cette estimation était plus élevée que celle de l'OMS-ONUSIDA, selon laquelle la tuberculose était responsable de 25 % des décès liés au VIH et au SIDA dans le monde. En 2019, sur les 815 000 cas de TB associés au VIH estimés dans le monde, seuls 56 % ont été notifiés, probablement en partie à cause d'un sous-diagnostic et d'un accès sous-optimal aux services de soins de santé (1).

L'amélioration de l'accès à un diagnostic précoce et rapide de la TB est l'un des principes primordiaux de la lutte contre la TB et un pilier essentiel de la stratégie de l'OMS pour éradiquer la tuberculose (3). Le diagnostic précoce de la TB chez les personnes séropositives au VIH est souvent difficile, car les manifestations cliniques de la TB en présence d'une infection par le VIH dépendent largement du niveau d'immunosuppression (4).

Les tests conventionnels par examen microscopique des frottis d'expectoration pour le diagnostic de la TB ont une sensibilité réduite chez les personnes séropositives au VIH, surtout si elles sont gravement malades (5).¹ Chez les personnes séropositives au VIH, la TB ne produit généralement pas de lésions pulmonaires cavitaires et les expectorations peuvent présenter une faible concentration bacillaire, ce qui fait qu'une proportion significative de personnes obtiennent des frottis négatifs ou sont incapables de produire des expectorations. En outre, d'autres défis rendent le diagnostic de la TB difficile (6), notamment la présentation clinique atypique de la tuberculose, car il existe une forte prévalence des formes extrapulmonaires et disséminées de la tuberculose chez les personnes présentant une immunosuppression avancée.

Avec l'arrivée des technologies moléculaires rapides, un diagnostic plus précis de la TB est devenu plus accessible à tous les patients, y compris les patients présentant des frottis négatifs et ceux atteints de TB associée au VIH (7). Une variété de tests d'amplification nucléique, tels que la réaction en chaîne par polymérase (PCR), la PCR en temps réel et l'amplification isotherme médiée par les boucles (LAMP), sont disponibles pour diagnostiquer la TB (8-12). Toutefois, les performances d'autres diagnostics rapides recommandés par l'OMS, tels que TB-LAMP, Truenat™ MTB et Truenat™ MTB Plus (Molbio Diagnostics, Goa, Inde), n'ont pas été entièrement évaluées chez les adultes et les enfants vivant avec le VIH (13). D'autres technologies, telles que le test Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, États-Unis) et, plus récemment, le test Xpert® MTB/RIF Ultra, sont recommandées par l'OMS comme test de diagnostic initial de la TB chez les adultes et les enfants, y compris ceux suspects de TB associée au VIH (11, 12). Alors que le test Xpert® MTB/RIF atteint une sensibilité globale de 85 % chez tous les adultes atteints de tuberculose pulmonaire, sa sensibilité est réduite à 81 % chez les personnes vivant avec le VIH et à 67 % chez les personnes atteintes de TB avec des frottis négatifs mais des cultures positives (13). Cependant, le test Xpert MTB/RIF Ultra offre une augmentation de 10 % de la sensibilité chez les patients avec des frottis négatifs mais des cultures positives et une augmentation de 7 % chez les personnes séropositives au VIH.

Bien que ces tests moléculaires aient contribué à combler les lacunes liées au diagnostic de la TB en permettant d'obtenir des résultats de tests plus rapides et plus sensibles pour détecter la TB chez les personnes vivant avec le VIH, l'accès à des diagnostics rapides et à des traitements efficaces reste compliqué. Dans la majorité des pays dans lesquels la TB est endémique, le placement des dispositifs GeneXpert pour ces tests a été largement ciblé sur les laboratoires de district, principalement en raison des infrastructures requises et de la nécessité d'une allocation budgétaire durable pour l'achat et l'entretien des outils de diagnostic. Par conséquent, dans les milieux à ressources limitées fortement touchés par la TB, l'accès au test Xpert® MTB/RIF dans les établissements de soins est limité (14). Les coupures de courant, l'absence d'infrastructure de laboratoire

¹ Un adulte ou un adolescent est considéré comme gravement malade sur la base de quatre signes de danger : fréquence respiratoire > 30 respirations/minute, température > 39 °C, fréquence cardiaque > 120 battements/minute et incapacité à marcher sans assistance. Un enfant est considéré comme gravement malade s'il présente l'un des signes de danger suivants : léthargie ou inconscience, convulsions, incapacité de boire ou d'être allaité, ou vomissements répétés.

adéquate et l'utilisation d'algorithmes de diagnostic restrictifs ainsi que les mécanismes d'envoi d'échantillons inefficaces ou insuffisants sont autant de défis qui limitent souvent l'accès des patients aux tests moléculaires rapides (15-18). En outre, chez les personnes séropositives au VIH, la nature paucibacillaire de la TB et la rareté des expectorations compliquent l'utilisation des technologies d'analyse moléculaire basées sur les expectorations.

Le lipoarabinomannane (LAM) est un facteur de virulence immunogène qui est libéré par les cellules métaboliquement actives ou celles qui sont dégradées, et qui est spécifique des espèces de mycobactéries (19). Le LAM a été caractérisé pour la première fois en 1980 comme un marqueur potentiel de la TB active (19). Il s'agit du biomarqueur de la TB le plus étudié à ce jour. Le fait qu'il soit dérivé et spécifique des espèces de mycobactéries, son abondance dans la paroi cellulaire de MTB, sa stabilité à la chaleur et à la protéase et le fait qu'il possède des épitopes structuraux uniques à MTB font du LAM un biomarqueur intéressant pour la TB. En outre, plusieurs études ont montré que chez les patients atteints de TB, le LAM est détecté dans le sang et les expectorations (20-23) ainsi que dans l'urine (24, 25). On sait que les taux de LAM dans l'urine sont élevés chez les personnes co-infectées par le VIH et la TB, et qu'ils augmentent lorsque le taux de CD4 diminue (26). Les antigènes mycobactériens dans le sérum ou l'urine ont suscité l'intérêt des chercheurs parce que ce type de biomarqueur de la TB ne nécessite pas le prélèvement d'un échantillon d'expectorations et qu'il peut être facilement mesuré dans le cadre de tests rapides basés sur des analyses immunologiques peu coûteuses. Ces caractéristiques ont conduit au développement d'un dosage du LAM à flux latéral (LF-LAM), qui a été commercialisé comme un test rapide à utiliser dans les établissements de soins, permettant ainsi de détecter le LAM mycobactérien dans les échantillons d'urine.

En 2015, le Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS a réuni un groupe d'élaboration de directives pour examiner les preuves liées à l'utilisation du LF-LAM. Le Guideline Development Group a recommandé d'utiliser ce dosage comme un simple test effectué dans l'établissement de soins pour faciliter le diagnostic de la TB chez les patients adultes séropositifs au VIH hospitalisés présentant des signes et des symptômes de la TB et un taux de CD4 ≤ 100 cellules/mm³ ou chez les personnes séropositives au VIH qui sont gravement malades quel que soit leur taux de CD4 ou dont le taux de CD4 est inconnu (27). Cette recommandation s'applique également aux patients adultes séropositifs au VIH en ambulatoire et qui présentent des signes et symptômes de TB (pulmonaire ou extrapulmonaire ou les deux) et qui ont un taux de CD4 ≤ 100 cellules/mm³ ou qui sont gravement malades, quel que soit leur taux de CD4, sur la base de la généralisation des données des patients hospitalisés. Cette recommandation s'appliquait également aux enfants vivant avec le VIH qui présentent des signes et symptômes de TB (pulmonaire, extrapulmonaire ou les deux) sur la base de la généralisation des données provenant des adultes, tout en reconnaissant que les données sont limitées et qu'il existe des préoccupations concernant la faible spécificité du test LF-LAM chez les enfants.

Les preuves et les recommandations ne s'appliquent qu'à l'utilisation du test Alere Determine™ TB LAM Ag (antigène) (AlereLAM ; Abbott Laboratories, Lake Bluff, IL, USA). En outre, en 2016, l'OMS a également publié des *directives consolidées sur l'utilisation des antirétroviraux dans le traitement et la prévention de l'infection par le VIH*, qui comprenaient la recommandation d'utiliser le test LF-LAM pour diagnostiquer la tuberculose chez les personnes séropositives au VIH qui ont un faible taux de CD4 ou qui sont gravement malades (28).

Alors que les données probantes évaluées par le groupe d'élaboration des directives soutenaient l'utilisation du test LF-LAM comme test de diagnostic de la TB chez les adultes séropositifs au VIH qui répondent aux critères décrits précédemment, de nouvelles preuves ont conduit l'OMS à réviser et à élargir les recommandations sur l'utilisation du test LF-LAM. C'est pourquoi, en novembre 2019, une directive actualisée a été publiée par l'OMS (29).

La directive actualisée (29) pour le diagnostic de la TB active chez les personnes séropositives au VIH contient plusieurs changements qui augmentent la force et la portée des recommandations précédentes, élargissent les critères de dépistage et améliorent la qualité des preuves (encadré 1). Pour un résumé des modifications apportées à la directive de 2015 dans la directive actualisée de 2019, voir l'annexe 1.

La nouvelle revue systématique menée pour la directive actualisée en matière de LF-LAM a évalué la précision du test AlereLAM en tant que test de diagnostic et son impact sur les résultats importants pour les patients, tels que la mortalité liée à la tuberculose (29). Le risque relatif cumulé pour la mortalité était de 85 % pour les patients atteints d'une infection par le VIH à un stade avancé. La précision a été évaluée dans différents groupes comprenant des personnes avec ou sans symptômes, sur la base de leur taux de CD4 et du taux de CD4 plus le lieu du test (c'est-à-dire un laboratoire hospitalier ou un cabinet de consultation externe avec des tests cliniques effectués par des professionnels de santé formés). Les résultats de cette revue systématique ont montré une légère différence non significative quant à la précision du test par rapport à la directive de 2015. La sensibilité globale cumulée d'AlereLAM pour les adultes séropositifs au VIH présentant des signes et symptômes de TB était de 42 % et la spécificité cumulée était de 91 %. Cependant, les preuves évaluées ont montré la significativité du test pour un groupe particulier : les patients hospitalisés avec ou sans signes et symptômes de TB et avec un taux de CD4 < 200 cellules/mm³. Dans la directive de 2015, il était recommandé d'utiliser AlereLAM comme aide au diagnostic pour les personnes ayant un taux de CD4 < 100 cellules/mm³ ou qui étaient gravement malades. Cependant, la directive de 2019 recommande que tous les patients séropositifs au VIH hospitalisés à un stade avancé de la maladie (taux de CD4 < 200 cellules/mm³) et qui sont incapables de produire des expectorations puissent être testés avec AlereLAM.

Actuellement, AlereLAM est le seul test LF-LAM urinaire rapide disponible dans le commerce et approuvé par l'OMS, bien que d'autres tests soient en cours de développement. Comme le test a le mérite d'être simple, rapide et peu coûteux, et qu'il ne nécessite aucun équipement ou infrastructure supplémentaire, l'augmentation de son utilisation pourrait améliorer l'impact positif et l'utilité du test dans les zones à ressources limitées dans lesquelles le VIH ou la tuberculose sont endémiques.

Encadré 1. Mise à jour de la directive de l'OMS (2019) sur l'utilisation du test Alere Determine™ TB LAM Ag (antigène) (AlereLAM)

En milieu hospitalier

L'OMS recommande vivement l'utilisation d'AlereLAM (lipoarabinomannane) pour faciliter le diagnostic de la tuberculose active chez les adultes, les adolescents et les enfants séropositifs au VIH :

- qui présentent des signes et symptômes de TB (pulmonaire ou extrapulmonaire, ou les deux) ou
- avec une infection par le VIH à un stade avancé^a ou
- qui sont gravement malades ou
- indépendamment des signes et symptômes de TB, qui présentent un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³.

En milieu ambulatoire

L'OMS suggère d'utiliser le test AlereLAM pour faciliter le diagnostic de la TB active chez les adultes, les adolescents et les enfants séropositifs au VIH :

- qui présentent des signes et symptômes de TB (pulmonaire et/ou extrapulmonaire) ou
- gravement malades ou
- indépendamment des signes et symptômes de TB, qui présentent un taux de CD4 inférieur à 100 cellules/mm³.

En milieu ambulatoire

L'OMS ne recommande **pas** l'utilisation du test AlereLAM pour faciliter le diagnostic de la TB active chez les adultes, les adolescents et les enfants séropositifs au VIH :

- sans évaluer les symptômes de TB
- qui ne présentent pas de symptômes de TB et dont le taux de CD4 est inconnu ou
- qui ne présentent pas de symptômes de TB et dont le taux de CD4 est ≥ 200 cellules/mm³ ou
- qui ne présentent pas de symptômes de TB et dont le taux de CD4 est compris entre 100 et 200 cellules/mm³.

Remarques

- Les preuves et recommandations examinées ne s'appliquent qu'à l'utilisation du test AlereLAM, car les autres tests internes basés sur le LAM n'ont pas été correctement validés ou ont été utilisés en dehors d'un cadre de recherche limité. Tout test nouveau ou générique basé sur le LAM doit être soumis à une validation adéquate dans le cadre de l'utilisation prévue.
- Tous les patients présentant des signes et symptômes de TB pulmonaire et capables de produire des expectorations doivent subir un test moléculaire rapide (c'est-à-dire Xpert®, Truenat™ ou TB-LAMP [amplification isotherme médiée par les boucles])^b comme test de diagnostic initial, et au moins un échantillon d'expectorations doit être soumis à un test moléculaire rapide. Ce conseil s'adresse également aux enfants et adolescents séropositifs au VIH qui sont en mesure de fournir un échantillon d'expectorations.
- Ces recommandations s'appliquent également aux adolescents et aux enfants séropositifs au VIH et reposent sur la généralisation des données provenant des adultes, tout en reconnaissant que les données concernant ces groupes de population sont limitées.
- Le test AlereLAM doit être utilisé comme un complément au jugement clinique en combinaison avec d'autres tests. Il ne doit pas être utilisé comme un test de remplacement ou de triage.

^a Pour les adultes, les adolescents et les enfants atteints d'une infection par le VIH et âgés de 5 ans ou plus, le stade avancé est défini par un taux de CD4 < 200 cellules/mm³ ou un événement clinique de stade 3 ou 4 selon l'OMS au moment de la présentation pour soins. Tous les enfants séropositifs au VIH de moins de 5 ans doivent être considérés comme ayant une maladie avancée au moment de la présentation.

^b Il existe une incertitude quant à l'utilisation du test Truenat chez les personnes séropositives au VIH. Chez les patients dont le frottis est négatif, la sensibilité est plus faible que chez tous les autres patients. Les données indirectes sur la précision du test chez les patients dont le frottis est négatif ont permis d'extrapoler cette recommandation aux patients séropositifs au VIH, car il n'existe pas de données chez ces patients. Toutefois, la certitude des preuves de l'exactitude des tests serait réduite en cas de donnée indirecte supplémentaire. L'utilisation du test TB-LAMP chez les personnes séropositives au VIH n'a pas fait l'objet d'une évaluation complète.

NOTIONS FONDAMENTALES SUR LE TEST ALERELAM À FLUX LATÉRAL

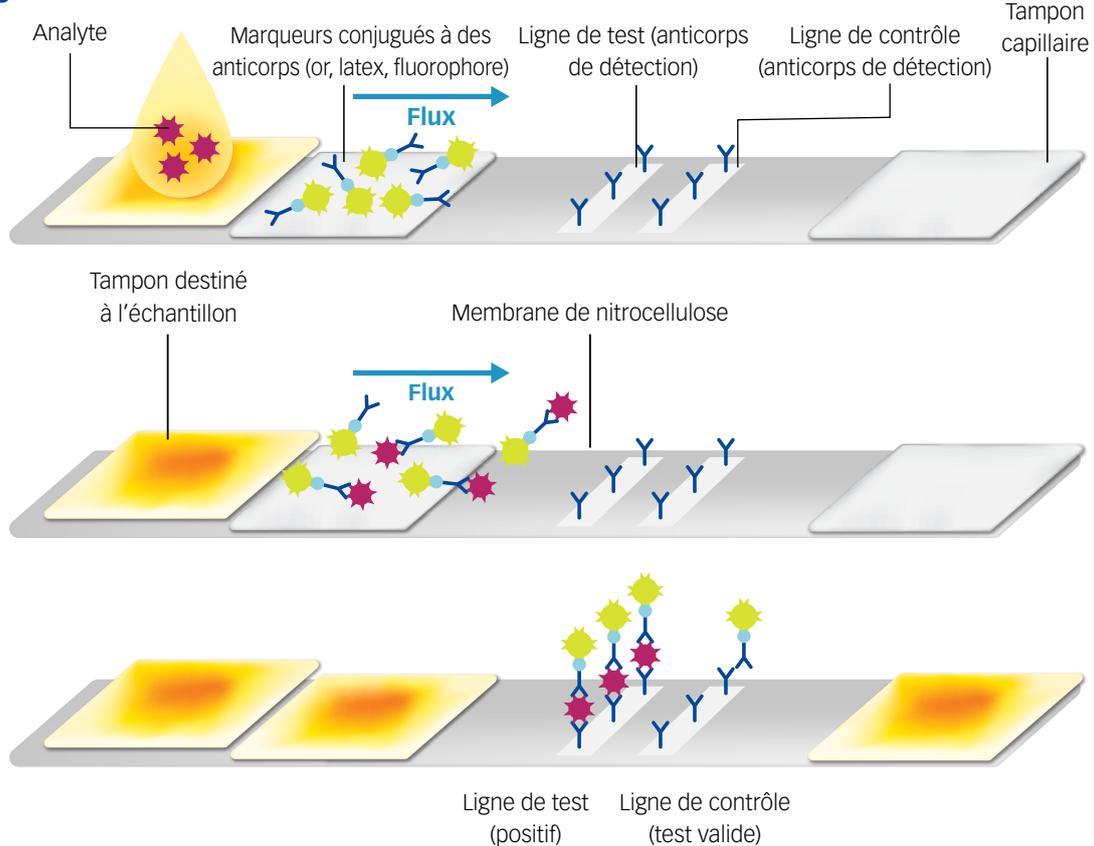
Principes du test

Le test AlerelAM est un test immunochromatographique pour la détection qualitative de l'antigène LAM de mycobactéries dans des échantillons d'urine humaine. Le LAM est un composant lipopolysaccharidique majeur de la paroi cellulaire externe des mycobactéries. Il s'agit d'une glycoprotéine de 17,5 kDa qui se trouve à la surface de la cellule. Chez les personnes vivant avec le VIH et gravement malades, la TB peut se disséminer dans divers organes. Étant donné que le LAM est filtré par les reins, il est détectable dans l'urine, en particulier chez les patients atteints d'une infection par le VIH à un stade avancé et d'une TB disséminée. La présence de LAM dans les urines indique généralement une maladie grave qui nécessite un traitement immédiat. En outre, chez les patients atteints de TB qui sont immunodéprimés, les bacilles ne sont pas réprimés par les réponses immunitaires habituelles en raison du faible taux de CD4 du patient et de l'altération de la réponse immunitaire. Ainsi, les bacilles tuberculeux peuvent être dégradés et excrétés par les processus normaux de l'organisme. Dans les deux scénarios, l'antigène MTB LAM peut être présent dans l'urine, ce qui rend la détection viable pour le diagnostic (24, 30).

Le test utilise des anticorps polyclonaux hautement purifiés pour capturer les molécules de LAM (l'antigène cible) avec un test immuno-enzymatique à flux latéral de type sandwich (fig. 1). L'échantillon est ajouté à la bandelette de test et le flux capillaire déplace l'antigène LAM à travers la bandelette de sorte que (a) il se lie à un anticorps conjugué à l'or colloïdal pour former un complexe immun ; (b) le flux capillaire déplace le complexe immun à travers les fenêtres de contrôle et de résultat du patient où il est capturé par un anticorps anti-LAM fixé à la membrane de nitrocellulose et (c) la présence de LAM est confirmée par le marquage à l'or colloïdal. Une barre violet-gris dans la fenêtre de résultat du patient indique un résultat positif, montrant que l'antigène LAM des mycobactéries est présent dans l'échantillon à une teneur égale ou supérieure à la limite de détection du test (fig. 2). Si aucune barre n'est visible, alors le LAM est soit absent, soit éventuellement présent à une teneur inférieure à la limite de détection, et le résultat est donc présumé négatif. Une fenêtre de contrôle a été ajoutée pour garantir la validité du test ; une ligne doit être visible dans la fenêtre de contrôle pour chaque test. La barre de contrôle utilise un anticorps spécifique à l'or colloïdal (31).

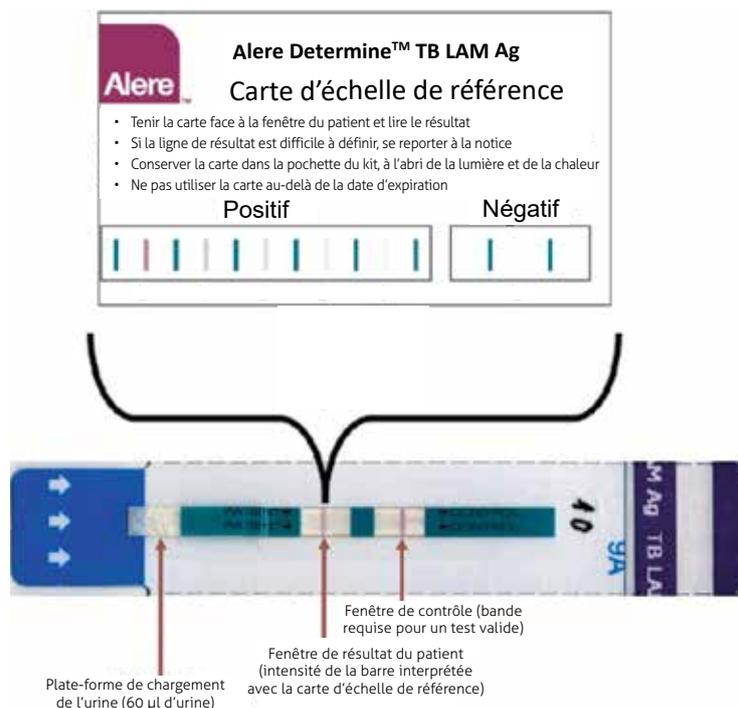
Il est important de noter que l'on trouve la molécule de LAM dans toutes les mycobactéries. Le test ne permet donc pas de faire de distinction entre MTB et d'autres espèces de mycobactéries, y compris *M. leprae* et *M. avium* (31). Cependant, dans les zones où la TB est endémique et dans la population cible pour laquelle l'OMS a recommandé l'utilisation de LF-LAM, un résultat positif est susceptible de refléter une infection par MTB. Des études ont montré que la spécificité du test AlerelAM varie en fonction du test choisi comme norme de référence (32). La norme de référence communément utilisée (c'est-à-dire la culture) a des performances limitées dans la population ciblée pour l'utilisation de ce test, en raison de la capacité réduite de la population à produire des échantillons d'expectorations de bonne qualité et de la proportion plus élevée de cas de TB disséminée. Ainsi, les données de spécificité concernant le test AlerelAM sont à interpréter avec prudence, considérant que le test peut être capable de détecter MTB dans des cas où la norme de référence ne le détecte pas. Bien que la réalisation de tests de confirmation de la TB (par exemple un test moléculaire rapide ou une culture) soit systématiquement recommandée (13, 29) en cas de résultats discordants (c'est-à-dire AlerelAM positif et test moléculaire rapide négatif ou culture négative), l'interprétation de ces tests doit tenir compte des limites du test Xpert MTB/RIF et de la culture d'échantillons d'expectorations paucibacillaires (voir [Considérations relatives aux algorithmes](#)).

Fig. 1. Principes généraux* gouvernant la détection de l'antigène lipoarabinomannane (LAM)



* L'échantillon contenant l'analyte d'intérêt se déplace par capillarité à travers une membrane interne lorsqu'il est appliqué sur le test où il se liera d'abord pour capturer les anticorps qui ont une molécule rapporteur attachée. Le complexe analyte-anticorps continue alors à migrer jusqu'à atteindre un autre ensemble d'anticorps de détection fixé à la membrane qui lie les molécules complexées, les concentrant en un seul endroit (ligne de test) pour la détection. Les anticorps de capture non liés restants continuent à migrer et à se complexifier vers une deuxième série d'anticorps fixés à une ligne de contrôle qui valide le test.

Fig. 2. Utilisation de la carte d'échelle de référence pour déterminer l'intensité de la barre et la validité du test Alere Determine TB LAM Ag



Source : reproduit avec l'autorisation de l'éditeur de Eur Respir J. 2012;40;1211–20. doi:10.1183/09031936.00201711.

AlereLAM : spécifications du produit

Le test AlereLAM est un test de diagnostic à flux latéral rapide avec un délai d'obtention des résultats de 25 minutes. AlereLAM est un test simple, réalisé dans l'établissement de soins, qui nécessite une infrastructure et une formation minimales. Le test peut être effectué soit dans un laboratoire, soit dans une clinique. Des dispositifs de pipetage appropriés permettent d'obtenir des volumes d'échantillons précis (voir la section suivante). Cela permet d'effectuer le test dans des contextes cliniques où du personnel de santé formé est présent, et ainsi de partager les tâches de réalisation du test et de décentraliser le test vers les établissements de soins de santé primaires. Le test doit être conservé entre 2 et 30 °C pendant 18 mois au maximum. Les kits sont stables jusqu'à leur date d'expiration s'ils sont conservés correctement. L'utilisation du test avec un autre type d'échantillon que l'urine n'est pas recommandée par le fabricant.

Fournitures nécessaires pour les tests

Le kit de test AlereLAM est livré avec 10 cartes contenant 10 tests par carte, une carte d'échelle de référence et une notice comportant des instructions (fig. 3).

Les autres éléments requis pour le test, mais non inclus dans le kit de test, sont les suivants :

- un gobelet stérile de prélèvement d'urine ;
- une pipette ou un autre dispositif capable de délivrer avec précision 60 µl d'urine (il peut s'agir d'une micropipette calibrée de 100 µl avec embout filtrant, d'une micropipette de 60 µl à double bulbe ou d'une pipette Pasteur) ;
- un minuteur.

Fig. 3. Les éléments requis pour le test Alere Determine TB LAM Ag comprennent la carte de test, la carte d'échelle de référence, un gobelet stérile de prélèvement d'urine, une pipette et un minuteur



10 cartes (10 tests/carte)



Gobelet pour le prélèvement d'urine



Micropipette de 100 µl avec embouts

ou



Micropipette à double bulbe de 60 µl



Minuteur

Prélèvement et conservation des échantillons

Il est fortement recommandé de nettoyer les zones urogénitales avec une lingette nettoyante avant de prélever l'échantillon d'urine. L'urine doit être recueillie en milieu de jet dans un gobelet d'urine standard stérile. Si possible et dans l'idéal, les échantillons frais doivent être testés immédiatement après leur prélèvement. Si un test immédiat n'est pas possible, l'urine peut être conservée à température ambiante pendant 8 heures au maximum ou entre 2 et 8 °C pendant 3 jours au maximum. S'ils sont conservés entre 2 et 8 °C, il faut laisser les échantillons revenir à température ambiante avant de réaliser le test. À des fins de recherche, les échantillons peuvent être congelés à -20 °C. Cependant, la congélation peut entraîner la formation de précipités non caractérisés. Ainsi, les échantillons non décongelés doivent être centrifugés à 10 000 g pendant 5 minutes à température ambiante, puis une aliquote de 60 µl peut être prélevée dans le surnageant limpide pour le test. Il faut éviter les cycles de congélation-décongélation multiples (c'est-à-dire n'en permettre que trois au maximum), car l'antigène LAM peut se détériorer (31). Remarque : certaines études ont indiqué que la réactivité des LAM dans l'urine disparaît dans les échantillons conservés pendant 3 ans à -20 °C (33). À ce jour, la stabilité des échantillons d'urine congelés n'a pas été comparée à l'utilisation d'échantillons frais (34) pour le test AlereLAM.

Le fabricant recommande d'utiliser l'urine du matin pour assurer une performance optimale du test. Le moment optimal pour le prélèvement des échantillons a été étudié par Gina et al. en Afrique du Sud (35) ; l'étude a montré que l'utilisation des urines matinales de patients séropositifs au VIH hospitalisés augmentait la sensibilité du test de 14 % chez les patients atteints d'une TB probable et de 27 % chez les patients atteints d'une tuberculose confirmée. Par conséquent, le moment du prélèvement des urines doit être pris en compte pour garantir un résultat clair du test ou lors de la réalisation d'un nouveau test si le test initial n'était pas concluant.

Procédure

La procédure de base est décrite à la [figure 4](#), et la procédure opérationnelle standard à [l'annexe 2](#). Il est important d'utiliser la bandelette de test dans les 2 heures qui suivent son retrait du film protecteur. Si plusieurs échantillons doivent être testés, il faut veiller à bien étiqueter chaque bandelette de test afin qu'elle puisse être correctement reliée à l'échantillon de chaque patient. La paillasse doit être débarrassée des équipements inutiles aux tests et nettoyée à l'aide d'un désinfectant. Pour garantir l'exactitude du test, il est important de suivre une procédure organisée en termes de tests et de minutage.

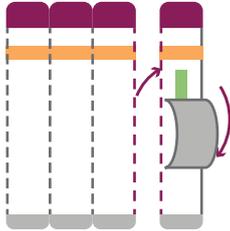
Les étapes de base sont les suivantes :

- (1) retirer le film protecteur de chaque bandelette d'analyse nécessaire et s'assurer qu'elle est correctement étiquetée pour l'échantillon de chaque patient ;
- (2) ajouter 60 µl d'urine au tampon d'échantillonnage à l'aide d'une pipette de précision ou d'un autre dispositif ;
- (3) attendre 25 minutes, puis lire les résultats. Les résultats sont stables pendant 35 minutes au total. Ne pas les lire après 35 minutes ;
- (4) vérifier les résultats par rapport à la carte d'échelle de référence incluse dans le kit de test.

Fig. 4. Procédure de test pour le test Alere Determine TB LAM Ag

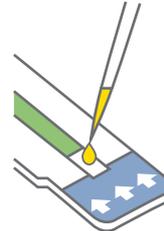
1 Préparer le test

Détacher une bandelette du côté droit de la carte de test et retirer le film de protection.



2 Ajouter l'échantillon

Ajouter 60 µl d'urine sur le tampon destiné à l'échantillon.



3 Lire les résultats

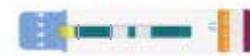
Attendre 25 minutes, puis lire les résultats.

Ligne	Réactif	Non réactif	Non valide
Contrôle			
Patient			



4 Vérifier les résultats

Comparer les résultats avec la carte d'échelle de référence.



Lecture et interprétation

Une fenêtre de contrôle incorporée dans le test sert de mesure de contrôle de la qualité interne (fig. 5). Pour que le test soit valide, une barre de contrôle doit être visible dans la fenêtre de contrôle chaque fois qu'un test est effectué. Si la barre de contrôle n'est pas visible, le test n'est pas valable et l'échantillon doit être testé une nouvelle fois. Une carte représentant l'échelle de référence est incluse dans chaque kit de test pour faciliter l'interprétation et le classement des résultats (fig. 2). Pour un test positif, une barre violet-gris doit être visible dans les fenêtres de contrôle et du patient. L'intensité de la couleur de la barre de résultat du patient doit être similaire ou plus foncée que celle des barres positives de la carte d'échelle de référence. Les barres de résultat du patient et de contrôle peuvent différer en intensité, mais les deux barres doivent être présentes pour qu'un résultat de test positif soit valide. Les différentes intensités de couleur sur la carte de référence sont liées à un classement de positivité, le grade 1 étant le moins intense et représentant la plus faible concentration de LAM. Bien que ce test ne soit pas un test quantitatif, en général l'intensité de la barre est en corrélation avec le niveau de LAM dans l'échantillon. Les faibles taux de LAM qui sont proches de la limite de détection peuvent être difficiles à interpréter.

Il est important de noter que dans la version actuelle du test, une faible barre plus claire que la première barre positive sur la carte de référence peut apparaître dans la fenêtre du patient. Dans ce cas, le résultat du test doit être considéré comme négatif ou indéterminé. Les premières personnes à avoir mis en œuvre le test AlereLAM ont indiqué que l'interprétation des résultats des tests lorsque l'intensité de la barre est égale ou inférieure au grade 1 était l'un des principaux défis opérationnels liés à l'utilisation du test. Il est donc essentiel de traiter spécifiquement ce sujet lors des sessions de formation et des évaluations de compétences, et de discuter de la manière de rapporter ces types de résultats (fig. 6).

Fig. 5. Procédure de contrôle qualité interne pour garantir la validité des tests

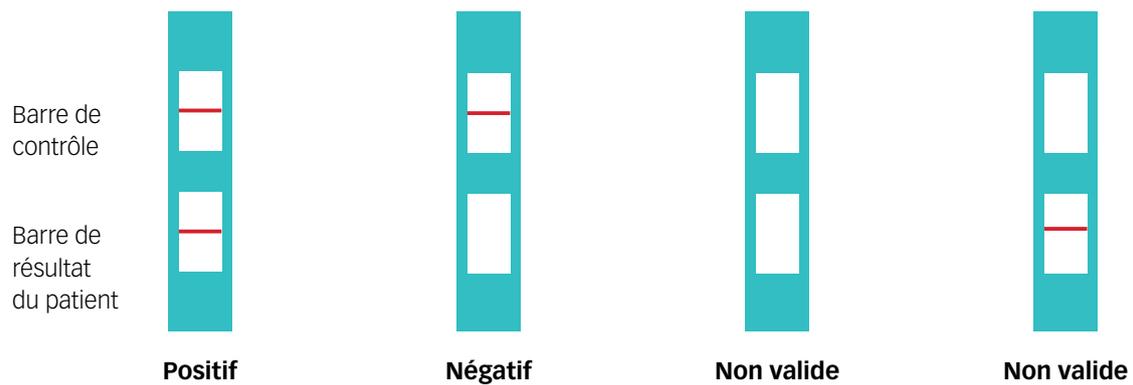


Fig. 6. Exemple de barre d'intensité peu lisible ou équivoque parfois observée avec le test Alere Determine TB LAM Ag qui complique l'interprétation des résultats



Meilleures pratiques en matière de biosécurité et élimination des déchets

Comme pour tous les tests d'échantillons biologiques, il convient de suivre les meilleures pratiques en matière de biosécurité et de gestion des déchets conformément aux directives de biosécurité et aux pratiques cliniques standard de chaque laboratoire. Un équipement de protection individuelle est recommandé pour la manipulation des échantillons cliniques (par exemple, blouse de laboratoire, gants). Les espaces de travail servant aux tests doivent être propres et bien organisés.

RÔLE DU TEST ALERELAM DANS LES ALGORITHMES DE DIAGNOSTIC DE LA TB

Dans la lignée des directives de l'OMS pour la prise en charge du stade avancé de l'infection par le VIH et pour l'instauration rapide d'un traitement antirétroviral, le test LF-LAM a une utilité importante dans l'ensemble des soins qui devraient être offerts aux personnes atteintes d'une infection par le VIH à un stade avancé ou aux personnes séropositives qui sont gravement malades, quel que soit leur taux de CD4 (36). L'ensemble des tests de diagnostic destinés aux personnes atteintes d'une infection par le VIH à un stade avancé doit être proposé à tous les niveaux du système de soins de santé et doit inclure, entre autres, le taux de CD4, le test de l'antigène cryptococcique sérique (AgCr), le LF-LAM et les diagnostics moléculaires rapides de la tuberculose de l'OMS. Malgré les recommandations de la directive, l'étendue de la mise en œuvre des mesures de gestion de l'infection par le VIH à un stade avancé, y compris le déploiement du test LF-LAM, progresse lentement (37).

Les directives révisées de l'OMS sur l'utilisation du test LF-LAM comprennent également des éléments sur les considérations supplémentaires à prendre en compte lors de la mise en œuvre du test pour diagnostiquer la TB au sein des populations séropositives au VIH, ainsi que sur le placement du test et sa valeur pour guider l'instauration du traitement de la TB (29). Certaines des conclusions de ces études sont résumées ci-dessous.

- (1) Une étude menée au Kenya chez des adultes séropositifs au VIH a montré que l'ajout d'AlerelAM aux algorithmes de diagnostic pour la gestion des patients hospitalisés ou en ambulatoire qui soit étaient gravement malades soit avaient un faible taux de CD4 augmentait considérablement le rendement en termes de diagnostic, en particulier lorsqu'il était utilisé comme test complémentaire à des algorithmes portant uniquement sur les signes cliniques et la radiographie du thorax (CXR) (augmentation de 36,6 % du rendement de détection) ou sur les signes cliniques, la CXR et l'examen microscopique des frottis (augmentation de 19,9 % du rendement de détection) (38). Une augmentation du rendement de détection des cas a également été observée lorsque le test AlerelAM a été ajouté à un algorithme de diagnostic qui comprenait le test Xpert MTB/RIF (augmentation de 13,4 % du rendement de détection), montrant que l'utilisation d'un test LAM peut faciliter le diagnostic de la TB chez les patients qui ne sont pas diagnostiqués avec le seul test Xpert MTB/RIF (38).
- (2) Un essai multinational publié en 2016 a rapporté que lorsque le test AlerelAM était ajouté aux algorithmes de diagnostic portant sur la microscopie par frottis ou le test Xpert MTB/RIF, il jouait un rôle de soutien essentiel en raccourcissant le délai de diagnostic et le délai d'instauration du traitement chez les patients séropositifs au VIH (39). Ceci est particulièrement pertinent pour les patients séropositifs au VIH qui sont plus exposés au risque de décès mais qui sont incapables de produire des expectorations pour une évaluation diagnostique de routine (5, 39, 40).
- (3) Le même essai a révélé que le test AlerelAM contribuait à un diagnostic rapide et à l'instauration rapide d'un traitement de la TB, et était associé à une réduction de la mortalité à 8 semaines chez les patients séropositifs au VIH présentant au moins un symptôme de TB et dont la gravité de la maladie nécessitait une hospitalisation (39).
- (4) Des études, y compris des analyses des données de coût et de la rentabilité comparant différentes stratégies de diagnostic pour la détection de la TB chez les personnes vivant avec le VIH, ont montré que l'ajout d'un test LAM à un algorithme de diagnostic de la TB pourrait réduire les coûts associés au diagnostic de la TB. Le test est très rentable par rapport aux algorithmes de diagnostic qui portent soit sur l'examen microscopique des frottis, soit sur le test Xpert MTB/RIF seul dans les pays fortement touchés par la TB et le VIH, comme au Mozambique et en Ouganda (41, 42).

Considérations relatives aux algorithmes

Sur la base des données des études mentionnées précédemment et des recommandations de l'OMS de 2019 concernant l'utilisation du test LF-LAM (29, 43) et la gestion des soins aux personnes atteintes d'une infection par le VIH à un stade avancé (36), les considérations pratiques suivantes devraient éclairer les algorithmes et les stratégies nationales de déploiement du test AlerelAM.

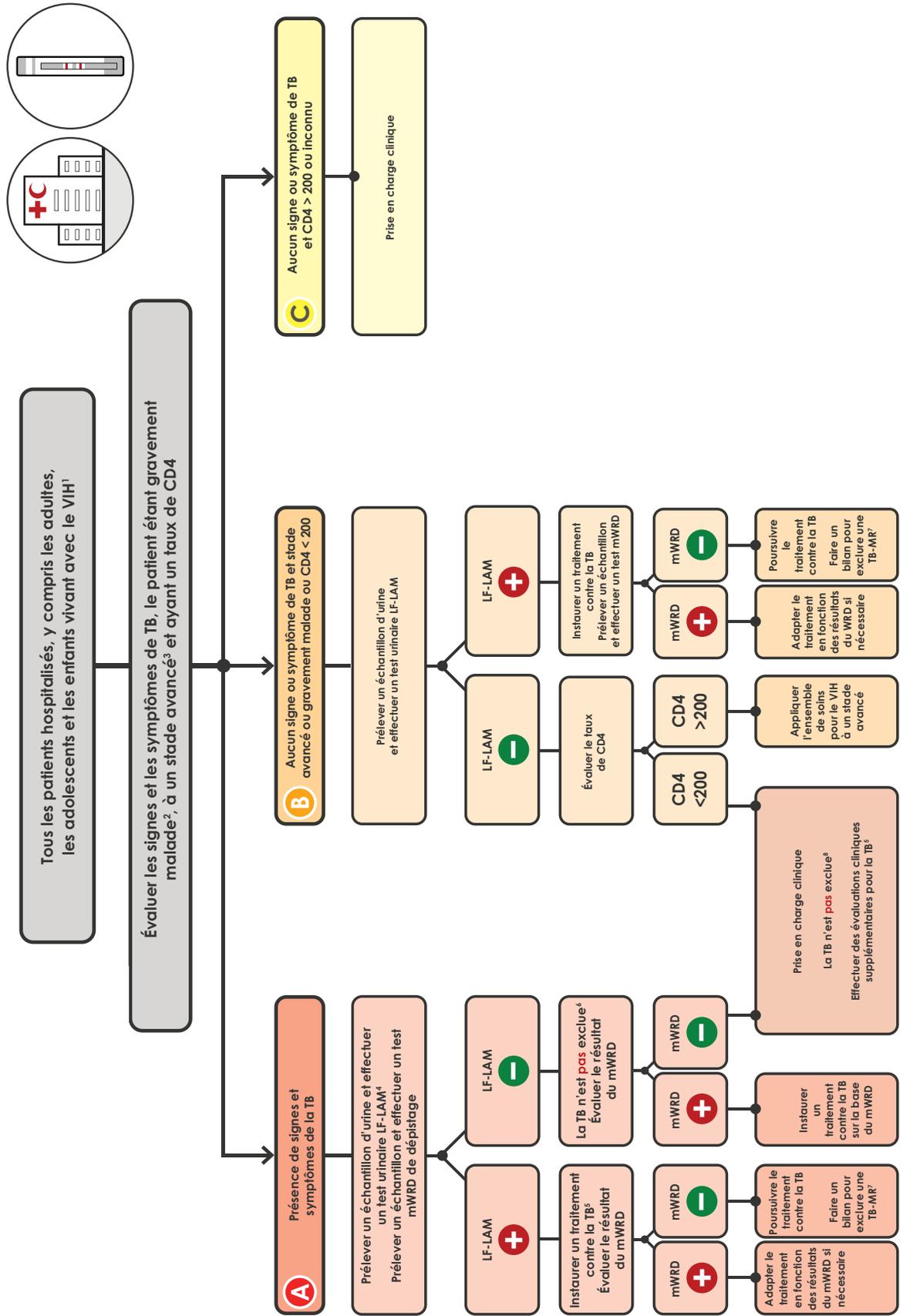
- Les populations cibles qui devraient être testées par AlerelAM sont les suivantes :

- patients hospitalisés
 - Les patients séropositifs au VIH -
 - qui présentent des signes et symptômes de TB OU
 - atteints d'une infection par le VIH à un stade avancé OU
 - qui sont gravement malades
 - qu'ils présentent ou non des symptômes de TB s'ils ont un taux de CD4 < 200 cellules/mm³ ;
- patients ambulatoires
 - Les patients séropositifs au VIH -
 - qui présentent des signes et symptômes de TB OU
 - qui sont gravement malades
 - qu'il y ait ou non des signes et symptômes de TB si leur taux de CD4 est < 100 cellules/mm³.

- Tous les enfants séropositifs au VIH âgés de ≤ 5 ans doivent être considérés comme atteints d'une infection par le VIH à un stade avancé lors de leur présentation dans l'établissement de santé. Par conséquent, ils sont éligibles au test LF-LAM dans n'importe quel cadre (hospitalier ou ambulatoire), qu'ils présentent ou non des signes et symptômes de TB.
- Les diagnostics moléculaires rapides recommandés par l'OMS doivent être effectués parallèlement aux tests LF-LAM dans les populations cibles décrites précédemment. Toutefois, pour éviter les retards, les décisions concernant le traitement immédiat doivent être basées sur les résultats du test LF-LAM en attendant les résultats d'autres tests moléculaires rapides.
- Si les patients hospitalisés sont gravement malades ou alités, ne peuvent pas produire d'expectorations et font partie de l'une des populations cibles décrites précédemment, alors le test AlereLAM peut être fait au chevet du patient afin de favoriser le diagnostic rapide et la gestion clinique des patients à risque de détérioration rapide et de décès liés à la TB. Les cliniciens doivent instaurer immédiatement le traitement de la TB sur la base d'un résultat AlereLAM positif et de leur jugement clinique, en attendant les résultats d'un test moléculaire rapide ou d'une confirmation par culture, s'ils sont disponibles.
- Les patients obtenant un résultat positif pour le test AlereLAM doivent être immédiatement mis sous traitement antituberculeux. Pour une description détaillée des éléments à prendre en considération pour le suivi du diagnostic, voir la [fig. 7](#).

Un résultat négatif au test LF-LAM n'exclut pas la TB. En présence de signes cliniques et de symptômes évocateurs de TB, des évaluations diagnostiques supplémentaires doivent être entreprises.

Fig. 7a. Dosage du lipoarabinomannane à flux latéral (LF-LAM) pour faciliter le diagnostic de la tuberculose chez les personnes séropositives au VIH en milieu hospitalier



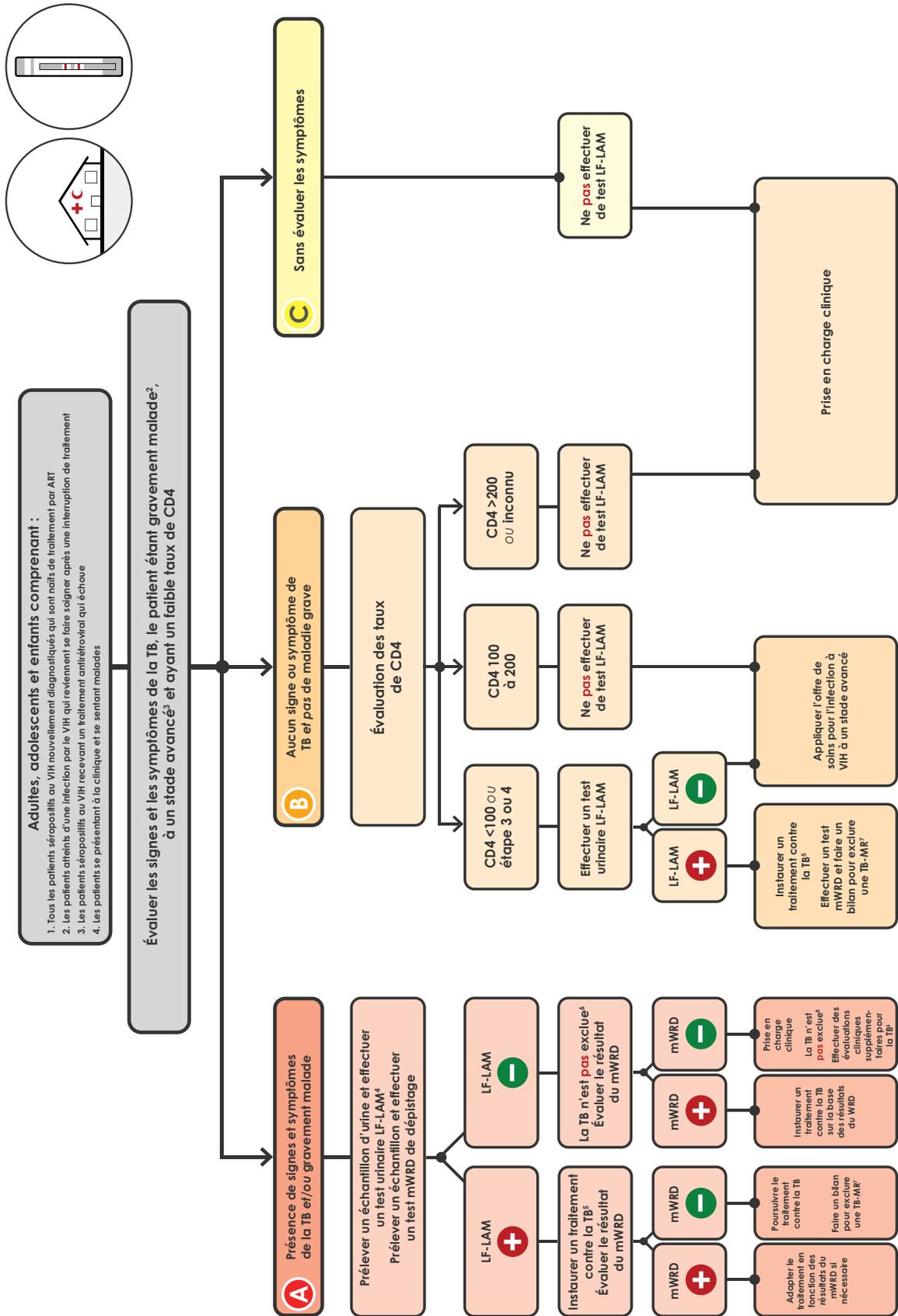
Source : WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection (43)

TB-R : tuberculose pharmacorésistante ; LF-LAM : dosage du lipoarabinomannane à flux latéral ; TB-MR : tuberculose multirésistante ; mWRD : diagnostic moléculaire rapide recommandé par l'OMS ; TB : tuberculose ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; WRD : diagnostic rapide recommandé par l'OMS.

1. Les personnes vivant avec le VIH englobent celles qui sont séropositives ou dont le statut sérologique est inconnu mais qui présentent de fortes preuves cliniques d'une infection par le VIH dans des contextes où la prévalence du VIH est élevée et où les personnes courent un plus grand risque d'être infectées par le VIH. Pour toutes les personnes dont le statut VIH est inconnu, le dépistage du VIH doit être effectué conformément aux directives nationales. Les personnes séropositives au VIH atteintes de tuberculose peuvent également présenter des signes et des symptômes de tuberculose extrapulmonaire, notamment une lymphadénopathie, une méningite ou d'autres présentations atypiques qui justifient une évaluation.
2. Une personne est considérée comme gravement malade sur la base de quatre signes de danger : fréquence respiratoire > 30 respirations/minute, température > 39 °C, fréquence cardiaque > 120 battements/minute et incapacité à marcher sans assistance.
3. Pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans, le stade avancé de l'infection par le VIH est défini par un taux de CD4 < 200 cellules/mm³ ou une maladie de stade 3 ou 4 de l'OMS au moment de la présentation pour les soins. Tous les enfants âgés de moins de 5 ans sont considérés comme atteints d'une infection par le VIH à un stade avancé.
4. Le test LF-LAM et le test mWRD doivent être effectués en parallèle. Les résultats du test LF-LAM (durée du test < 15 minutes) seront probablement disponibles avant les résultats du mWRD. Par conséquent, les décisions de traitement devraient être basées sur le résultat du test LF-LAM en attendant les résultats des autres tests de diagnostic.
5. Les patients doivent suivre un traitement de première ligne contre la TB conformément aux directives nationales, sauf s'ils présentent un risque très élevé d'être atteints de TB-MR, auquel cas ils doivent suivre un traitement contre la TB-MR.
6. Des résultats négatifs au test LF-LAM n'excluent pas la TB chez les personnes symptomatiques. Le résultat du test mWRD doit être évalué afin de décider du traitement dès qu'il est disponible. Voir l'algorithme 1 dans la référence 43 pour l'interprétation des résultats de la WRD moléculaire.
7. Il existe des méthodes phénotypiques (culture et tests de sensibilité aux médicaments) et moléculaires (par exemple, tests d'hybridation inverse sur bandelette, séquençage d'ADN et tests à haut rendement) permettant d'évaluer la résistance aux médicaments. Les méthodes moléculaires rapides (par exemple les tests de diagnostic Xpert® MTB/RIF ou Truenat™ MTB) sont à privilégier.
8. Des résultats négatifs aux tests Xpert® MTB/RIF et LF-LAM n'excluent pas la TB chez les personnes symptomatiques. Effectuer des évaluations cliniques supplémentaires pour la TB. Les investigations complémentaires pour la TB peuvent inclure une radiographie du thorax, des évaluations cliniques supplémentaires, y compris la réponse clinique après traitement par des agents antimicrobiens à large spectre, et des tests ou des cultures WRD supplémentaires. Envisager d'instaurer le traitement des infections bactériennes et de la pneumonie à Pneumocystis par des antibiotiques ayant une activité antibactérienne à large spectre (les fluoroquinolones sont à proscrire). La réponse clinique doit être évaluée après 3 à 5 jours de traitement.

Fig. 7b.

Dosage du lipoarabinomannane à flux latéral (LF-LAM) pour faciliter le diagnostic de la TB chez les personnes séropositives en cabinet médical et contexte ambulatoire



Source : WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection (43)

ARV : traitement antirétroviral ; TB-R : tuberculose pharmacorésistante ; LF-LAM : dosage du lipoarabinomannane à flux latéral ; TB-MR : tuberculose multirésistante ; mWRD : diagnostic moléculaire rapide recommandé par l'OMS ; RIF : rifampicine ; TB : tuberculose ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; WRD : diagnostic rapide recommandé par l'OMS.

1. Les personnes vivant avec le VIH englobent celles qui sont séropositives ou dont le statut sérologique est inconnu mais qui présentent de fortes preuves cliniques d'une infection par le VIH dans des contextes où la prévalence du VIH est élevée et où les personnes courent un plus grand risque d'être infectées par le VIH. Pour toutes les personnes dont le statut VIH est inconnu, le dépistage du VIH doit être effectué conformément aux directives nationales. Les personnes séropositives au VIH atteintes de tuberculose peuvent également présenter des signes et des symptômes de tuberculose extrapulmonaire, notamment une lymphadénopathie, une méningite ou d'autres présentations atypiques qui justifient une évaluation.
2. Une maladie grave est définie en fonction de quatre signes de danger : fréquence respiratoire > 30 respirations/minute, température > 39 °C, fréquence cardiaque > 120 battements/minute et incapacité à marcher sans assistance.
3. Pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans, le stade avancé de l'infection par le VIH est défini par un taux de CD4 < 200 cellules/mm³ ou une maladie de stade 3 ou 4 de l'OMS au moment de la présentation pour les soins. Tous les enfants âgés de moins de 5 ans sont considérés comme atteints d'une infection par le VIH à un stade avancé.
4. Le test LF-LAM et le test mWRD doivent être effectués en parallèle. Les résultats du test LF-LAM (durée du test < 15 minutes) seront probablement disponibles avant les résultats du mWRD. Par conséquent, les décisions de traitement devraient être basées sur le résultat du LF-LAM en attendant les résultats des autres tests de diagnostic.
5. Les patients doivent suivre un traitement de première ligne contre la tuberculose conformément aux directives nationales, sauf s'ils présentent un risque très élevé d'être atteints de TB-MR, auquel cas ils doivent suivre un traitement contre la TB-MR. Les schémas de traitement doivent être modifiés si nécessaire en fonction des résultats du test mWRD.
6. Des résultats négatifs au test LF-LAM n'excluent pas la TB chez les personnes symptomatiques. Le résultat du test mWRD doit être évalué dès qu'il est disponible (voir l'algorithme 1 dans la référence 43 pour l'interprétation des résultats du test mWRD).
7. Il existe des méthodes phénotypiques (culture et tests de sensibilité aux médicaments) et moléculaires (par exemple, tests d'hybridation inverse sur bandelette, séquençage d'ADN et tests à haut rendement) permettant d'évaluer la résistance aux médicaments. Les méthodes moléculaires rapides (par exemple les tests de diagnostic Xpert® MTB/RIF ou Truenat™ MTB-RIF) sont à privilégier. Les résultats du test WRD doivent être interprétés comme indiqué sur cette figure.
8. Des résultats négatifs aux tests Xpert® MTB/RIF et LF-LAM n'excluent pas la TB chez les personnes symptomatiques. Effectuer des évaluations cliniques supplémentaires pour la TB. Les investigations complémentaires pour la TB peuvent inclure une radiographie du thorax, des évaluations cliniques supplémentaires et des tests mWRD ou des cultures supplémentaires. Envisager de commencer le traitement des infections bactériennes et de la pneumonie à Pneumocystis par des antibiotiques ayant une activité antibactérienne à large spectre (les fluoroquinolones sont à proscrire). La réponse clinique doit être évaluée après 3 à 5 jours de traitement.

CONSIDÉRATIONS À PRENDRE EN COMPTE POUR LE DÉPLOIEMENT DES TESTS ALERELAM

Introduction par le pays

Avant la mise en œuvre et le déploiement, les pays doivent accomplir une série de tâches spécifiques. Tout d'abord, une introduction officielle et une présentation générale du test peuvent être nécessaires pour les fonctionnaires du ministère de la Santé, les membres des programmes de lutte contre le VIH et la TB et la société civile. Cette introduction doit présenter les spécifications et les limites du test, les stratégies de placement efficaces, la faisabilité et l'utilité du test dans des contextes spécifiques, et l'impact diagnostique tel que rapporté par d'autres exécutants. En fonction de leurs processus réglementaires, les pays peuvent avoir besoin de procéder à des protocoles d'enregistrement et de validation avant de mettre en œuvre le test. La prévision du nombre de tests à fournir doit être basée sur les données annuelles concernant les taux de dépistage de la TB chez les personnes séropositives au VIH, le nombre de personnes séropositives au VIH chez qui la TB est diagnostiquée et le nombre annuel de cas d'infections par le VIH à un stade avancé (considérés comme ceux avec un taux de CD4 < 200 cellules/mm³). Les pays doivent s'appuyer sur un groupe de travail existant ou en créer un nouveau pour coordonner les politiques de lutte contre la TB et le VIH et définir des lignes directrices nationales pour l'utilisation et la mise en œuvre des tests LF-LAM. Les plateformes de formation pour les cliniciens et les laboratoires devront être adaptées pour fournir des informations sur la manière d'utiliser le test selon les algorithmes établis par les programmes de lutte contre la TB et le VIH, établir les meilleures pratiques pour le prélèvement d'urine, finaliser les protocoles pour les laboratoires et les cliniques, guider l'interprétation du test et la prise en compte de ses limites, assurer un suivi adéquat des tests de confirmation, fournir des informations sur les pratiques d'enregistrement et de déclaration et soutenir le lien immédiat avec le traitement de la tuberculose pour les patients, en particulier pour ceux souffrant de maladies graves. Le test devra être ajouté aux formulaires de demande ainsi qu'aux modèles d'enregistrement et de rapport afin de garantir son utilisation pour un diagnostic rapide. L'assurance qualité et les pratiques d'élimination des déchets devront également être déterminées. Une mise en œuvre efficace et effective exigera une collaboration étroite non seulement entre les programmes de lutte contre la TB et le VIH, mais aussi entre ces derniers et la société civile, afin de garantir un bénéfice et d'avoir l'impact attendu sur le diagnostic de la TB chez les personnes séropositives au VIH et les patients gravement malades ou atteints d'infections par le VIH à un stade avancé.

Sur la base des directives consolidées de l'OMS de 2016 sur l'utilisation d'un traitement antirétroviral pour le traitement et la prévention de l'infection par le VIH (28) et des recommandations sur la prise en charge de l'infection par le VIH à un stade avancé (36), les programmes nationaux doivent également tenir compte du fait suivant :

Toute personne atteinte d'une infection par le VIH à un stade avancé devrait se voir proposer un ensemble de soins comprenant des interventions clés en matière de diagnostic, de dépistage, de prophylaxie et d'observance.

Considérations relatives à la mise en œuvre

Enregistrement des produits

Le processus d'enregistrement doit être lancé tôt afin de ne pas entraver le déploiement et l'utilisation des outils approuvés par l'OMS. L'enregistrement dans les pays des outils approuvés par l'OMS ne doit pas constituer un obstacle à l'introduction du test LF-LAM, empêchant ainsi le diagnostic de la tuberculose. Si le test n'a pas été officiellement enregistré, le ministère de la Santé devra contacter le fabricant pour l'aider dans sa démarche. Des mesures appropriées visant à garantir un processus efficace et fluide seront essentielles pour une mise en œuvre rapide du test LF-LAM.

Validation dans le pays

Certains pays exigent des études de validation spécifiques des nouveaux produits. Ces dernières ne sont pas nécessaires pour les produits approuvés par l'OMS qui ont fait l'objet d'une évaluation significative et d'un examen par des experts, mais les directives nationales peuvent exiger qu'elles soient complétées pour évaluer la performance et la faisabilité d'un nouveau test ou d'une nouvelle technologie de diagnostic dans son contexte spécifique ou pour une population spécifique. Les pays devront planifier en amont pour accélérer cette activité afin d'assurer un déploiement efficace.

Prévisions et approvisionnement

Afin d'évaluer les besoins annuels en matière d'approvisionnement, les programmes de lutte contre le VIH et la TB devront examiner les données concernant les taux d'infections par le VIH, la TB et le VIH à un stade avancé, et stratifier les patients en fonction du taux de CD4 afin d'évaluer le pourcentage annuel de personnes séropositives au VIH présentant un taux de CD4 < 100 cellules/mm³ en milieu ambulatoire et un taux de CD4 < 200 cellules/mm³ en milieu hospitalier afin de fournir une estimation fondée sur des preuves pour l'approvisionnement. Ces données peuvent être difficiles à obtenir, mais l'élaboration d'un plan pour commencer les évaluations annuelles permettra d'établir des projections plus précises en matière d'approvisionnement, qui pourront éclairer la budgétisation et la planification (voir [Informations relatives à l'approvisionnement](#)).

Mise à disposition du test

Les points de prestations de services à envisager pour placer le test LF-LAM en vue du diagnostic de la TB sont les suivants :

- pour les patients hospitalisés - le test peut être mis à disposition sur les sites de soins de niveau 2 ou 3 ou dans les services hospitaliers publics ou privés qui ont accès à des tests de laboratoire effectués par des professionnels formés au test LF-LAM dans le cadre de la TB ;
- pour les soins ambulatoires - le test peut être mis à disposition dans les centres de soins primaires de niveau 1, les cliniques de soins d'urgence et les centres ou cliniques procurant des soins liés au VIH. Le prélèvement des échantillons et le test LF-LAM dans le cadre de la TB doivent être réalisés par un professionnel de santé formé.

Élaboration et révision des documents

Divers documents devront être rédigés ou révisés pour servir de support lors des tests ; ces documents comprennent :

- des directives et algorithmes nationaux ;
- des plans stratégiques de mise en œuvre ;
- des protocoles pour le prélèvement de l'urine ;
- des procédures opérationnelles standard et guides rapides ;
- du matériel de formation et de gestion des compétences ;
- des formulaires de demande, des modèles d'enregistrement et des formulaires de rapport ;
- des documents qui concernent l'assurance qualité et les pratiques d'élimination des déchets.

Enregistrement et rapports

Les établissements et les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (NTP) doivent enregistrer et signaler tout résultat positif au test LF-LAM comme étant un cas de tuberculose bactériologiquement confirmé. Les définitions et le cadre de déclaration de l'OMS pour la TB, mis à jour en 2020 (44), incluent les techniques basées sur les biomarqueurs, telles que le test LF-LAM, en tant que tests de diagnostic rapide approuvés capables de définir un cas de tuberculose dans les conditions fixées par les directives de l'OMS (13, 29).

Formation du personnel

Les programmes de formation doivent inclure le personnel clinique et de laboratoire spécialisé dans la tuberculose et le VIH. Comme c'est le cas lors de la mise en œuvre de toute nouvelle technologie, les cliniciens doivent comprendre la précision et les limites globales du test, son placement dans l'algorithme de diagnostic, la signification des résultats et les tests de suivi nécessaires pour garantir un diagnostic et des soins de qualité aux patients. Le personnel clinique et de laboratoire affecté à la réalisation du test doit comprendre parfaitement les étapes et les processus associés au prélèvement des échantillons, à l'application du test et à la lecture visuelle. L'[annexe 2](#) fournit un protocole standard qui comprend des informations sur la manière de garantir des lectures d'échantillons précises et des résultats fiables. Ces protocoles peuvent être utilisés pour développer des supports de formation. Une formation sur place est recommandée afin d'assurer la compréhension des spécificités de chaque contexte et de garantir que les utilisateurs sont capables de réaliser le test et comprennent son fonctionnement. Une formation d'une demi-journée est recommandée, laquelle devrait être suivie d'une observation des tests le lendemain. Les composantes et les préparatifs de la formation doivent comprendre les éléments suivants :

- Une présentation aux cliniciens et au personnel de laboratoire qui effectueront et utiliseront le test (par exemple avec un diaporama ou d'autres matériels de formation). La présentation doit donner un aperçu de la manière dont le test est utilisé pour diagnostiquer la TB chez les personnes séropositives au VIH et inclure des données de base pertinentes démontrant la réduction de la mortalité pour la population cible, ainsi que la sensibilité et la spécificité dans la population cible. Elle doit mettre en évidence les études réalisées dans d'autres pays. Enfin, elle doit fournir des informations concernant les aspects fondamentaux du test, les étapes d'un prélèvement d'échantillons correct et l'interprétation des résultats du test ;

- l'élaboration et la révision de fiches indiquant les étapes nécessaires pour effectuer le test et interpréter les résultats ;
- des tests pratiques sur des échantillons positifs et négatifs connus. Si les micropipettes doivent être utilisées dans un cadre clinique, il est recommandé d'organiser une session de formation sur le pipetage. Il est essentiel de s'assurer que le personnel comprend l'importance d'ajouter l'échantillon sur la bandelette de test avec précision. Il est également essentiel de veiller à ce que le personnel comprenne l'utilisation correcte de la carte d'échelle de référence et comment lire et interpréter correctement le test, en particulier dans les cas où le résultat peut être équivoque ;
- une discussion sur les limites du test et les meilleures pratiques pour effectuer le test. Il faut notamment expliquer pourquoi le test ne peut pas être utilisé pour le dépistage de routine de toutes les personnes séropositives au VIH ;
- des informations sur le stockage et l'élimination appropriés du test, conformément aux directives du pays et aux recommandations du fabricant ;
- la définition des exigences en matière d'évaluation de la qualité des lots pour chaque nouvelle expédition de tests, comme première étape pour assurer le contrôle qualité ;
- les pratiques de gestion des stocks qui peuvent être appliquées pour établir un suivi des stocks afin de définir les taux de consommation annuels et de surveiller les dates de péremption sur chaque site de test. En outre, il convient d'examiner les méthodes permettant d'assurer une prévision adéquate ainsi que la quantification et la communication des besoins ;
- une séance de questions-réponses doit être proposée pour répondre à toute question et permettre de faire des suggestions pour améliorer la formation.

Les bilans de compétences visant à évaluer les connaissances et les compétences doivent être effectués à intervalles réguliers (c'est-à-dire 6 mois après la formation initiale et chaque année par la suite).

Test en milieu ambulatoire

L'acceptabilité des tests et la demande au niveau communautaire sont essentielles pour le déploiement des tests de diagnostic dans les établissements de soins de santé primaires. Les groupes de la société civile peuvent aider à faire connaître le test au sein de la communauté.

Introduction progressive

L'approche progressive est la meilleure stratégie pour mettre en œuvre tout nouvel outil de diagnostic. Il est recommandé d'adopter une approche progressive en commençant par placer le test en milieu hospitalier, où le rendement diagnostique sera notable et réduira sensiblement la mortalité. Après 6 mois ou plus, le dépistage peut être déployé dans des établissements et des cliniques externes de niveau inférieur, en particulier dans les centres de soins et les cliniques dédiés au VIH. Les données nationales provenant du déploiement précoce du test en milieu hospitalier doivent être partagées avec les cliniciens en soins ambulatoires afin de mettre l'accent sur l'acceptabilité du test et l'utilisation d'outils d'enregistrement et de reporting.

Enseignements tirés

Bien que la majorité des études portant sur le test AlereLAM aient évalué la précision du test, peu d'études ont également quantifié les défis et les bénéfices ou les succès de sa mise en œuvre dans le cadre des PNT et des programmes de lutte contre le VIH/SIDA des pays ou directement par le biais d'institutions et d'établissements dans lesquels les ressources de diagnostic sont rares ou les patients sont incapables de produire des expectorations. Une enquête menée dans les pays très fortement touchés par la TB et le VIH a évalué l'utilisation du test AlereLAM (45). En outre, la faisabilité de la mise en œuvre systématique des tests AlereLAM a été systématiquement étudiée dans le cadre d'études de recherche opérationnelle menées dans différents pays (46 ; Mathabire Rücker SC, Huerga H, Epicentre/Médecins Sans Frontières, rapports de terrain non publiés de la République démocratique du Congo, du Malawi et du Mozambique, 2017).

Les défis, les succès et les leçons tirées de ces études sont décrits dans le paragraphe suivant.

Défis

- Limitations budgétaires : le manque de financement pour soutenir l'adoption du test AlereLAM a été mentionné par 10 des 21 (48 %) pays fortement touchés par la TB qui ont signalé des obstacles à la mise en œuvre (44).
- Études pilotes : certains pays ont indiqué qu'il était nécessaire de mener des études pilotes et des évaluations dans leur pays avant la mise en œuvre. Ces types d'études peuvent informer les décideurs sur la meilleure utilisation et le meilleur placement du test dans les algorithmes de diagnostic nationaux et peuvent également évaluer la précision et les contraintes opérationnelles.

- Le test n'est pas perçu comme une priorité : les PNT et les programmes de lutte contre le VIH et le SIDA ne prévoient pas d'identifier un nombre élevé de personnes séropositives au VIH gravement malades s'ils ont mis en place des programmes solides, notamment des stratégies de dépistage et de traitement² (46) et un traitement préventif par l'isoniazide. Toutefois, des tests suffisants devraient être disponibles pour le nombre de cas prévus sur la base des nouvelles recommandations de l'OMS (encadré 1). Il convient de calculer le nombre de personnes vivant avec le VIH qui pourraient bénéficier d'un test LF-LAM (voir [Prévisions de commandes pour le déploiement du test AlereLAM](#)).
- Retards dans les approbations réglementaires pour l'introduction des tests : les pays peuvent être confrontés à des problèmes de coordination et à des limitations administratives pour les approbations nécessaires à l'introduction et au déploiement de nouveaux dispositifs médicaux.
- Faible sensibilité : la confiance dans le test AlereLAM est faible en raison de sa faible sensibilité. Cependant, la sensibilité augmente dans des conditions spécifiques, comme lorsqu'il est utilisé chez des patients ayant un faible taux de CD4 (24). Ainsi, le test AlereLAM est en mesure de réduire le délai d'instauration du traitement, entraînant dès lors une réduction de la mortalité globale (Mathabire Rücker SC, Huerga H, Epicentre/Médecins Sans Frontières, rapport non publié, Malawi, 2017).
- Limitations dans les établissements de santé : les patients ont besoin de toilettes ou d'autres installations sanitaires propres et individuelles dans les centres de santé pour leur permettre de fournir un échantillon de bonne qualité sans risque de contamination. En outre, l'absence de toilettes peut entraîner une perception négative du test. Un patient peut refuser le test en raison du manque d'intimité pour réaliser le prélèvement d'urine.
- Perturbation du flux des patients : il a été signalé que pour les patients séropositifs au VIH qui ne sont pas classifiés comme gravement malades sur la base des signes et symptômes cliniques, un test évaluant le taux de CD4 doit être effectué si les résultats précédents datent de plus de 3 mois afin de déterminer l'éligibilité au test AlereLAM. Cela peut se traduire par un retard pour le patient et peut éventuellement nécessiter une visite de suivi si le taux de CD4 et le test AlereLAM ne peuvent être effectués le même jour.

Bénéfices et succès

Les études menées en République démocratique du Congo, au Kenya, au Malawi et au Mozambique ont abouti aux conclusions énumérées dans le paragraphe suivant (38, 46).

- Facile à utiliser : le test AlereLAM a été jugé facile à utiliser, ne nécessitant qu'une formation minimale du personnel de santé.
- Durée de conservation : le test peut être conservé à température ambiante et sa durée de conservation est de 1 mois.
- Pas besoin d'infrastructure de laboratoire : le test a pu être effectué dans la salle de consultation sans infrastructure de laboratoire supplémentaire, et les résultats étaient disponibles le même jour que la consultation clinique, offrant la possibilité de commencer immédiatement le traitement contre la TB.
- Plus de patients capables de produire de l'urine que des expectorations : les études menées au Kenya et au Malawi ont montré que 99 % et 100 % des patients, respectivement, étaient capables de produire de l'urine pour les tests. En revanche, seuls 75 % environ des patients ont pu produire des expectorations pour analyse (38 ; Mathabire Rücker SC, Huerga H, Epicentre/Médecins Sans Frontières, rapport non publié, Malawi, 2017).
- Délai de traitement rapide : le délai de traitement variait d'un contexte à l'autre. L'étude menée en République démocratique du Congo a indiqué que le délai médian d'obtention des résultats du test AlereLAM était de 75 minutes (écart interquartile : 45-188) lorsqu'il est effectué dans la salle de consultation, bien que le délai soit plus court dans d'autres contextes. En comparaison, d'autres tests de diagnostic de la tuberculose, notamment le test Xpert® MTB/RIF et la microscopie, présentaient un délai médian d'environ 2 jours (Mathabire Rücker SC, Huerga H, Epicentre/Médecins Sans Frontières, rapport non publié, République démocratique du Congo, 2017).
- Concordance élevée entre lecteurs : les études menées au Malawi et au Mozambique ont montré que la concordance entre les lecteurs utilisant la carte d'échelle de référence AlereLAM était élevée, à 98,3 % et 98,9 %, respectivement.

Enseignements tirés

- Formation : il est essentiel que la formation des professionnels de santé se concentre sur l'identification et l'évaluation des patients éligibles au test LF-LAM (c'est-à-dire la mise en œuvre d'algorithmes de diagnostic).
- Élimination appropriée des échantillons d'urine : il est important de s'assurer qu'il existe un endroit approprié pour éliminer en toute sécurité les échantillons d'urine dans l'établissement.

² Le dépistage et le traitement constituent une intervention stratégique dans le cadre de laquelle le VIH est régulièrement testé chez les personnes, qui reçoivent immédiatement un traitement antirétroviral si elles sont séropositives, quel que soit leur taux de CD4.

- Charge de travail supplémentaire pour le personnel : bien que la charge de travail supplémentaire due à la mise en œuvre du test AlereLAM soit minime, l'insertion d'une sonde urinaire pour le prélèvement peut prendre davantage de temps dans les services hospitaliers lorsque le patient est gravement malade.
- Messages éducatifs clairs aux patients pour éviter la non-conformité aux autres tests de diagnostic de la TB : en raison de la facilité à fournir un échantillon d'urine pour le test AlereLAM, certains patients peuvent être réticents à autoriser le prélèvement d'échantillons de type différent (tels que les expectorations) pour effectuer d'autres tests de la TB. Cela peut poser un problème critique en raison de la faible sensibilité du test AlereLAM. En outre, le test AlereLAM n'est pas conçu pour détecter la résistance aux médicaments ; il reste donc important de recueillir des expectorations pour évaluer s'il existe une résistance à la rifampicine, en particulier dans les pays où la prévalence de la TB multirésistante est élevée. Il est crucial d'informer les patients quant à l'importance de fournir des échantillons d'expectorations même après la réalisation du test AlereLAM, et les organisations de la société civile peuvent aider les professionnels de santé à sensibiliser aux avantages et aux limites de ce test.

Des progrès substantiels ont été réalisés dans la production de données probantes pour l'élaboration de politiques globales et les évaluations nationales qui ont fourni des indications sur le placement du test FL-LAM. Ces progrès se reflètent non seulement dans les recommandations de l'OMS qui ont été élargies en 2019 et dans les algorithmes de diagnostic en résultant (43), mais aussi dans l'inclusion du test AlereLAM comme l'un des éléments d'aide à la décision lors de la prestation de soins aux personnes séropositives au VIH à un stade avancé (38), ainsi que dans son ajout au catalogue des diagnostics de la tuberculose du Global Drug Facility (47) et à la première liste type de l'OMS des diagnostics in vitro essentiels (48). Toutefois, malgré ces changements dans les directives et malgré le rôle des groupes de défense dans la sensibilisation et la promotion du test (49, 50), le test LF-LAM n'a pas encore été pleinement adopté et mis en œuvre au niveau national. La lenteur de l'adoption du test AlereLAM dans les pays à revenus faibles et moyens a été attribuée à de multiples facteurs, dont les retards dans la coordination entre les programmes de lutte contre la tuberculose et le VIH (51, 52). Alors que les programmes nationaux s'attaquent aux défis existants et que la filière de diagnostic de la tuberculose évolue, l'introduction rapide du test AlereLAM servira non seulement à réduire la mortalité associée à la tuberculose chez les personnes séropositives au VIH, mais facilitera également l'adoption et l'extension à grande échelle de nouveaux tests basés sur le LAM ainsi que d'autres outils de soins à l'horizon.

ASSURANCE QUALITÉ

Systèmes d'assurance qualité

La mise en œuvre d'un système complet d'assurance qualité est essentielle pour garantir l'exactitude, la fiabilité et la rapidité des résultats de tout test de diagnostic pour les patients et les programmes. La mise en place d'un système d'assurance qualité garantit que les tests sont effectués conformément aux directives et réglementations nationales, que les échantillons à tester sont appropriés et d'un volume suffisant, que les professionnels de santé sont en mesure de fournir des services qui ne sont pas interrompus par des ruptures de stock ou des tests ou équipements défectueux, que les résultats des tests sont renvoyés aux patients et aux cliniciens en temps utile, et que le réseau de tests est contrôlé et évalué en mesurant son impact et, par conséquent, continuellement optimisé. Les éléments essentiels d'un système d'assurance qualité pour les tests LF-LAM (fig. 8) comprennent l'élaboration et la standardisation des directives et des documents, la maintenance et l'entretien des équipements (c'est-à-dire les pipettes et les centrifugeuses), la formation initiale et continue des techniciens de laboratoire et des cliniciens, la mise en œuvre d'évaluations de compétences, le renforcement de la chaîne d'approvisionnement et la surveillance des indicateurs de qualité.

Fig. 8. Éléments essentiels d'un système d'assurance qualité



Pour plus d'informations sur ces éléments essentiels, notamment sur la nécessité de disposer de directives et de documents appropriés en matière de tests LF-LAM, voir les [Considérations relatives à la mise en œuvre](#). Pour les considérations relatives à la formation, voir [Formation du personnel](#) et, pour la gestion de la chaîne d'approvisionnement et l'approvisionnement, voir [Prélèvement et stockage des échantillons](#) et [Informations relatives à l'approvisionnement](#). Les autres éléments essentiels sont traités ci-après.

Entretien et maintenance des équipements

Les sites de test qui utilisent des pipettes ou des centrifugeuses électroniques, automatiques ou calibrées, ou une combinaison de celles-ci, pour traiter les échantillons d'urine congelés doivent s'assurer que les dispositifs sont régulièrement recalibrés conformément aux instructions du fabricant afin de garantir la précision et la fiabilité des résultats du test LF-LAM. Toutes les activités de maintenance doivent être réservées à des techniciens agréés, et la documentation doit être conservée sur le site de test pour référence et pour renforcer le système de gestion de la qualité.

Visites de supervision sur site

Des formations du personnel et des visites de supervision doivent être effectuées régulièrement afin de déterminer les performances du site en matière de test, de fournir aux testeurs une remise à niveau et d'identifier tout besoin au niveau du site qui ne serait pas pris en compte par les pratiques de reporting habituelles. Les programmes devraient élaborer de nouvelles listes de contrôle ou modifier les listes existantes afin de garantir l'utilisation d'un outil standardisé lors des visites de supervision dans l'ensemble du réseau, de sorte que les résultats puissent être comparés dans le temps et entre les sites de test. Sur les sites qui effectuent déjà d'autres tests de diagnostic de la tuberculose, l'utilisation du test LF-LAM peut être évaluée et les rapports peuvent être intégrés dans le calendrier existant des visites de supervision. Dans les nouveaux établissements de test, en particulier sur les sites cliniques qui prodiguent des soins, les pays peuvent avoir besoin de désigner et de former du personnel de supervision pour effectuer les visites sur site.

Tests de contrôle qualité

Les tests complets de contrôle qualité comprennent l'évaluation des résultats des tests de contrôle internes et externes.

Tests de contrôle qualité internes

Les contrôles qualité internes servent à démontrer qu'un test fonctionne correctement et peut produire un résultat valable. Chaque bandelette de test AlereLAM comporte une fenêtre de contrôle qualité interne et une barre de résultat (fig. 5) qui doivent être évaluées pour chaque test, comme décrit dans la section suivante et expliqué dans le chapitre [Lecture et interprétation](#) ainsi que dans l'[annexe 2](#).

Tests de contrôle qualité externes

Alors que les contrôles internes servent à vérifier la fonctionnalité du test, les contrôles externes mesurent en outre la précision et la fiabilité de la procédure en demandant au personnel d'évaluer un échantillon connu et d'obtenir un résultat acceptable. Bien qu'aucun produit ne soit actuellement défini pour servir d'échantillon de contrôle qualité externe pour AlereLAM, les pays peuvent utiliser à cette fin des échantillons d'urine connus comme étant TB négatifs et TB positifs avec des résultats bactériologiques confirmés qui ont été conservés dans les conditions recommandées (voir [Prélèvement et conservation des échantillons](#)).

Un contrôle qualité externe doit être effectué de manière centralisée à l'arrivée de chaque nouveau lot de kits de test AlereLAM, avant la distribution des bandelettes aux sites de test. Les tests sur les nouveaux lots permettent de s'assurer que les conditions de fabrication, d'expédition et de conservation, telles que la température et l'humidité, n'ont pas eu d'incidence négative sur la capacité du nouveau lot à produire un résultat précis. Les nouvelles bandelettes du test AlereLAM doivent être sélectionnées au hasard pour être testées en utilisant des échantillons de contrôle qualité externes positifs et négatifs. Les résultats doivent être comparés aux résultats du lot actuel ou précédent et doivent être consignés dans un journal des tests des nouveaux lots. Les nouveaux lots qui n'atteignent pas les résultats escomptés ne doivent pas être distribués ni utilisés pour tester des patients.

En plus des tests sur les nouveaux lots, un contrôle qualité externe doit être effectué chaque semaine sur chaque site de test avant que le premier échantillon soit analysé au cours de la semaine en question. En l'absence d'échantillons à tester avec AlereLAM au cours d'une semaine donnée, il n'est pas nécessaire de procéder à des tests de contrôle qualité. Tous les résultats des contrôles qualité doivent être consignés dans un journal des résultats AlereLAM.

Utiliser les procédures suivantes pour évaluer les résultats des échantillons de contrôles qualité internes et externes concernant le test AlereLAM.

Contrôle positif du test AlereLAM

- Étiqueter la bandelette de test comme étant le contrôle positif AlereLAM.
- Ajouter 60 µl de l'échantillon de contrôle positif AlereLAM sur la bandelette de test étiquetée.
- Lire le résultat après 25 minutes.
- S'assurer que la barre de contrôle qualité apparaît dans la fenêtre de contrôle qualité.
 - Si la barre est présente, le résultat du contrôle est acceptable. Si l'échantillon d'un patient a été testé, la présence ou l'absence de la barre du patient doit être observée dans la fenêtre du patient sur la bandelette de test, et le résultat doit être interprété et noté.
 - Si la barre n'est pas présente, l'analyse de l'échantillon doit être répétée en utilisant un nouveau test. Si la barre n'apparaît pas sur la seconde bandelette, contacter votre distributeur local ou appeler le support technique d'Alere (Abbott).

Contrôle négatif du test AlereLAM

- Étiqueter la bandelette de test comme étant le contrôle négatif AlereLAM.
- Ajouter 2 gouttes de solution saline ou d'eau distillée sur la bandelette de test étiquetée.
- Lire les résultats après 10 minutes.
- S'assurer que la barre de contrôle qualité n'apparaît pas dans la fenêtre de contrôle qualité.
 - Si la barre n'est pas présente, le résultat du contrôle est acceptable.
 - Si la barre est présente, le test doit être répété avec un nouvel échantillon de contrôle négatif. Si la barre apparaît sur le second test, contacter votre distributeur local ou appeler le support technique d'Alere (Abbott).

Tests d'aptitude

Les tests d'aptitude exigent des testeurs qu'ils traitent, testent et communiquent les résultats d'échantillons aveugles et bien caractérisés en vue de leur évaluation. Les tests d'aptitude évaluent la précision et les délais des processus de pré-diagnostic (c'est-à-dire la réception et la préparation des échantillons), de diagnostic (c'est-à-dire la fonctionnalité des tests et la compétence des testeurs) et de post-diagnostic (c'est-à-dire l'interprétation et la communication des résultats) et constituent donc un outil efficace pour le suivi et l'évaluation des réseaux de tests. Des programmes de tests d'aptitude pour les LF-LAM sont en cours d'élaboration. Toutefois, les pays doivent contrôler la disponibilité de ces programmes pour soutenir leur mise en œuvre rapide.

Suivi et évaluation des indicateurs de qualité

Comme pour tous les nouveaux tests de diagnostic, les pays doivent développer de nouvelles normes de qualité ou adapter les normes existantes et les indicateurs de performance correspondants pour le test AlereLAM. Les performances du test AlereLAM au niveau du site et du réseau doivent être régulièrement évaluées à l'aide de données collectées et communiquées régulièrement (c'est-à-dire les résultats rassemblés lors des visites de contrôle, les rapports trimestriels ou d'autres canaux de documentation existants). Les changements de performances inattendus ou les performances inférieures aux objectifs de qualité doivent faire l'objet d'une enquête rapide pour y remédier. Des exemples de normes de qualité et d'indicateurs de performance se trouvent dans le pack de formation GLI pour le renforcement du réseau de diagnostic (53).

INFORMATIONS RELATIVES À L'APPROVISIONNEMENT

Comme le test AlereLAM est un test rapide sur bandelettes, son acquisition est relativement simple par rapport à d'autres tests diagnostiques de la TB qui utilisent plusieurs réactifs et consommables dont la durée de vie et les exigences liées à la conservation varient. Toutefois, comme le test peut être utilisé dans l'établissement de soins, son déploiement à grande échelle dans un pays nécessite une gestion minutieuse de la chaîne d'approvisionnement afin d'éviter les ruptures de stock et de garantir que les tests sont utilisés avant leur date de péremption, en particulier dans les régions périphériques. Cette section fournit des informations sur les fournitures et accessoires nécessaires pour le test, ainsi que des conseils pour prévoir le volume des commandes.

Avant de passer commande, les pays intéressés par l'introduction du test AlereLAM doivent contacter le fabricant au sujet de leur intention de se procurer le test afin de s'assurer que les procédures réglementaires appropriées sont engagées. Il faut s'attendre à ce que le fabricant ait besoin de temps pour élaborer et soumettre la documentation et fournir toute information supplémentaire requise.

Informations concernant le produit

Informations de base concernant le produit :

- nom du produit – test Alere Determine™ TB LAM Ag ;
- fabricant - Abbott Laboratories (anciennement Alere Inc.) ;
- coût - 3,50 USD/bandelette-test (conditionnée en kits de 100 bandelettes-tests : 350 USD) ;
- référence Global Drug Facility (GDF) – 106642 (<http://stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>) ; pour passer une commande par l'intermédiaire de GDF, contact gdf@stoptb.org ;
- durée de conservation : 18 mois ;
- conditions de conservation : 2-30 °C.

Le [tableau 1](#) présente l'équipement nécessaire à la réalisation du test AlereLAM en plus de celui fourni dans le kit.

Tableau 1. Accessoires requis, mais non fournis dans le kit de test Alere Determine TB LAM Ag

Matériel nécessaire	Description du catalogue et référence du produit dans le Global Drug Facility	Unités par emballage	Coût dans le catalogue (2020)
Gobelets pour le prélèvement d'urine	Gobelets de prélèvement d'échantillons, 80 ml chacun Référence GDF : 106525	1 000	83,30 USD
Pipette capable de délivrer 60 µl	Pipette capable de délivrer 10 à 100 µl Référence GDF : 106055	1	226,94 USD
Embouts de pipette jetables	Embouts de pipette capables de délivrer 10 à 100 µl (1 000 embouts/paquet) Référence GDF : 106388	10 × 96	72,75 USD
Micropipette à double bulbe ^a	Pipettes Pasteur à double bulbe d'un volume de 60 µl pour le transfert exact de l'échantillon Des pipettes non graduées et non stériles peuvent être utilisées	Non disponible	Pas encore disponibles. Les prix seront publiés dans le catalogue.
Minuteur	Minuteur mécanique Référence GDF : 106570	1	1,11 USD

GDF : Global Drug Facility

^a Inclusion dans le catalogue GDF prévue. Pour remplacer une pipette et des embouts, et pour faciliter l'utilisation du test dans des régions périphériques, des micropipettes jetables à double bulbe peuvent être employées. Toutefois, la précision des pipettes à double bulbe doit être testée par rapport à une pipette calibrée avant leur utilisation à grande échelle.

Prévisions de commandes pour le déploiement du test AlereLAM

Les kits de test AlereLAM se conservent pendant 18 mois. Ainsi, la commande de fournitures pour un an permet de disposer d'une marge au cas où la mise en œuvre progresserait plus lentement que prévu. Le fractionnement d'une commande d'un an en deux livraisons permet de disposer d'une marge encore plus importante. En effet, la deuxième livraison prévue peut être reportée si nécessaire. (Les informations contenues dans cette section sont tirées de la note d'information technique du GDF disponible à l'adresse http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/GDF_Technical_Information_Note_DetermineTM_TB_LAM_Ag_test_180604-SPREADS.pdf).

Quel que soit l'algorithme utilisé, les cliniciens doivent être correctement formés pour éviter une sous-utilisation des tests et, par conséquent, leur expiration et leur gaspillage ou, à l'inverse, une utilisation excessive et un épuisement précoce des stocks.

Les étapes ci-dessous devraient permettre d'estimer le nombre de tests nécessaires pour un an, sur la base de l'adoption complète des présentes recommandations.

- Le nombre de tests commandés devrait être égal au nombre de personnes séropositives au VIH chez lesquelles la TB a été testée au cours de l'année précédente sur les sites de mise en œuvre (c'est-à-dire les patients qui présentaient des signes ou des symptômes, qui sont atteints d'une infection par le VIH à un stade avancé ou qui étaient gravement malades), sur la base d'un examen des registres. Si le taux de CD4 est systématiquement mesuré sur les sites, il faudra compter des patients supplémentaires sans signes ou symptômes de tuberculose mais qui devraient bénéficier du test LF-LAM sur la base des critères liés au taux de CD4 spécifiés dans les recommandations révisées pour les patients hospitalisés et ambulatoires. Le fait d'inclure ces patients peut justifier une augmentation d'environ 20 % du volume de la commande, étant donné que la plupart des patients ayant un faible taux de CD4 devraient présenter un signe ou un symptôme de TB au cours d'une année donnée.
- En l'absence de données issues des registres sur le nombre de personnes séropositives au VIH ayant subi un test de dépistage de la TB au cours de l'année précédente, le facteur 0,3 (30 %) peut être utilisé pour l'estimation par défaut de la proportion de personnes séropositives au VIH qui se soumettront à un test de dépistage de la tuberculose au cours d'une année donnée.³
- Pour les prévisions ultérieures, alors que le pays se dirige vers une mise en œuvre nationale des recommandations de 2019, le nombre enregistré de personnes vivant avec le VIH à l'échelle nationale qui ont été testées pour la TB au cours de l'année précédente devrait être considéré comme l'objectif à atteindre progressivement. Les données qui deviennent disponibles sur les taux de consommation réels des tests et la vitesse d'adoption des nouveaux sites doivent être utilisées pour affiner les prévisions et les plans de commande.

Tests de diagnostic rapide LF-LAM en cours de développement

En septembre 2018, la Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) a annoncé qu'un nouveau test urinaire avait été développé en collaboration avec Fujifilm (Tokyo, Japon). Le test, appelé Fujifilm SILVAMP TB-LAM ou simplement FujilAM, est un test de diagnostic rapide capable de détecter de faibles concentrations d'antigène LAM chez les personnes atteintes de TB et d'une infection par le VIH (54). En 2019, un appel à essais cliniques partenaires a été lancé pour l'évaluation prospective de ce test. Outre l'essai initial FIND, qui a défini la sensibilité et la spécificité du test à l'aide d'échantillons d'urine issus de biobanques, d'autres essais sont en cours pour évaluer la précision, les performances et la faisabilité du test dans des conditions programmatiques. Cependant, des études de recherche sont toujours en cours et le test n'est pas commercialisé. En outre, d'autres initiatives sont en cours au sein de la communauté mondiale de recherche et développement pour concevoir le meilleur test de diagnostic rapide TB LAM, idéalement un test qui dépassera l'utilisation restreinte actuelle et fournira un test rapide LF pour diagnostiquer la TB indépendamment du statut VIH, à tous les âges, et pour toutes les formes de TB active.

Pour l'instant, la mise en œuvre du test AlereLAM doit être fortement encouragée, car il est prouvé que l'utilisation de ce test améliore la prise en charge des personnes séropositives au VIH (c'est-à-dire celles qui sont atteintes d'une infection par le VIH à un stade avancé, qui présentent un faible taux de CD4 ou qui sont gravement malades) et augmente la détection de la TB dans cette population vulnérable lorsqu'il est utilisé en conjonction avec d'autres tests.

³ L'OMS propose un facteur par défaut de 0,3 pour estimer la proportion de toutes les personnes séropositives au VIH qui présenteraient des signes ou des symptômes de TB au cours d'une année donnée, en supposant que les patients sont soumis à un dépistage clinique en moyenne deux fois par an et que 15 % des patients dépistés présenteraient des signes ou des symptômes (55).

RÉFÉRENCES

1. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1>, accessed 26 October 2020).
2. Gupta, RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2015;29:1987–2002. doi:10.1097/QAD.0000000000000802.
3. WHO End TB Strategy. In: Tuberculosis (TB), World Health Organization [website]. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/, accessed 28 August 2020).
4. Trinh QM, Nguyen HL, Nguyen VN, Nguyen TVA, Sintchenko V, Marais B.J. Tuberculosis and HIV co-infection – focus on the Asia-Pacific region. *Int J Infect Dis*. 2015;32:170–8. doi:10.1016/j.ijid.2014.11.023.
5. Sabur NF, Esmail A, Brar MS, Dheda K. Diagnosing tuberculosis in hospitalized HIV-infected individuals who cannot produce sputum: is urine lipoarabinomannan testing the answer? *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):803. doi:10.1186/s12879-017-2914-7.
6. Eddabra R, Benhassou HA. Rapid molecular assays for detection of tuberculosis. *Pneumonia*. 2018;10:4. doi:10.1186/s41479-018-0049-2.
7. Walzl G, McNERNEY R, du Plessis N, Bates M, McHugh TD, Chegou NN, Zumla A. Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(7):e199–210. doi:10.1016/S1473-3099(18)30111-7.
8. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.25; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193633>, accessed 28 August 2020).
9. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.16; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112472>, accessed 28 August 2020).
10. Xpert MTB/RIF for people living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://www.who.int/tb/challenges/hiv/Xpert_TBHIV_Information_Note_final.pdf, accessed 28 August 2020).
11. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.11; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249154/9789241511186-eng.pdf?sequence=1>, accessed 28 August 2020).
12. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.04; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254792>, accessed 28 August 2020).
13. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for TB detection. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection>, accessed 28 August 2020).

14. Hanson C, Osberg M, Brown J, Durham G, Chin DP. [Finding the missing patients with tuberculosis: lessons learned from patient-pathway analyses in 5 countries.](#) *J Infect Dis.* 2017;216(Suppl. 7):S686–95. doi:10.1093/infdis/jix388.
15. Piatek AS, Van Cleeff M, Alexander H, Coggin WL, Rehr M, Van Kampen S, et al. GeneXpert for TB diagnosis: planned and purposeful implementation. *Glob Health Sci Pract.* 2013;1:18–23. doi:10.9745/GHSP-D-12-00004.
16. Creswell J, Codlin AJ, Andre E, Micek MA, Bedru A, Carter EJ, et al. Results from early programmatic implementation of Xpert MTB/RIF testing in nine countries. *BMC Infect Dis.* 2014;14:2. doi:10.1186/1471-2334-14-2.
17. Albert H, Nathavitharana RR, Isaacs C, Pai M, Denkinger CM, Boehme CC. [Development, roll-out and impact of Xpert MTB/RIF for tuberculosis: what lessons have we learnt and how can we do better?](#) *Eur Respir J.* 2016;48(2):516–25. doi:10.1183/13993003.00543-2016.
18. Muttamba W, Ssengooba W, Sekibira R, Kirenga B, Katamba A, Joloba M. Accuracy of different Xpert MTB/Rif implementation strategies in programmatic settings at the regional referral hospitals in Uganda: evidence for country wide roll-out. *PLOS ONE.* 2018;13(3):e0194741. doi:10.1371/journal.pone.0194741.
19. Hunter SW, Gaylord H, Brennan PJ. Structure and antigenicity of the phosphorylated lipopolysaccharide antigens from the leprosy and tubercle bacilli. *J Biol Chem.* 1986;261(26):12345–51.
20. Cho SN, Shin JS, Kim JD, Chong Y. Production of monoclonal antibodies to lipoarabinomannan-B and use in the detection of mycobacterial antigens in sputum. *Yonsei Med J.* 1990;31:333–8. doi:10.3349/ymj.1990.31.4.333.
21. Sada E, Aguilar D, Torres M, Herrera T. Detection of lipoarabinomannan as a diagnostic test for tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 1992;30:2415–8. doi:10.1128/JCM.30.9.2415-2418.1992.
22. Pereira Arias-Bouda LM, Nguyen LN, Ho LM, Kuijper S, Jansen HM, Kolk AHJ. Development of antigen detection assay for diagnosis of tuberculosis using sputum samples. *J Clin Microbiol.* 2000;38:2278–2283. doi:10.1128/JCM.38.6.2278-2283.2000.
23. Crawford AC, Laurentius LB, Mulvihill TS, Granger JH, Spencer JS, Chatterjee D, et al. 2016. Detection of the tuberculosis antigenic marker mannose-capped lipoarabinomannan in pretreated serum by surface-enhanced Raman scattering. *Analyst.* 142:186–96. doi:10.1039/C6AN02110G.
24. Peter J, Green C, Hoelscher M, Mwaba P, Zumla A, Dheda K. Urine for the diagnosis of tuberculosis: current approaches, clinical applicability, and new developments. *Curr Opin Pulmon Med.* 2010;16(3):262–70. doi:10.1097/MCP.0b013e328337f23a.
25. Sarkar P, Biswas D, Sindhvani G, Rawat J, Kotwal A, Kakati B. Application of lipoarabinomannan antigen in tuberculosis diagnostics: current evidence. *Postgrad Med J.* 2014;90:155–63. doi:10.1136/postgradmedj-2013-132053.
26. Shah M, Hanrahan C, Wang ZY, Dendukuri N, Lawn SD, Denkinger CM, et al. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV-positive adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD011420. doi:10.1002/14651858.cd011420.pub2.
27. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.25; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193633>, accessed 28 August 2020).
28. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/208825>, accessed 28 August 2020).

29. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: policy update 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.16; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329479>, accessed 18 September 2020).
30. Lawn SD. Point-of-care detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine for diagnosis of HIV-associated tuberculosis: a state of the art review. *BMC Infect Dis.* 2012;12:103. doi:10.1186/1471-2334-12-103.
31. Alere Determine™ TB LAM Ag [package insert]. In: Alere Determine™ TB LAM Ag, Product Documents. Scarborough (ME): Alere Scarborough; 2019 (<https://www.alere.com/en/home/product-details/determine-tb-lam.html>, accessed 21 September 2020.)
32. Lawn SD, Dheda K, Kerkhoff AD, Peter JG, Dorman S, Boehme CC, et al. [Determine TB-LAM lateral flow urine antigen assay for HIV-associated tuberculosis: recommendations on the design and reporting of clinical studies.](#) *BMC Infect Dis.* 2013;13:407. doi:10.1186/1471-2334-13-407.
33. Kroidl I, Clowes P, Reither K, Mtafya B, Ponce RG, Ntingiya NE, et al. Performance of urine lipoarabinomannan assays for paediatric tuberculosis in Tanzania. *Eur Respir J.* 2015;46(3):761–70. doi:10.1183/09031936.00003315.
34. Suwanpimolkul G, Kawkitinarong K, Manosuthi W, Sophonphan J, Gatechompol S, Ohata PJ, et al. Utility of urine lipoarabinomannan (LAM) in diagnosing tuberculosis and predicting mortality with and without HIV: prospective TB cohort from the Thailand Big City TB Research Network. *Int J Infect Dis.* 2017; 59:96–102. doi:10.1016/j.ijid.2017.04.017.
35. Gina P, Randall PJ, Muchinga TE, Pooran A, Meldau R, Peter JG, et al. Early morning urine collection to improve urinary lateral flow LAM assay sensitivity in hospitalised patients with HIV-TB co-infection. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):339. doi:10.1186/s12879-017-2313-0.
36. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en/>, accessed 28 August 2020).
37. Ndlovu Z, Burton R, Stewart R, Bygrave H, Roberts T, Fajardo E, et al. Framework for the implementation of advanced HIV disease diagnostics in sub-Saharan Africa: programmatic perspectives. *Lancet HIV.* 2020;7:e514–20. doi:10.1016/S2352-3018(20)30101-6.
38. Huerga H, Ferlazzo G, Bevilacqua P, Kirubi B, Ardizzoni E, Wanjala S, et al. Incremental yield of including Determine-TB LAM assay in diagnostic algorithms for hospitalized and ambulatory HIV-positive patients in Kenya. *PLOS ONE.* 2017;12(1):e0170976. doi:10.1371/journal.pone.0170976.
39. Peter JG, Zijenah LS, Chanda D. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1187–97. doi:10.1016/S0140-6736(15)01092-2.
40. Lawn SD, Kerkhoff AD, Burton R, Schutz C, Boulle A, Vogt M, et al. Diagnostic accuracy, incremental yield and prognostic value of Determine TB-LAM for routine diagnostic testing for tuberculosis in HIV-infected patients requiring acute hospital admission in South Africa: a prospective cohort. *BMC Med.* 2017;15(1):67. doi:10.1186/s12916-017-0822-8.
41. Shah M, Dowdy D, Joloba M, Ssengooba W, Manabe YC, Ellner J, et al. [Cost-effectiveness of novel algorithms for rapid diagnosis of tuberculosis in HIV-infected individuals in Uganda.](#) *AIDS.* 2013;27(18):2883–92. doi:10.1097/qad.000000000000008.

42. Orlando S, Triulzi I, Ciccacci F, Palla I, Palombi L, Marazzi MC, et al. Delayed diagnosis and treatment of tuberculosis in HIV+ patients in Mozambique: A cost-effectiveness analysis of screening protocols based on four symptom screening, smear microscopy, urine LAM test and Xpert MTB/RIF. PLOS ONE. 2018;13(7):e0200523. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200523>.
43. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332864>, accessed August 2020).
44. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. (WHO/HTM/TB/2013.2; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199>, accessed 28 August 2020).
45. Singhroy DN, MacLean E, Kohli M, Lessem E, Branigan D, England K, et al. Adoption and uptake of the lateral flow urine LAM test in countries with high tuberculosis and HIV/AIDS burden: current landscape and barriers. Gates Open Res. 2020;4:24. doi:10.12688/gatesopenres.13112.2.
46. Mathabire Rücker SC, Cossa L, Harrison RE, Mpunga J, Lobo S, Kisaka Kimupelenge P, et al. Feasibility of using Determine TB-LAM to diagnose tuberculosis in HIV-positive patients in programmatic conditions: a multisite study. Glob Health Action. 2019;12(1):1672366. doi:10.1080/16549716.2019.1672366.
47. August 2020 diagnostics catalog. Geneva: Stop TB Partnership, Global Drug Facility; 2020 (<http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>, accessed 23 October 2020).
48. First WHO model list of essential in vitro diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO Technical Report Series, No. 1017; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311567>, accessed 21 August 2020).
49. Almeida A. The LAM test: vital for diagnosing TB in people with advanced HIV. New York: Treatment Action Group; 2017 (<https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2017/09/LAM-Guide-V3-1.pdf>, accessed 21 August 2020).
50. Activists call on countries and donors to immediately scale up use of life-saving TB LAM test. Geneva: MSF Access Campaign; 2018 (<https://msfaccess.org/activists-call-countries-and-donors-immediately-scale-use-life-saving-tb-lam-test>, accessed August 2020).
51. Nathavitharana RR, Pai M. New strategies for inpatients with HIV and tuberculosis. Lancet. 2018;392:256–8. doi:10.1016/s0140-6736(18)31442-9.
52. Bulterys MA, Wagner B, Redard-Jacot M, Suresh A, Pollock NR, Moreau E, et al. Point-of-care urine LAM tests for tuberculosis diagnosis: a status update. J Clin Med. 2020;9(1):111. doi:10.3390/jcm9010111.
53. GLI training package: programme modules for network diagnostic strengthening. In: GLI, Stop TB Partnership [website]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2020 (http://www.stoptb.org/wg/gli/TrainingPackage_Programme.asp, accessed 21 August 2020).
54. Broger T, Sossen B, du Toit E, Kerkhoff AD, Schutz C, Reipold EI, et al. Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. Lancet Infect Dis. 2019;19:P852–61. doi:10.1016/S1473-3099(19)30001-5.
55. Framework of indicators and targets for laboratory strengthening under the End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.18; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250307>, accessed 21 August 2020).

ANNEXES

ANNEXE 1. RÉSUMÉ DES CHANGEMENTS DES DIRECTIVES, ENTRE 2015 ET 2019

Tableau A1.1. Changements dans les recommandations fondées sur des preuves concernant l'utilisation du dosage du lipoarabinomannane à flux latéral (LF-LAM)^a

<i>The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance (2015)^b</i>	<i>Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: policy update 2019^c</i>	Changements entre 2015 à 2019
<p>En milieu hospitalier, le test LF-LAM peut être utilisé pour faciliter le diagnostic de la TB chez les patients adultes séropositifs au VIH :</p> <ul style="list-style-type: none">• qui présentent des signes et symptômes de TB (pulmonaire, extrapulmonaire ou les deux) ; OU• chez ceux qui ont un taux de CD4 ≤ 100 cellules/mm³ ; OU• chez les patients séropositifs au VIH qui sont gravement malades, quel que soit leur taux de CD4 ou si leur taux de CD4 est inconnu.	<p>En milieu hospitalier, l'OMS recommande vivement l'utilisation du test LF-LAM pour faciliter le diagnostic de la tuberculose active chez tous les adultes, adolescents et enfants séropositifs :</p> <ul style="list-style-type: none">• qui présentent des signes et symptômes de TB (pulmonaire, extrapulmonaire ou les deux) ; OU• qui sont atteints d'une infection par le VIH à un stade avancé ou qui sont gravement malades ; OU• qui ont un taux de CD4 < 200 cellules/mm³, qu'il y ait ou non des signes et des symptômes de TB.	<p>Renforcement de la recommandation.</p> <p>Amélioration de la qualité des preuves.</p> <p>Élargissement du champ d'application de la recommandation pour inclure :</p> <ul style="list-style-type: none">• tous les patients hospitalisés symptomatiques ou gravement malades, quel que soit leur taux de CD4 ;• tous les patients hospitalisés atteints d'une infection par le VIH à un stade avancé ;• patients hospitalisés présentant des signes et des symptômes de TB et ayant un taux de CD4 < 200 cellules/mm³.
<p>L'utilisation du test LF-LAM s'applique également aux adultes séropositifs au VIH en consultation externe présentant des signes et des symptômes de TB (pulmonaire ou extrapulmonaire) qui :</p> <ul style="list-style-type: none">• ont un taux de CD4 ≤ 100 cellules/mm³ ; OU• sont gravement malades, quel que soit leur taux de CD4 ou si leur taux de CD4 est inconnu.	<p>En milieu ambulatoire, l'OMS suggère d'utiliser le test LF-LAM pour faciliter le diagnostic de la tuberculose active chez tous les adultes, adolescents et enfants séropositifs au VIH qui :</p> <ul style="list-style-type: none">• présentent des signes et symptômes de TB (pulmonaire ou extrapulmonaire, ou les deux) OU qui sont gravement malades ; OU• qui ont un taux de CD4 < 100 cellules/mm³, qu'il y ait ou non des signes et des symptômes de TB.	<p>Élargissement du champ d'application de la recommandation pour inclure :</p> <ul style="list-style-type: none">• tous les patients ambulatoires présentant des signes et symptômes de TB OU qui sont gravement malades ; ET• tous les patients ambulatoires qui ont un taux de CD4 < 100 cellules/mm³, qu'il y ait ou non des signes et des symptômes de TB.

À l'exception des éléments spécifiquement décrits ci-dessus pour les personnes séropositives au VIH (c'est-à-dire ayant un faible taux de CD4 ou gravement malades), le test LF-LAM ne doit pas être utilisé pour diagnostiquer la TB.

En milieu ambulatoire, l'OMS recommande l'utilisation du test LF-LAM pour faciliter le diagnostic de la TB active chez tous les adultes, adolescents et enfants séropositifs au VIH :

- sans évaluation des symptômes de TB ;
- qui ne présentent pas de symptômes de TB et dont le taux de CD4 est inconnu OU qui ne présentent pas de symptômes de TB et ont un taux de CD4 > 200 cellules/mm³ ; OU
- qui ne présentent pas de symptômes de tuberculose et dont le taux de CD4 est compris entre 100 et 200 cellules/mm³.

Les populations de patients sont mieux définies pour la recommandation négative contre l'utilisation du test LF-LAM.

Le test LF-LAM ne doit pas être utilisé comme test de dépistage de la TB.

Voir les recommandations précédentes concernant les patients hospitalisés et ambulatoires pour connaître les situations dans lesquelles il est suggéré d'utiliser le test LF-LAM chez les personnes séropositives au VIH, qu'elles présentent ou non des signes et symptômes de TB.

Voir les recommandations précédentes concernant les patients ambulatoires pour les situations dans lesquelles l'OMS recommande de **ne pas utiliser** le test LF-LAM.

Clarification de la recommandation pour l'utilisation du test LF-LAM chez les personnes séropositives au VIH avec et sans signes et symptômes de TB :

- le test LF-LAM est fortement recommandé aux patients séropositifs au VIH hospitalisés atteints d'une infection par le VIH à un stade avancé et aux personnes dont le taux de CD4 est inférieur à 200 cellules/mm³, qu'elles présentent ou non des symptômes de tuberculose ; ET
- le test LF-LAM est suggéré pour les patients séropositifs au VIH en ambulatoire dont le taux de CD4 est < 100 cellules/mm³, qu'il y ait ou non des signes et symptômes de TB.

La recommandation initiale s'applique également aux enfants séropositifs au VIH présentant des signes et symptômes de TB (pulmonaire ou extrapulmonaire) et repose sur la généralisation des données provenant des adultes, tout en reconnaissant que les données étaient limitées et que la faible spécificité du test LF-LAM chez les enfants suscitait des inquiétudes.

Les nouvelles recommandations s'appliquent également aux adolescents et aux enfants séropositifs au VIH et reposent sur la généralisation des données provenant des adultes, tout en reconnaissant que les données concernant ces groupes de population sont limitées.

^a Ce tableau résume les orientations contenues dans les publications de l'OMS pour 2015 et 2019. Des informations supplémentaires, telles que la force des recommandations, se trouvent dans le guide.

^b The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.25; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193633>).

^c Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: policy update 019. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.16; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329479>).

ANNEXE 2. PROCÉDURE OPÉRATIONNELLE STANDARD POUR LA RÉALISATION DU TEST ALERE DETERMINE TB LAM AG À FLUX LATÉRAL

Objet

L'objectif de cette procédure opérationnelle standard⁴ est de détailler les étapes permettant d'obtenir, d'interpréter et de documenter correctement des résultats valides pour le test Alere Determine™ TB LAM Ag (AlereLAM). AlereLAM est un test immunologique utilisé pour détecter l'antigène (Ag) du lipoarabinomannane (LAM) dans l'urine humaine afin de faciliter le diagnostic de la TB chez les personnes vivant avec le VIH.

Cadre

Cette procédure opérationnelle standard s'applique à tous les établissements qui utilisent le test AlereLAM pour faciliter le diagnostic de la TB chez les adultes séropositifs au VIH qui présentent des signes et symptômes de TB (pulmonaire ou extrapulmonaire) et qui ont un taux de CD4 < 100 cellules/mm³ ou qui sont gravement malades (stade 3 ou 4 de la maladie selon l'OMS).

Responsabilité et autorisation

Les personnes chargées d'effectuer ce test sont des techniciens de laboratoire et du personnel formé hors laboratoire (par exemple, des infirmiers, des personnes effectuant des tests de dépistage du VIH et des conseils).

Matériel

- Kit de test AlereLAM et carte d'échelle de référence
 - Bandelettes réactives à l'antigène AlereLAM
 - Échantillon témoin de TB positif AlereLAM (1 ml)
- Matériel nécessaire mais non fourni dans le kit
 - Minuteur
 - Gants
 - Pipette ou dispositif de pipetage capable de délivrer avec précision 60 µl d'urine (il peut s'agir d'une micropipette calibrée avec embout filtrant ou d'une pipette à double bulbe de 60 µl)
 - Embouts de filtre de pipette si une micropipette est utilisée
 - Conteneur pour l'élimination des objets tranchants
 - Stylo et marqueur permanent
 - Sacs d'élimination des déchets biologiques

Sécurité, santé et environnement

Traiter tous les échantillons d'urine comme potentiellement infectieux et suivre les précautions universelles de base. Porter des vêtements de protection (c'est-à-dire une blouse ou un tablier et des gants) lors de la manipulation des échantillons.

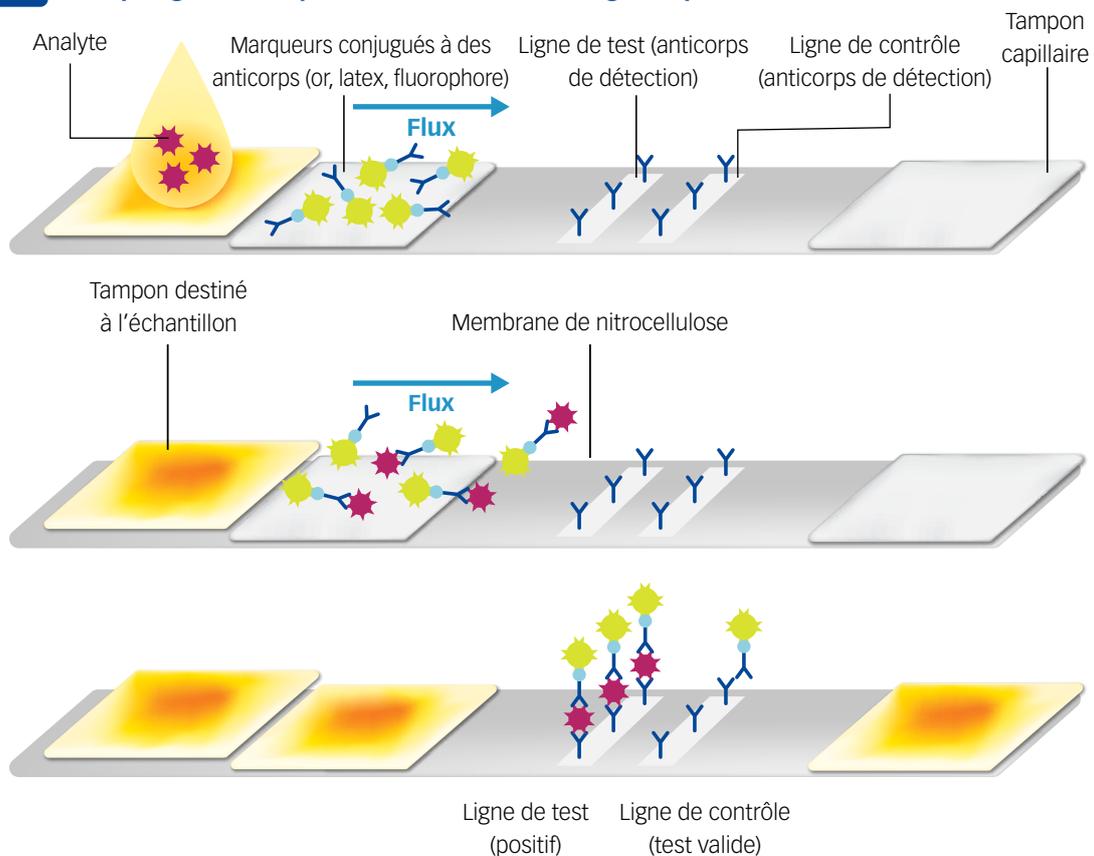
⁴ Cette procédure opérationnelle standard a été adaptée de celle de Médecins Sans Frontières.

Principes

Le test AlereLAM est un test immunochromatographique pour la détection qualitative de l'antigène LAM dans l'urine humaine. Le test AlereLAM utilise des anticorps hautement purifiés spécifiques à l'antigène polysaccharidique majeur de *Mycobacterium* : LAM. Ces anticorps sont utilisés à la fois pour la capture et pour le traceur de détection. Les anticorps de capture sont adsorbés dans la membrane de nitrocellulose de la bandelette de test. L'anticorps de détection est marqué par conjugaison à des particules d'or colloïdal (fig. A2.1).

Après l'ajout d'un échantillon d'urine sur la bandelette de test, les anticorps conjugués à l'or colloïdal se fixent à l'antigène LAM et sont libérés par l'échantillon de la bandelette de test. Ce complexe immunologique est ensuite capturé par des anticorps anti-LAM immobilisés sur la membrane de nitrocellulose et rendus visibles grâce au marquage à l'or colloïdal. Un résultat positif (une barre gris-violet) indique que l'antigène LAM est présent dans l'échantillon à une teneur supérieure ou égale à la limite de détection du test ; un résultat négatif (pas de barre gris-violet) indique qu'il n'est pas présent ou qu'il est présent en quantité inférieure à la limite de détection. Pour garantir la validité du test, une fenêtre de contrôle procédural est incorporée dans le dispositif de test

Fig. A2.1. Principes généraux* pour la détection de l'antigène lipoarabinomannane



* L'échantillon contenant l'analyte d'intérêt se déplace par capillarité à travers une membrane interne lorsqu'il est appliqué sur le test où il se liera d'abord pour capturer les anticorps qui ont une molécule rapporteur attachée. Le complexe analyte-anticorps continue alors à migrer jusqu'à atteindre un autre ensemble d'anticorps de détection fixé à la membrane qui lie les molécules complexées, les concentrant en un seul endroit (ligne de test) pour la détection. Les anticorps de capture non liés restants continuent à migrer et à se complexifier vers une deuxième série d'anticorps fixés à une ligne de contrôle qui valide le test.

Prélèvement et conservation des échantillons

Prélever l'urine de milieu de jet dans un récipient de prélèvement d'urine propre et standard. Les échantillons d'urine frais peuvent être utilisés dans les 8 heures s'ils sont conservés à température ambiante.

- (1) Les échantillons d'urine doivent être conservés entre 2 et 8 °C si le test est effectué dans les 3 jours suivant le prélèvement.
- (2) Si les tests ont lieu plus de 3 jours après le prélèvement, les échantillons doivent être congelés (-20 °C ou plus froid). Si l'urine est congelée ou réfrigérée, laisser l'échantillon revenir à température ambiante 1 heure avant l'utilisation. Les échantillons congelés peuvent contenir des agrégats.
- (3) Tous les échantillons décongelés doivent être centrifugés à 10 000 g pendant 5 minutes à température ambiante ; l'échantillon d'analyse de 60 µl doit être soigneusement prélevé dans le surnageant limpide. Éviter les cycles répétés de congélation-décongélation. Les échantillons qui ont été congelés et décongelés plus de trois fois ne peuvent pas être utilisés.

Conservation et préparation des réactifs

Les cartes de test AlereLAM doivent être conservées entre 2 et 30 °C jusqu'à leur utilisation. Les composants du kit sont stables jusqu'à la date d'expiration lorsqu'ils sont manipulés et conservés conformément aux instructions. Ne pas utiliser les composants du kit au-delà de la date d'expiration. Refermer immédiatement tous les tests non utilisés dans la pochette en aluminium contenant le dessiccateur en appuyant sur la fermeture de bout en bout pour le sceller. Ne pas utiliser de bandelettes qui ont été mouillées, et ne pas utiliser de bandelettes si l'emballage a été endommagé.

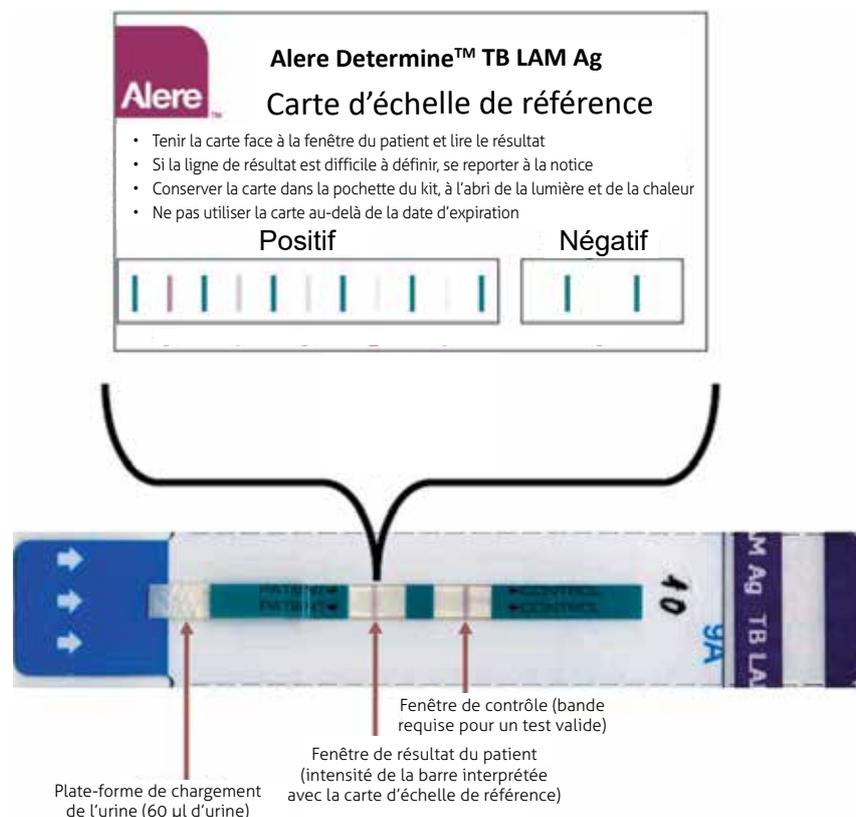
Procédure de test

- (1) Retirer le nombre souhaité de bandelettes de test de la carte de 10 tests en les pliant et en les déchirant au niveau de la perforation. Les bandelettes de test doivent être retirées en commençant par le côté droit de la carte de test afin de préserver le numéro de lot, qui apparaît sur le côté gauche de la carte.
- (2) Retirer le film protecteur de chaque bandelette de test. Étiqueter la bandelette avec un numéro d'identification unique du patient. L'utilisation du test doit commencer dans les 2 heures suivant le retrait du film protecteur de la bandelette.
- (3) Ajouter 60 µl de l'échantillon (ou 2 gouttes d'urine) sur la bandelette de test (fig. A2.1 ; le tampon blanc comportant une flèche).
- (4) Attendre au minimum 25 minutes et au maximum 35 minutes, puis lire le résultat. Évaluer la bandelette dans des conditions d'éclairage intérieur standard ou à l'ombre. Ne pas évaluer la bandelette à la lumière directe du soleil. Les résultats sont stables jusqu'à 35 minutes après l'application de l'échantillon. Ne pas lire la bandelette après 35 minutes.

Interprétation des résultats

Pour faciliter la lecture et l'interprétation des résultats, utiliser la carte d'échelle de référence fournie dans le kit en la tenant le long de la fenêtre du patient (fig. A2.2).

Fig. A2.2. Utilisation de la carte d'échelle de référence pour déterminer l'intensité de la barre et la validité du test Alere Determine TB LAM Ag



Source : reproduit avec l'autorisation de l'éditeur de Eur Respir J. 2012;40;1211–20. doi:10.1183/09031936.00201711.

Résultat positif à l'antigène LAM (affichant deux barres, la barre de contrôle et la barre de résultat du patient)

Si un test est positif, des barres gris-violet apparaissent dans la fenêtre de contrôle qualité et dans la fenêtre du patient de la bandelette. Noter que le résultat du test est positif même si la barre de résultat du patient semble plus claire ou plus foncée que la barre de contrôle.

Remarque : la carte de référence doit être utilisée pour identifier correctement l'intensité des barres apparaissant dans la fenêtre de résultat du patient. Les barres qui sont plus claires que les barres de la case positive de la carte de référence doivent être considérées comme des résultats négatifs ou indéterminés. Seules les barres qui sont aussi foncées ou plus foncées que la première barre dans la case positive de la carte de référence doivent être considérées comme positives.

Résultat négatif (une seule barre visible)

Le résultat est négatif si une barre gris-violet apparaît uniquement dans la fenêtre de contrôle qualité de la bandelette et qu'aucune barre ou seulement une barre d'intensité « grade 1 » apparaît dans la fenêtre de résultat du patient.

Résultat invalide (pas de barre)

Le test est invalide en l'absence de barre violet-gris dans la fenêtre de contrôle qualité de la bandelette, même si une barre apparaît dans la fenêtre de résultat du patient. Dans ce cas, le test doit être répété. Si le problème persiste, contacter votre distributeur local ou appeler le support technique d'Alere.

Résultat indéterminé

Le résultat est indéterminé si une barre gris-violet apparaît dans la fenêtre de contrôle de la bandelette avec une barre peu lisible ou incomplète dans la fenêtre du patient. Pour garantir une meilleure décision clinique, le test doit être répété. Il est également possible de prélever un nouvel échantillon d'urine du patient un autre jour et de tester cet échantillon. Il est recommandé de prélever l'urine tôt le matin.

Tests de contrôle qualité

Effectuer des tests de contrôle qualité pour AlereLAM chaque semaine, avant que le premier échantillon soit analysé pendant une semaine donnée. Si aucun échantillon ne doit être testé à l'aide du test AlereLAM, il n'est pas nécessaire de procéder à des tests de contrôle qualité pendant cette semaine. Enregistrer les résultats des tests de contrôle qualité dans le journal des résultats du test TB LAM.

La procédure suivante doit être utilisée pour évaluer les contrôles de qualité du test AlereLAM.

Pour le contrôle positif AlereLAM :

- (1) d'abord, étiqueter la bandelette de test comme étant le contrôle positif TB LAM ;
- (2) ajouter 1 goutte du contrôle positif TB LAM Ag à la bandelette de test étiquetée ;
- (3) lire les résultats après 25 minutes.

Pour le contrôle négatif du test AlereLAM :

- (1) d'abord, étiqueter la bandelette de test comme étant le contrôle négatif TB LAM ;
- (2) ajouter 2 gouttes de solution saline ou d'eau distillée ;
- (3) lire les résultats après 10 minutes.

De plus amples informations sont disponibles sur la notice d'Alere Determine LAM Ag, disponible à l'adresse suivante <https://www.alere.com/en/home/product-details/determine-tb-lam.html>.

