

# DES TESTS DE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DE L'INFECTION À VIH DESTINÉS À AMÉLIORER L'ACCÈS À LA MESURE DE LA CHARGE VIRALE ET AU DIAGNOSTIC DU VIH CHEZ LE NOURRISSON

JULLET 2019

TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE DU VIH



Des tests de diagnostic moléculaire de l'infection à VIH destinés à améliorer l'accès à la mesure de la charge virale et au diagnostic du VIH chez le nourrisson [HIV molecular diagnostics toolkit to improve access to viral load testing and infant diagnosis]

ISBN 978-92-4-000411-5 (version électronique)

ISBN 978-92-4-000412-2 (version imprimée)

#### © Organisation mondiale de la Santé 2020

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

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

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle.

**Citation suggérée.** Des tests de diagnostic moléculaire de l'infection à VIH destinés à améliorer l'accès à la mesure de la charge virale et au diagnostic du VIH chez le nourrisson [HIV molecular diagnostics toolkit to improve access to viral load testing and infant diagnosis]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Catalogage à la source.** Disponible à l'adresse <http://apps.who.int/iris>.

**Ventes, droits et licences.** Pour acheter les publications de l'OMS, voir <http://apps.who.int/bookorders>. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir <http://www.who.int/about/licensing>.

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

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

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

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

Photo couverture : © OMS

Mise-en-page : L'IV Com Sàrl

Imprimé en Suisse

# **DES TESTS DE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DE L'INFECTION À VIH DESTINÉS À AMÉLIORER L'ACCÈS À LA MESURE DE LA CHARGE VIRALE ET AU DIAGNOSTIC DU VIH CHEZ LE NOURRISSON**

BOÎTE À OUTILS – JUILLET 2019

# TABLE DES MATIÈRES

<b>Remerciements</b> .....	3
<b>1. Introduction : tests de diagnostic moléculaire pour la mesure de la charge virale du VIH et pour le diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson</b> .....	4
<b>2. Utilisation du résultat de l'examen de mesure de la charge virale pour aider à la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral</b> .....	7
<b>3. Estimation du périmètre optimal couvert et de l'accès aux services de mesure de la charge virale en utilisant des échantillons de plasma traditionnels</b> .....	10
<b>4. Stabilité de l'échantillon utilisé pour la mesure de la charge virale du VIH</b> .....	12
<b>5. Informations techniques : tests d'amplification des acides nucléiques</b> .....	14
<b>6. Types d'échantillons alternatifs et autres techniques d'amplification des acides nucléiques à considérer lorsque le plasma sous forme liquide ne peut pas être utilisé à grande échelle pour la mesure de la charge virale en raison de contraintes liées aux infrastructures, au transport ou autres</b> .....	18
6.1. Types d'échantillons alternatifs et autres techniques d'amplification des acides nucléiques : réalisation de la mesure de la charge virale du VIH à partir de gouttes de sang séché.....	18
6.2. Types d'échantillons alternatifs et autres techniques d'amplification des acides nucléiques : réalisation de la mesure de la charge virale du VIH à partir de gouttes de plasma séché.....	20
6.3. Types d'échantillons alternatifs et autres techniques d'amplification des acides nucléiques : réalisation de la mesure de la charge virale du VIH en utilisant des tubes de préparation du plasma.....	21
6.4. Types d'échantillons alternatifs et autres techniques d'amplification des acides nucléiques : outils à utiliser sur le lieu de soins ou à proximité pour la mesure de la charge virale du VIH .....	33
<b>7. Interventions opérationnelles et éléments à considérer pour la mise à échelle de l'examen de mesure de la charge virale et du diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson</b> .....	25
7.1. Options de transport des échantillons destinés à réaliser des tests de diagnostic reposant sur l'amplification des acides nucléiques .....	25
7.2. Packs de prélèvement des échantillons pour la réalisation des tests de diagnostic chez le nourrisson et des examens de mesure de la charge virale .....	30
7.3. Interventions opérationnelles : utilisation de la technique de mesure de la charge virale pour le diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson .....	33
7.4. Nouveaux outils de diagnostic précoce du VIH chez le nourrisson à utiliser sur le lieu de soins .....	34
7.5. Interventions opérationnelles : considérations actualisées concernant l'élaboration d'un paquet complet d'activités de gestion de la qualité pour les tests réalisés sur le lieu de soins dans le cadre des programmes de santé nationaux.....	36
<b>8. Conclusions</b> .....	38
<b>Références</b> .....	39
<b>Annexe 1. Algorithme de diagnostic du vih chez le nourrisson</b> .....	44

## REMERCIEMENTS

Différents intervenants clés ont largement contribué à cette publication et à toutes les étapes de son élaboration, notamment les personnes suivantes :

- Robert Luo, Kameko Nichols et Neil Parkin ;
- Charles Kiyaga et Anafi Mataka (African Society for Laboratory Medicine) ;
- Paolo Maggiore, Maria Roseoil Rioja et Jilian Sacks (Clinton Health Access Initiative) ;
- Jennifer Cohn (Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation) ;
- Dianna Edgil, Matthew Wattleworth et Jason Williams (United States Agency for International Development) ;
- Fatim Cham Jallow et Fausta Mosha (Bureau régional de l’OMS pour l’Afrique) ;
- Mercedes Perez et Ute Ströher (Programme Médicaments essentiels et produits de santé de l’OMS).

Un appui spécifique a été apporté lors de l’élaboration de certaines parties du document :

- Clinton Health Access Initiative et United States Agency for International Development (section 3) ;
- Robert Luo (section 5 et sous-section 6.1) ;
- Kameko Nichols (sous-section 7.1) ;
- Clinton Health Access Initiative (sous-section 7.2).



# 1. INTRODUCTION : TESTS DE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE POUR LA MESURE DE LA CHARGE VIRALE DU VIH ET POUR LE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION À VIH CHEZ LE NOURRISSON

## Suivi de l'échec thérapeutique

Il est important que chaque personne sous traitement antirétroviral bénéficie d'un suivi afin de garantir la réussite du traitement, d'identifier les problèmes d'observance et de déterminer s'il est nécessaire de changer de régime thérapeutique en cas d'échec. En 2013, l'OMS a recommandé que la mesure de la charge virale soit l'approche de suivi privilégiée pour le diagnostic et la confirmation de l'échec d'un traitement antirétroviral (1). Par rapport au suivi clinique ou immunologique, la mesure de la charge virale fournit une indication précoce et plus précise de l'échec thérapeutique. Lorsqu'elle est associée à un conseil approfondi et détaillé sur l'observance du traitement, la mesure de la charge virale peut aider à faire la distinction entre une résistance aux antirétroviraux et la non-observance du traitement. De plus, la charge virale peut servir de mesure indirecte du risque de transmission et de l'efficacité des interventions de prévention, tant au niveau individuel qu'au niveau de la population.

Dans les lignes directrices actualisées de l'OMS de 2016, il est recommandé d'effectuer un suivi systématique de la charge virale 6 mois et 12 mois après l'initiation du traitement antirétroviral, puis tous les 12 mois si l'état de la personne est stable sous traitement antirétroviral (2). Si l'examen de mesure de la charge virale en routine n'est pas disponible, la recherche d'un échec thérapeutique doit se faire à l'aide d'une numération des CD4 et d'un suivi clinique. Des échantillons de gouttes de sang séché (sang total veineux ou capillaire) peuvent aussi être utilisés pour mesurer la charge virale du VIH. Un seuil de 1000 copies/ml doit alors être utilisé pour déterminer la présence d'un échec thérapeutique lorsqu'on utilise des échantillons de sang séchés, c'est-à-dire le même que celui défini pour les tests réalisés sur du plasma.

Un échec thérapeutique est défini par une charge virale détectable supérieure à 1000 copies/ml de manière persistante (2), c'est-à-dire lors de deux mesures consécutives effectuées à trois mois d'intervalle, avec un soutien à l'observance du traitement entre les deux mesures, six mois au moins après le démarrage d'un nouveau schéma thérapeutique antirétroviral (Encadré 1).

En outre, la connaissance de la charge virale peut aider à mettre en œuvre des stratégies de prestation de services différenciés chez les personnes vivant avec le VIH, y compris chez celles stables sous traitement antirétroviral (2). Par définition, une personne est considérée comme stable sous traitement antirétroviral si elle reçoit ce traitement depuis au moins un an, ne présente pas d'effets indésirables nécessitant un suivi régulier, ne présente pas de maladies en cours et n'est pas enceinte, n'allait pas, a une bonne compréhension de l'observance du traitement à vie, et si les tests ont fait la preuve du succès du traitement (deux mesures consécutives de la charge virale en dessous de 1000 copies/ml). L'ensemble des soins destinés à la prise en charge des personnes stables peut comprendre les éléments suivants : visites au centre de santé et retraits des médicaments espacés, dispensation des soins au niveau de la communauté et arrêt du suivi du nombre de CD4

### Encadré 1. Évaluation pour rechercher une forme avancée de l'infection à VIH

La numération des lymphocytes T CD4 étant le meilleur indicateur de la progression de l'infection et du risque immédiat de décès, cette méthode doit être utilisée pour identifier les personnes qui présentent un stade avancé de l'infection à VIH. Une numération des CD4 doit être réalisée au début du traitement chez toutes les personnes commençant ou recommençant une prise en charge, puis en fonction des indications cliniques chez les personnes qui ne sont pas stables sur le plan clinique ou qui présentent des symptômes d'un stade avancé de l'infection à VIH e (2,3). En outre, il est fortement recommandé que les personnes présentant un stade avancé de l'infection à VIH (nombre de CD4 inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> ou un stade 3 ou 4 de l'OMS) reçoivent un paquet de soins (4).

en cas de possibilité de mesure de la charge virale.

Dans les lignes directrices de nombreux pays, il est maintenant recommandé d'utiliser la mesure de la charge virale pour le suivi du traitement, et d'élargir l'accès à cet examen (Figure 1).

La proportion des examens de mesure de la charge virale effectués chaque année a augmenté considérablement depuis 2013 (Figure 2) (5). Environ 15 millions d'examen de mesure de la charge virale ont été effectués en 2017, et les projections suggèrent que près de 29 millions de ces examens pourraient être effectués en 2022. Malgré cette augmentation des volumes, la couverture totale de la demande de tests de mesure de la charge virale est restée inférieure à 60 % en 2017.

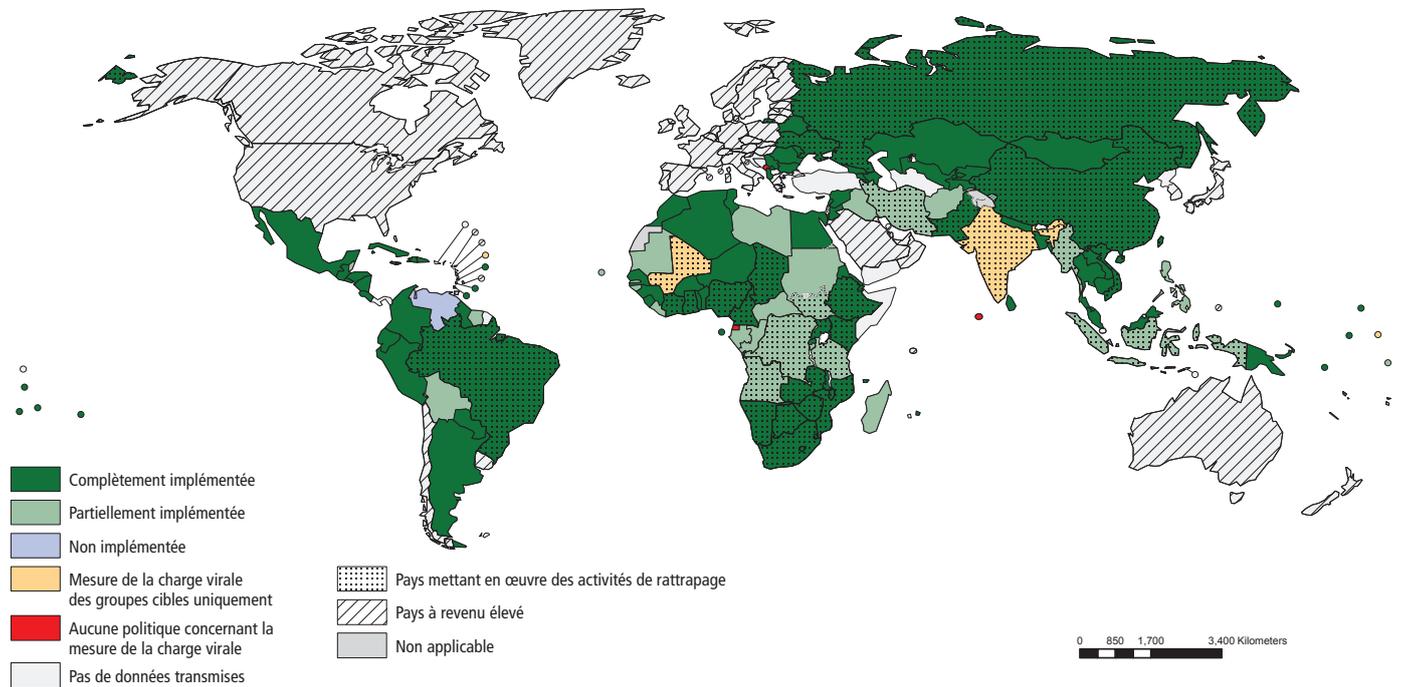
Du fait de l'importance et de l'accroissement des volumes des examens de mesure de la charge virale à réaliser, les coûts à allouer à ces tests dans les budgets nationaux vont donc augmenter de manière considérable. Fort heureusement, plusieurs engagements en matière de prix ont été négociés récemment afin de faciliter l'expansion de leur utilisation et de les rendre plus accessibles (6-8).

L'expansion de l'offre de service de mesure de la charge virale et des tests de diagnostic chez le nourrisson est facilitée par l'existence de nombreuses plateformes de biologie moléculaire permettant leur utilisation dans des laboratoires ainsi qu'à proximité du lieu de soins. Par ailleurs, plusieurs autres types de plateformes de biologie moléculaire sont en cours de mise au point (9,10).

### Diagnostic chez le nourrisson

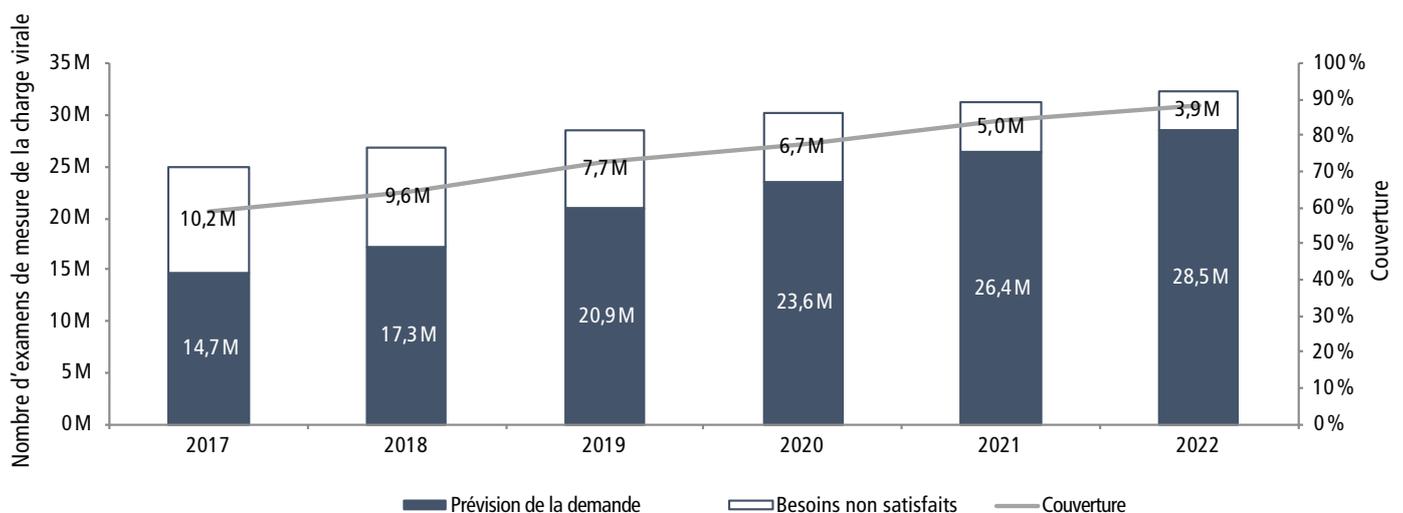
La réalisation d'un diagnostic chez le nourrisson consiste à effectuer des tests pendant toute la période durant laquelle il est exposé au VIH. En fonction de son âge, il peut s'agir soit de tests d'amplification des acides nucléiques, soit de tests sérologiques. Plus précisément, la réalisation d'un diagnostic précoce chez le nourrisson fait référence

**Figure 1. Politique nationale sur l'examen de mesure de la charge virale en routine pour le suivi du traitement antirétroviral et niveau de mise en oeuvre pour pour les adultes et les adolescents dans les pays à revenu faible ou moyen (situation en juillet 2019)**



Source : Rapport sur le suivi mondial de la lutte contre le sida (ONUSIDA/OMS/UNICEF) et WHO HIV Country Intelligence Tool, 2019.

**Figure 2. Estimations du nombre d'examen de mesure de la charge virale prévus dans les pays à revenu faible ou moyen à l'échelle mondiale**



Source: 2018 CHAI HIV Market Report.

à la réalisation chez ce dernier d'un test d'amplification des acides nucléiques dans les deux mois suivant sa naissance. L'algorithme de réalisation d'un diagnostic chez le nourrisson se trouve à l'annexe 1.

La couverture de la réalisation d'un diagnostic précoce chez le nourrisson (tests effectués dans les deux mois suivant sa naissance) n'a pas progressé au cours des dernières années, avec environ 51 % des nourrissons exposés au VIH ayant bénéficié d'un test d'amplification des acides nucléiques au cours de leurs deux premiers mois de vie en 2018 (11). Les données permettant de calculer les proportions de nourrissons exposés au VIH ayant bénéficié d'un test à neuf mois ou à la fin de la période d'exposition ont été difficiles à obtenir.

Les prévisions actuelles concernant la réalisation de tests d'amplification des acides nucléiques suggèrent une croissance modérée et des volumes qui se maintiennent jusqu'en 2022 (Figure 3) (5). AEn 2017, environ 1,4 million de tests d'amplification des acides nucléiques ont été réalisés pour le diagnostic du VIH chez les nourrissons, et les prévisions montrent que le nombre de tests à réaliser dépassera les 2 millions en 2022.

Depuis 2010, plusieurs recommandations clés ont été formulées afin de favoriser l'accès au diagnostic chez le nourrisson ainsi que son expansion (2,12).

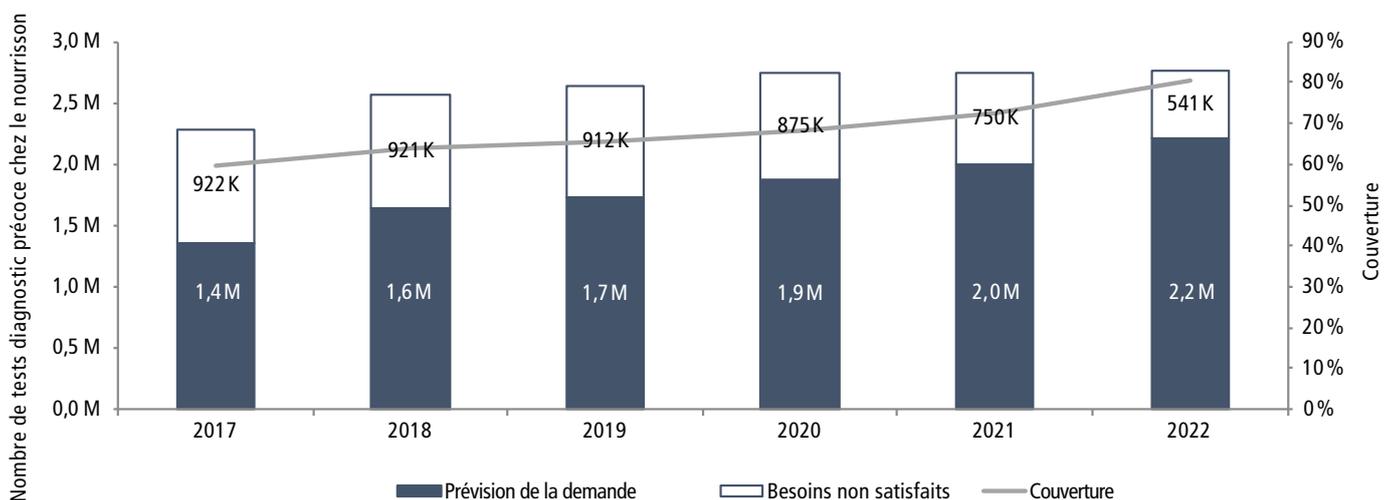
- Un intervalle indéterminé doit être utilisé afin d'améliorer la précision de tous les tests d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic chez le nourrisson (recommandation forte, données probantes de qualité moyenne).
- Chez un nourrisson dont le résultat du test d'amplification des acides nucléiques initial est positif, il est fortement recommandé d'initier immédiatement un traitement antirétroviral et, dans le même temps, de prélever un deuxième échantillon pour confirmer le test positif initial (recommandation forte, données probantes de faible qualité).

- Chez un enfant (âgé de 18 mois ou plus) chez qui une infection à VIH ou une exposition au VIH est suspectée, il est fortement recommandé de réaliser un test sérologique de dépistage du VIH en suivant l'algorithme de diagnostic standard utilisé chez l'adulte afin de déterminer le diagnostic final (recommandation forte, données probantes de bonne qualité).
- Dans les contextes où l'épidémie est généralisée, les nourrissons et les enfants dont le statut vis-à-vis de l'infection à VIH est inconnu et qui sont hospitalisés, ou qui sont admis dans un service de prise en charge de la malnutrition ou de la tuberculose, doivent être testés pour l'infection à VIH en routine (recommandation forte, données probantes de faible qualité).
- Dans les contextes d'épidémie généralisée, un test de diagnostic de l'infection à VIH doit être proposé aux nourrissons et aux enfants dont le statut de l'infection vis-à-vis du VIH est inconnu et qui sont reçus dans un service de consultation externe ou dans un centre de vaccination (recommandation soumise à conditions, données probantes de faible qualité).
- Les plateformes d'amplification d'acides nucléiques mises au point et validées pour être utilisées sur le lieu de soin ou à proximité peuvent être utilisées pour le dépistage du VIH chez le nourrisson (recommandation conditionnelle, données probantes de faible qualité).

L'ajout du test d'amplification des acides nucléiques à la naissance aux approches de diagnostic existantes pour le nourrisson peut être envisagé afin d'être en mesure de détecter une infection à VIH chez les nourrissons exposés au VIH (recommandation conditionnelle, données probantes de faible qualité).

- Il est conseillé d'envisager de remplacer les tests sérologiques réalisés à l'âge de neuf mois par des tests d'amplification des acides nucléiques.

**Figure 3. Estimations des prévisions du nombre de tests de diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson à réaliser dans les pays à revenu faible ou moyen à l'échelle mondiale**



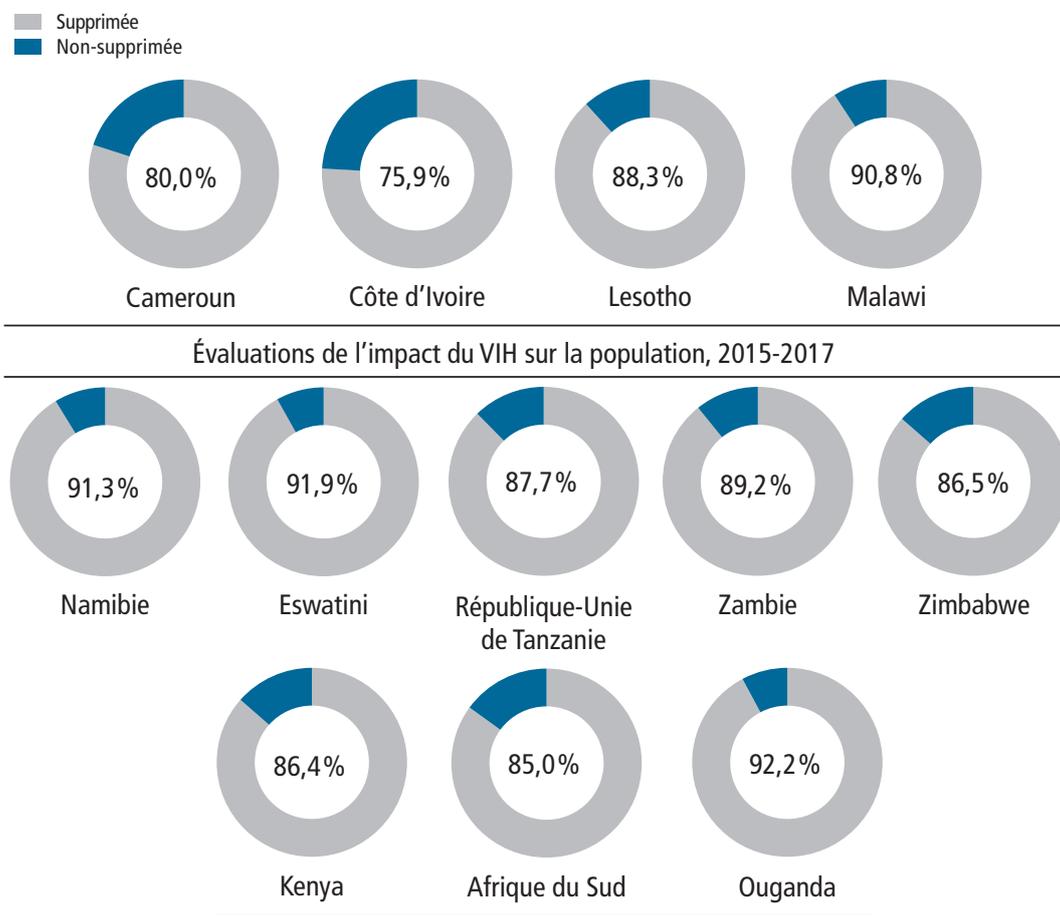
## 2. UTILISATION DU RESULTAT DE L'EXAMEN DE MESURE DE LA CHARGE VIRALE POUR AIDER A LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH SOUS TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

Dans les lignes directrices unifiées de l'OMS de 2016 sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH (2) il est fortement recommandé d'utiliser en routine l'examen de mesure de la charge virale comme outil privilégié pour le suivi du traitement antirétroviral. L'OMS recommande de réaliser une mesure de la charge virale six mois après l'initiation du traitement antirétroviral, puis 12 mois plus tard, puis chaque année, pour permettre une détection précoce des échecs thérapeutiques, prévenir la survenue d'une résistance aux antirétroviraux, identifier les personnes ayant une charge virale élevée et qui ont une mauvaise adhérence et éviter les changements inappropriés de schéma thérapeutique (2). En 2014, l'ONUSIDA a lancé les cibles de traitement 90-90-90 à atteindre d'ici 2020, visant à contribuer à ce que l'épidémie du sida ne constitue plus une menace pour la santé publique. La cible du troisième « 90 » consiste à assurer qu'une suppression de la charge virale soit obtenue chez 90 % des personnes sous traitement antirétroviral (13).

Le traitement antirétroviral et l'observance de ce traitement permettent d'obtenir des avantages cliniques remarquables et durables, même chez les personnes classées aux stades avancés de l'infection à VIH. Les données provenant des tableaux de bord nationaux de la charge virale et des résultats de l'évaluation de l'impact de l'infection à VIH sur la population (14) suggèrent que les taux de suppression de la charge virale chez les personnes vivant avec le VIH et sous traitement antirétroviral oscillent généralement entre 85 % et 92 % (Figure 4).

Une bonne connaissance des taux de suppression de la charge virale au niveau de la population est importante pour identifier les points chauds potentiellement où le risque de transmission est plus élevé, obtenir des informations sur les cibles nationales et cibler les actions destinées à améliorer la qualité des programmes. Mais une bonne connaissance de l'existence ou non d'une suppression de la charge virale est peut-être encore plus importante au niveau individuel pour améliorer les soins

Figure 4. Taux de suppression de la charge virale dans quelques pays



Tableaux de bord nationaux de la charge virale : 2017

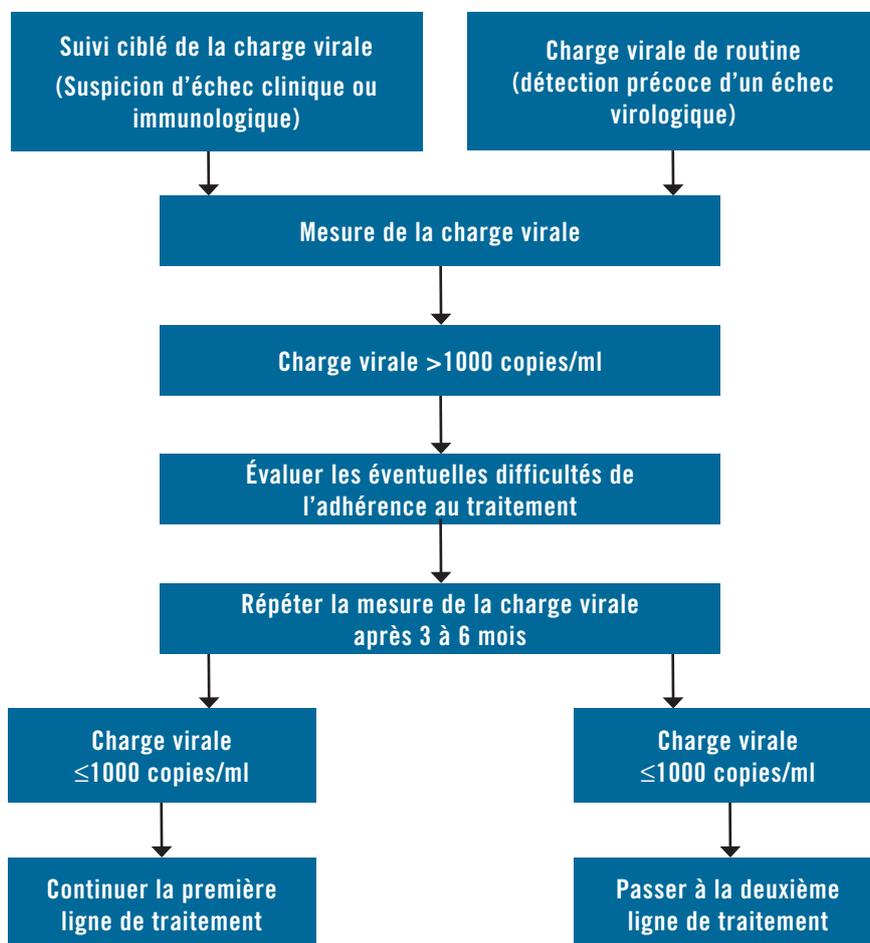
et le soutien fournis aux personnes vivant avec le VIH. Les personnes stables sur le plan clinique et chez qui la charge virale est indétectable peuvent bénéficier d'options de prestation de services différenciés avec des visites moins fréquentes dans les services de consultations et une prescription des médicaments tous les trois ou six mois. En outre, les tests de mesure de la charge virale sont essentiels pour garantir que les personnes qui présentent une charge virale détectable supérieure à 1000 copies/ml bénéficient d'un conseil renforcé sur l'observance et d'un suivi plus étroit afin de déterminer si elles doivent passer à un traitement de deuxième intention (Figure 5). L'algorithme de suivi du traitement est destiné à aider les cliniciens et les patients à déterminer si une charge virale élevée ou une suspicion d'échec thérapeutique est due à une résistance aux antirétroviraux ou à une mauvaise adhérence. Lorsque le problème est simplement lié à une mauvaise adhérence, il est préférable d'éviter que les personnes vivant avec le VIH passent, ou que les programmes fassent passer leurs patients inutilement, à un traitement de deuxième intention plus coûteux et moins bien toléré, notamment parce que les problèmes d'adhérence ne s'amélioreront pas nécessairement lors du passage à un traitement de deuxième intention. Toutefois, la poursuite du même traitement lorsque le patient est en échec thérapeutique alors que la cause fondamentale de cet échec est la présence d'une résistance aux antirétroviraux peut entraîner la survenue d'autres résistances et une détérioration supplémentaire du système immunitaire, et peut éventuellement avoir des conséquences cliniques.

## Les résultats de mesure de la charge virale sont-ils utilisés pour prendre des décisions cliniques ?

Le recours aux tests de mesure de la charge virale s'est considérablement étendu ces dernières années, le nombre de tests effectués étant passé de 7 millions en 2013 à 15 millions en 2017. Cependant, la réalisation de la mesure de la charge virale ne doit pas être le principal élément pris en considération par les programmes de mise à échelle de la charge virale. Les programmes peuvent également se concentrer sur la manière dont les résultats de ces tests sont utilisés pour apporter des informations utiles dans la prise de décisions cliniques.

Médecins Sans Frontières a effectué une analyse approfondie de l'exécution des étapes clés de l'algorithme de suivi du traitement par la mesure de la charge virale dans six pays et 149 sites cliniques recevant un soutien de leurs programmes (15). Parmi les personnes ayant une charge virale initiale élevée (18 % en moyenne), 68 % en moyenne ont bénéficié d'au moins une séance renforcée de conseil sur l'adhérence. Une deuxième charge virale pour le suivi de l'échec virologique a été réalisée chez 52 % d'entre elles, 34 % ont obtenu une nouvelle suppression de leur charge virale (<1000 copies/ml) et un changement pour un traitement de deuxième ligne a été opéré chez 33 % des personnes remplissant les critères.

Figure 5. Algorithme de l'OMS de suivi de l'échec thérapeutique



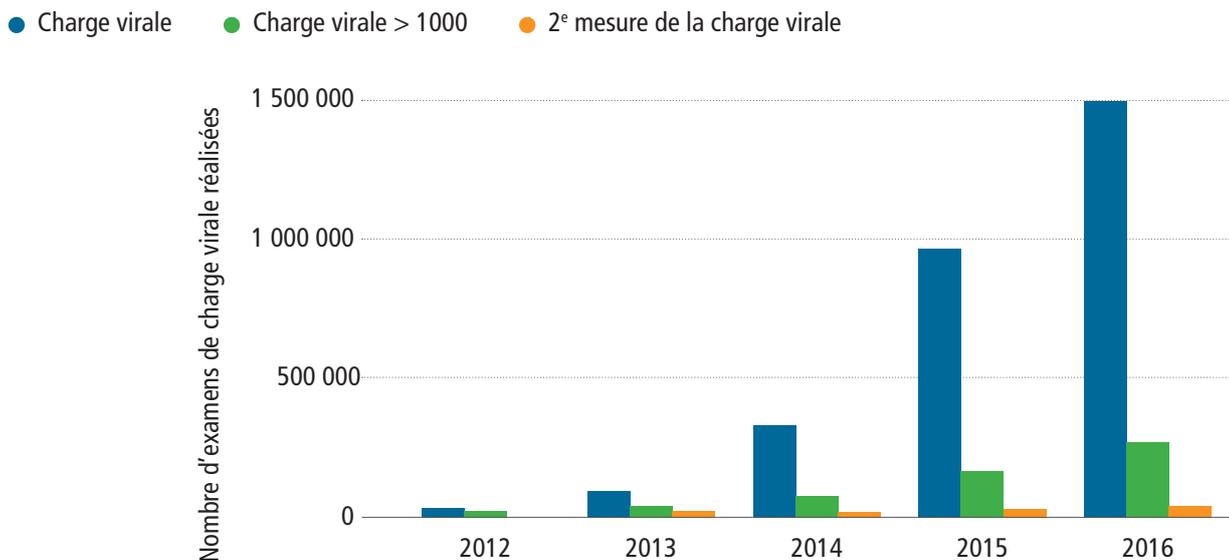
Ces résultats sont corroborés par une analyse préliminaire des données publiques disponibles sur les tableaux de bord nationaux de trois pays d'Afrique de l'Est (16). Malgré une augmentation de la couverture des tests de mesure de la charge virale et des proportions encourageantes de patients avec une suppression de la charge virale, moins de 10 % des personnes pour lesquelles la première charge virale était élevée ont suivi l'algorithme concernant la charge virale et ont ainsi bénéficié d'un deuxième test de mesure de la charge virale de suivi afin de déterminer s'il était nécessaire de passer à un traitement de deuxième intention (Figure 6). Cette tendance est restée constante au fil des ans.

### Éléments clés à prendre en considération

Les tests de diagnostic n'ont véritablement de valeur que si leurs résultats sont utilisés dans la prise en charge clinique des patients. L'interface entre le laboratoire et les soins cliniques est probablement le mécanisme le plus difficile à mettre en place, mais il est aussi le plus important et le plus gratifiant lorsqu'il s'agit d'améliorer la prise en

charge des patients. Pour créer des services de santé efficaces, capables de fournir les meilleurs traitements et prises en charge aux personnes vivant avec le VIH, les programmes doivent revitaliser cette interface, investir dans son bon fonctionnement et veiller à ce que la formation ainsi que les outils appropriés soient disponibles et que l'environnement soit favorable afin d'aider à ce que l'ensemble des résultats des tests de diagnostic soient connus et utilisés en temps opportun. Différents outils destinés à contribuer à l'utilisation optimale des résultats des tests de mesure de la charge virale pour la prise en charge clinique ont déjà été élaborés, et peuvent être adaptés et adoptés par les programmes nationaux (17-19). La mise à échelle réussie des programmes de mesure de la charge virale nécessite que tous les résultats des examens de charge virale réalisés soient pris en compte dans les services cliniques afin d'optimiser la prise en charge des patients et les succès programmatiques.

**Figure 6. Examens de mesure de la charge virale effectués dans trois pays d'Afrique de l'Est, 2012-2016**



### 3. ESTIMATION DU PERIMETRE OPTIMAL COUVERT ET DE L'ACCES AUX SERVICES DE MESURE DE LA CHARGE VIRALE EN UTILISANT DES ECHANTILLONS DE PLASMA TRADITIONNELS

Dans les lignes directrices unifiées de l'OMS de 2016 sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH (2) l'approche de suivi recommandée pour le diagnostic et la confirmation de l'échec thérapeutique est la réalisation d'un test de mesure de la charge virale, et le type d'échantillon privilégié pour réaliser ces tests est un échantillon de plasma. Bien que le recours à ces tests ait augmenté de manière significative dans les pays à ressources limitées et à forte prévalence de l'infection à VIH depuis la publication de la recommandation initiale concernant leur utilisation en 2013, des obstacles importants continuent d'en restreindre l'accès. Une des limites notables de l'utilisation d'échantillons de plasma liquide prélevés dans des tubes contenant de l'acide éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA) (voir la section 4) concerne leur durée de conservation limitée, qui doit être strictement respectée, cette durée comprenant leur temps de transport vers la structure où seront réalisés les tests ou vers un hub intermédiaire où les échantillons seront préparés. En outre, dans les pays à ressources limitées, il est souvent difficile de respecter la chaîne du froid entre les établissements de soins et les structures où les tests sont réalisés.

Il convient toutefois de ne pas minimiser l'importance des échantillons traditionnels de plasma prélevés sur tubes EDTA pour la réalisation des tests de mesure de la charge virale. En effet, malgré les contraintes liées à la durée de stockage et à la température de conservation des échantillons avant le test, ce type d'échantillons reste souvent le seul permettant aux patients d'avoir accès à un test de mesure de la charge virale.

Une analyse a récemment été menée pour obtenir des informations sur le périmètre à ne pas dépasser autour des laboratoires où sont

réalisés les tests ou des hubs intermédiaires où les échantillons seront préparés pour que les patients puissent bénéficier d'un test de mesure de la charge virale en utilisant des échantillons traditionnels de plasma prélevés sur tubes EDTA. Cette analyse a été menée dans quatre pays : Eswatini, Nigéria, Rwanda et Zimbabwe.

Plusieurs hypothèses ont été posées, notamment :

- Les véhicules circulent à 50 km/h ;
- La distance à parcourir entre un établissement de soins et le laboratoire où sont réalisés les tests/le hub intermédiaire est obtenue en majorant la mesure linéaire entre ces deux points par un facteur « de circulation » de 17 % ;
- Les laboratoires où sont réalisés les tests/les hubs intermédiaires sont considérés comme le point final où est réalisée la séparation du plasma ;
- Chaque jour, le temps d'attente entre le prélèvement du dernier échantillon dans l'établissement de santé et son ramassage puis son transport jusqu'au laboratoire où sont réalisés les tests/hub intermédiaire est au maximum de deux heures, en respectant le délai fixé par le fabricant permettant d'assurer la stabilité des échantillons lors de leur stockage ; et
- Cette analyse ne prend pas en compte les autres types d'échantillons de plasma et les possibilités de centrifugation sur place, ni le stockage et le transport des échantillons qui y sont associés.

**Tableau 1. Accès au test de mesure de la charge virale sur un échantillon traditionnel de plasma prélevé sur tube EDTA**

Pays	Accès au test de mesure de la charge virale sur un échantillon traditionnel de plasma prélevé sur tube EDTA	
	Nombre de structures de soins	Nombre de personnes
Eswatini	260/350 (74 %)	250 000/320 000 (78 %)
Nigéria	750/2 600 (29 %)	450 000/1 200 000 (38 %)
Rwanda	505/550 (92 %)	148 000/165 000 (90 %)
Zimbabwe	700/1 500 (47 %)	120 000/190 000 (63 %)
<b>Total</b>	<b>2 215/5 000 (44 %)</b>	<b>968 000/1 875 000 (52 %)</b>

## Exemple d'analyse illustrative du périmètre dans lequel la réalisation d'un test sur plasma est possible

Dans les quatre pays étudiés, un peu moins de la moitié des établissements de santé sont suffisamment proches du laboratoire où sont réalisés les tests/du hub intermédiaire pour que les échantillons traditionnels de plasma prélevés sur tubes EDTA soient utilisés en respectant les délais fixés par le fabricant. Cela signifie qu'un test de mesure de la charge virale peut, dans ces quatre pays, être réalisé sur un échantillon traditionnel de plasma prélevé sur tube EDTA chez plus de 50 % des personnes pour lesquelles ce test est requis, soit près d'un million de personnes.

Même dans un pays aussi vaste que le Nigéria, près de 40 % des personnes sous traitement antirétroviral et nécessitant un test de mesure de la charge virale pourraient avoir accès à un test réalisé sur un échantillon traditionnel de plasma prélevé sur tube EDTA. Dans des pays de petite taille, comme l'Eswatini et le Rwanda, le nombre de laboratoires est moindre mais suffisant pour permettre à près de 80 % ou plus des personnes ayant accès au traitement antirétroviral d'accéder à un test de mesure de la charge virale réalisé sur un échantillon traditionnel de plasma prélevé sur EDTA.

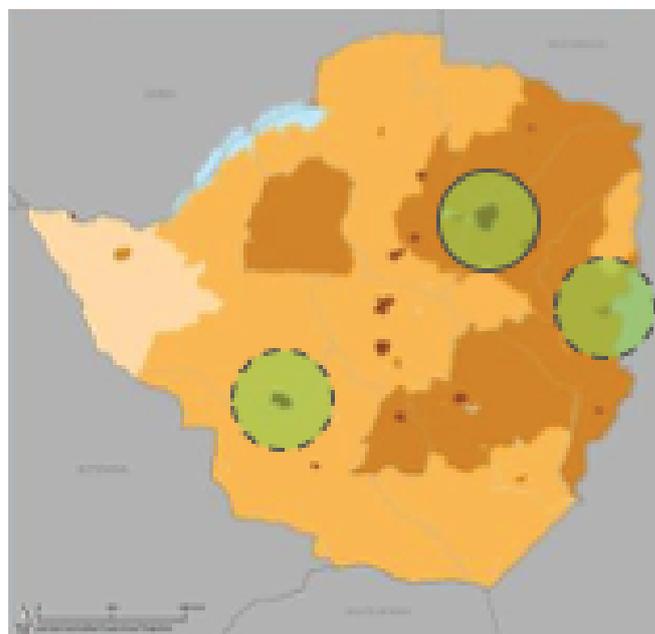
L'accès accru à un test de mesure de la charge virale réalisé sur un échantillon traditionnel de plasma prélevé sur tube EDTA est probablement dû au fait que la plupart des laboratoires où sont réalisés les mesures de la charge virale se trouvent dans les grands centres urbains. De même, les grands centres de prise en charge où le traitement antirétroviral est donné aux patients se trouvent habituellement dans les grands centres urbains. Cette analyse met en évidence le lien selon lequel plus de 50 % des personnes sous traitement antirétroviral et nécessitant un examen de mesure de la charge virale se trouvent à une distance ne dépassant pas quelques heures permettant un transport de leurs échantillons au laboratoire ou au hub intermédiaire (Figure 7).

## Conclusions

L'aperçu donné par cette analyse illustrative permet d'avoir une photographie montrant l'accès potentiel aux services de mesure de la charge virale en utilisant des échantillons traditionnels de plasma. La proportion de personnes pouvant avoir accès à un test de mesure de la charge virale réalisé sur un échantillon traditionnel de plasma prélevé sur tube EDTA peut varier d'un endroit à l'autre en fonction de plusieurs facteurs, notamment du nombre de laboratoires, des infrastructures routières et de la taille du pays. Tout doit être fait pour permettre l'accès à un test de mesure de la charge virale réalisé sur ce type d'échantillon privilégié.

Il serait utile de réaliser une analyse approfondie similaire dans chaque pays afin de déterminer les établissements disponibles et les personnes qui pourraient avoir accès aux examens de mesure de la charge virale en utilisant des échantillons de plasma traditionnels. Dans de nombreux endroits, les conditions actuelles ne permettent pas toujours d'utiliser un échantillon traditionnel de plasma prélevé sur tube EDTA en raison de la mauvaise qualité des routes et des infrastructures, de la longueur des distances à parcourir, de la nécessité d'un transport approprié des échantillons, etc. Par conséquent, pour les établissements et les personnes qui n'ont pas accès aux examens de mesure de la charge virale réalisés sur un échantillon traditionnel de plasma prélevé sur tube EDTA, il est possible d'envisager le recours à des alternatives pour assurer l'accès à un test de mesure de la charge virale réalisés sur un échantillon traditionnel de plasma prélevé sur tube EDTA, il est possible d'envisager le recours à des alternatives pour en assurer, notamment en améliorant les infrastructures, en créant des réseaux de transport d'échantillons ainsi qu'en utilisant d'autres types d'échantillons et techniques. Cette boîte à outils des tests de diagnostic moléculaire fournira des informations et des données de base sur plusieurs de ces stratégies alternatives permettant la mise en oeuvre d'une approche complémentaire pour accroître l'accès aux examens de mesure de la charge virale.

**Fig. 7. Exemple illustratif de périmètres circonscrivant l'accès à un service de mesure de la charge virale sur plasma autour des laboratoires où sont réalisés ces analyses au Zimbabwe**



## 4. STABILITE DE L'ÉCHANTILLON UTILISÉ POUR LA MESURE DE LA CHARGE VIRALE DU VIH

Dans les lignes directrices unifiées de l'OMS de 2016 sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH (2), l'approche de suivi prioritairement recommandée pour le diagnostic et la confirmation de l'échec thérapeutique est la réalisation de la mesure de la charge virale, et le type d'échantillon privilégié pour réaliser ces examens est un échantillon de plasma. Bien que le recours à ces examens ait augmenté de manière significative dans les pays à ressources limitées et à forte prévalence de l'infection à VIH depuis la publication de la recommandation initiale concernant leur utilisation en 2013, des obstacles importants continuent d'en restreindre l'accès. Une des limites notables de l'utilisation d'échantillons de plasma liquide prélevés sur des tubes EDTA ou des tubes pour la préparation du plasma (voir la sous-section 6.1) concerne leur durée de conservation limitée, qui doit être strictement respectée, cette durée comprenant leur temps de transport vers la structure où seront réalisés les tests ou vers un hub

intermédiaire où les échantillons seront préparés. Les durées maximales à respecter entre le moment du prélèvement de l'échantillon de sang total jusqu'à la séparation du plasma, en fonction de la température de stockage stipulée par les fabricants, sont indiquées dans le Tableau 2. Le fait de prolonger au-delà de ces recommandations la durée de stockage d'un échantillon avant sa préparation pourrait avoir des conséquences néfastes sur la réalisation du test et expose au risque de fournir des résultats erronés aux cliniciens et aux patients.

Une fois que le plasma a été séparé à partir d'un échantillon de sang total, il peut être congelé pendant une durée prolongée avant d'être testé. Cependant, les établissements de santé ne disposent pas toujours d'une centrifugeuse, d'un congélateur et/ou du personnel ayant les compétences nécessaires pour tirer pleinement parti de cette stabilité prolongée du plasma après sa séparation.

**Tableau 2. Informations concernant la stabilité du sang total indiquée par les fabricants**

Test	Durée maximale entre le prélèvement de sang total et la séparation du plasma	
	Conservation à température ambiante (température)	Conservation au froid (température)
Abbott RealTime HIV-1 (20,21)	24 heures (15 à 30°C)	48 heures (2 à 8°C)
Abbott m-PIMA HIV-1/2 VL (22,23)	48 heures (18 à 28°C)	NR
Biocentric Generic HIV Charge Virale (24)	24 heures (2 à 25°C)	24 heures (2 à 25°C)
bioMérieux NucliSENS EasyQ® HIV-1 (25,26)	NR	24 heures (2 à 8°C)
Cavidi ExaVir Load (27)	4 à 6 heures (température non précisée)	
Cepheid Xpert HIV-1 Viral Load (28,29)	8 heures (15 à 30°C)	72 heures (2 à 8°C)
Hologic Aptima HIV-1 Quant Dx (30,31)	24 heures (2 à 30°C)	24 heures (2 à 30°C)
Qiagen artus HI Virus-1 RG (32)	6 heures (température non précisée)	
Qiagen artus HI Virus-1 QS-RGQ (33)	6 heures (température non précisée)	
Roche COBAS TaqMan HIV-1 (34,35)	24 heures (2 à 25°C)	24 heures (2 à 25°C)
Roche cobas HIV-1 for cobas 4800 System (36)	24 heures (2 à 25°C)	24 heures (2 à 25°C)
Roche cobas HIV-1 for cobas 6800/8800 Systems (37)	24 heures (2 à 25°C)	24 heures (2 à 25°C)
Sacace HIV Real™ Quant Dx (38)	NR	12 heures (2 à 8°C)
Siemens VERSANT HIV-1 RNA 1.5 (39)	6 heures (15 à 25°C)	24 heures (2 à 8°C)

NR : non reporté.

## Examen systématique des publications portant sur la stabilité du sang total pour la mesure de la charge virale du VIH

Une revue systématique de neuf études, intitulé "Expanding access to HIV viral load testing: RNA stability in EDTA tubes and plasma preparation tubes beyond current time and temperature thresholds" a été publiée en 2014 (40). Les trois principaux résultats de cette revue sont présentés ci-dessous :

- Le sang total et le plasma conservés au froid étaient stables jusqu'à 168 heures après le prélèvement des échantillons ;
- Le sang total conservé à 25 °C était stable jusqu'à 72 heures après le prélèvement des échantillons ;
- Le plasma conservé à 25 °C était stable jusqu'à 48 heures après le prélèvement des échantillons (tubes de préparation du plasma) ou la séparation du plasma (EDTA).

Il convient toutefois de tenir compte d'un certain nombre de limites importantes. Ainsi, toutes les études faisaient référence à des analyses réalisées en laboratoire plutôt qu'à des durées et des températures de stockage et de transport reflétant de manière réaliste celles rencontrées dans la vraie vie, et toutes étaient réalisées aux États-Unis d'Amérique ou en Europe. En outre, il existait peu d'études pertinentes disponibles susceptibles d'être incluses dans la revue systématique, et la plupart avaient été réalisées sur un échantillon de petite taille.

De plus, peu d'études incluaient des échantillons avec une suppression de la charge virale (<1000 copies/ml) ; les résultats dans cette catégorie sont donc difficiles à interpréter. Dans une étude publiée récemment,

il a toutefois été observé sur des échantillons pour lesquels la charge virale était indétectable que la valeur des résultats de la charge virale était augmentée lorsque le plasma était conservé au-delà de 72 heures (41). Il est intéressant de noter que, parmi les échantillons pour lesquels les résultats montraient une charge virale indétectable, une faible virémie était détectée dans 20 % des cas lorsque le test était répété, et ce que l'échantillon ait été stocké à température ambiante ou au froid. En outre, parmi les échantillons pour lesquels les résultats montraient une charge virale indétectable sur un premier test, une faible virémie était détectée dans 51 % des cas si le plasma n'était pas centrifugé une seconde fois après 48 heures de stockage.

## Conclusions

Il est heureux de constater que depuis la publication de cette revue systématique, la durée pendant laquelle les échantillons conservés à température ambiante sont censés rester stables a été prolongée par plusieurs fabricants, la séparation du plasma étant dorénavant autorisée jusqu'à 24 heures après le prélèvement des échantillons. Bien que la revue systématique suggère que les échantillons restent stables au-delà de la période annoncée par le fabricant, les pays et les laboratoires seraient responsables des résultats des tests de mesure de la charge virale si les conditions de stockage ne correspondaient pas aux spécifications officielles.

Il est important d'encourager la réalisation de travaux de recherche supplémentaires et le soutien des fabricants à prolonger le temps de conservation et la stabilité du sang total. L'allongement de cette durée devant permettre l'expansion de l'accès aux services de mesure de la charge virale réalisée sur le type d'échantillon privilégié, à savoir le plasma.



## 5. INFORMATIONS TECHNIQUES : TESTS D'AMPLIFICATION DES ACIDES NUCLÉIQUES

### En quoi consistent les tests de mesure de la charge virale ?

Les tests utilisés permettent de mesurer le nombre de virus présents dans un échantillon de sang. Le sang total est constitué de composants cellulaires (globules blancs, globules rouges et plaquettes) et du plasma (partie qui ne contient pas de cellules). Le test utilise une technique d'amplification des acides nucléiques, qui permet de déterminer le nombre de copies de VIH présentes dans un millilitre de plasma. Le test d'amplification des acides nucléiques consiste en une amplification du matériel génétique du virus lui-même ou d'une sonde qui s'est liée à ce virus (42). Une réaction chimique est ensuite utilisée pour mesurer la quantité d'amplification observée pendant le test, qui correspond à la quantité de VIH présente dans l'échantillon. Le technique de mesure de la charge virale la plus couramment utilisée est la réaction de polymérisation en chaîne quantitative (en anglais, quantitative polymerase chain reaction, soit qPCR). Les autres techniques de mesure de la charge virale comprennent l'amplification du signal médiée par transcription (en anglais, transcription-mediated amplification) et les techniques d'amplification du signal par l'ADN branché (2).

### Utilité des tests de mesure de la charge virale

- Le suivi de la charge virale du VIH est important pour garantir la réussite du traitement antirétroviral. Il est considéré comme l'approche privilégiée pour le diagnostic et la confirmation de l'échec d'un traitement antirétroviral (2).
- La mesure de la charge virale permet aux clients d'avoir les connaissances nécessaires, de disposer de moyens de contrôle et d'être motivés pour comprendre comment évolue leur infection à VIH et mieux observer leur traitement (43).
- Une charge virale faible ou indétectable réduit le risque de progression de la maladie et de transmission du VIH (44,45).



## ADN du VIH ou ARN du VIH

Le VIH est un virus à ARN comprenant de l'ARN et des protéines. Au cours de son cycle de réplication, le matériel génétique du VIH existe sous forme d'ARN et sous forme d'ADN.

L'ADN du VIH est le matériel génétique du VIH qui se trouve à l'intérieur des cellules du corps d'une personne infectée par le VIH. Dans le sang total, l'ADN du VIH se trouve principalement à l'intérieur de globules blancs appelés cellules CD4, qui constituent une partie importante du système immunitaire. Le VIH intègre son ADN dans l'ADN des cellules CD4 afin de pouvoir utiliser ces cellules pour produire d'autres copies de lui-même. Sous cette forme, il est connu sous le nom d'ADN proviral du VIH (46–48).

L'ARN du VIH se trouve principalement dans le plasma, qui est la partie du sang total qui reste une fois que toutes les cellules ont été retirées. La centrifugation est la méthode habituellement utilisée pour séparer le sang total en deux parties : ses composants cellulaires et le plasma. Le VIH peut être trouvé sous la forme d'un virus à ARN dans le plasma avant qu'il n'infecte les cellules, sous la forme d'ARN intracellulaire à l'intérieur des cellules lors de la fabrication de copies du virus, puis à nouveau dans le plasma une fois que ces copies virales ont été libérées en dehors des cellules (6–8).

Lorsqu'une suppression du VIH est obtenue sous traitement antirétroviral, le VIH reste présent à l'intérieur des cellules sous forme d'ADN et parfois sous forme d'ARN intracellulaire, mais l'ARN du VIH est peu ou pas détectable dans le plasma, puisque la réplication virale est bloquée par les antirétroviraux. En revanche, en l'absence de

suppression du VIH, une grande partie des acides nucléiques du VIH est généralement présente sous forme d'ARN du VIH dans le plasma, une partie supplémentaire est présente sous forme d'ARN intracellulaire provenant de la réplication virale active, et une petite partie sous forme d'ADN du VIH à l'intérieur des cellules (7).

## Comment fonctionne la mesure de la charge virale ?

Les tests d'amplification des acides nucléiques du VIH peuvent détecter l'ADN et l'ARN du VIH présents dans un échantillon. Certains tests ont été conçus pour détecter préférentiellement l'ADN ou l'ARN. Mais l'ADN et l'ARN du VIH étant des copies du même matériel génétique, il est parfois difficile de les distinguer. Cependant, les tests de mesure de la charge virale sont conçus pour mesurer la quantité d'ARN du VIH dans le plasma. Le plasma est donc le type d'échantillon privilégié pour la réalisation de la mesure de la charge virale ; toutefois, des alternatives aux d'échantillons de plasma et d'autres types d'appareils d'amplification des acides nucléiques existent pour favoriser l'expansion de accès à l'examen de mesure de la charge virale, notamment des gouttes de sang séché préparées avec du sang total (2,49). En cas de recours à des gouttes de sang séché, les temps de transport et les temps de stockage autorisés sont plus longs ; cependant, l'utilisation du sang total conduit souvent à la détection d'ADN proviral du VIH, d'ARN intracellulaire et de l'ARN qui se situe en dehors des cellules. Le fait de mesurer ensemble ces trois éléments peut entraîner une erreur par majoration des résultats de la mesure quantitative de la charge virale. Les différences entre les deux principaux éléments présents dans le sang total (ADN et ARN) lors de la mesure de la charge virale du VIH sont expliquées au Tableau 3.

**Tableau 3. ADN et ARN du VIH présents dans le sang total**

	Blood: cellular portion	Blood: plasma portion
<b>ADN et ARN du VIH</b>	Globules blancs (comme les cellules CD4) : ces cellules contiennent de l'ADN du VIH, ainsi que des copies du VIH qui contiennent l'ARN du VIH pendant la réplication du VIH.  Il a également été observé que le VIH peut être associé aux plaquettes, très probablement à la surface de ces cellules ; mais le virus n'est pas présent à l'intérieur des plaquettes et des globules rouges.	De l'ARN du VIH se trouve dans le virus libre dans le plasma.  L'ADN du VIH n'est habituellement pas présent en quantité significative dans le plasma, mais de petites quantités peuvent y être trouvées lorsqu'elles ont été libérées par des cellules dont la membrane est endommagée, ou en cas de séparation incomplète de l'échantillon de sang total, des cellules étant restées dans le plasma.
<b>Type d'échantillon</b>	Le sang total contient à la fois les composants cellulaires du sang et le plasma. Il contient à la fois de l'ADN du VIH, de l'ARN intracellulaire et de l'ARN situé en dehors des cellules. Il a été utilisé pour le diagnostic précoce de l'infection à VIH chez le nourrisson et pour la réalisation de tests de recherche des résistances aux antirétroviraux.	Le plasma est le type d'échantillon privilégié pour réaliser des mesures de la charge virale, qui visent à détecter le nombre de copies de l'ARN du VIH par millilitre de plasma. Si de l'ARN du VIH est présent en quantité suffisante (>400 copies/ml) dans le plasma, ce dernier peut également être utilisé pour les tests de recherche des résistances aux antirétroviraux.
<b>Méthodes utilisées pour les tests</b>	Les tests sur du sang total sont réalisés soit sous sa forme liquide, soit à partir d'une goutte de sang séché.  Le résultat d'un test de mesure de la charge virale réalisé sur du sang total peut être inexact si des quantités importantes d'ADN et/ou d'ARN intracellulaire du VIH sont détectées par le test en plus de l'ARN situé en dehors des cellules (dans le plasma) que le test est conçu pour détecter.	Les tests sont généralement réalisés sur du plasma sous forme liquide, mais ils peuvent parfois être réalisés sur des gouttes de plasma séché.

## Encadré 2. Choix du moment où réaliser un test pour le diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson en fonction de la technique utilisée

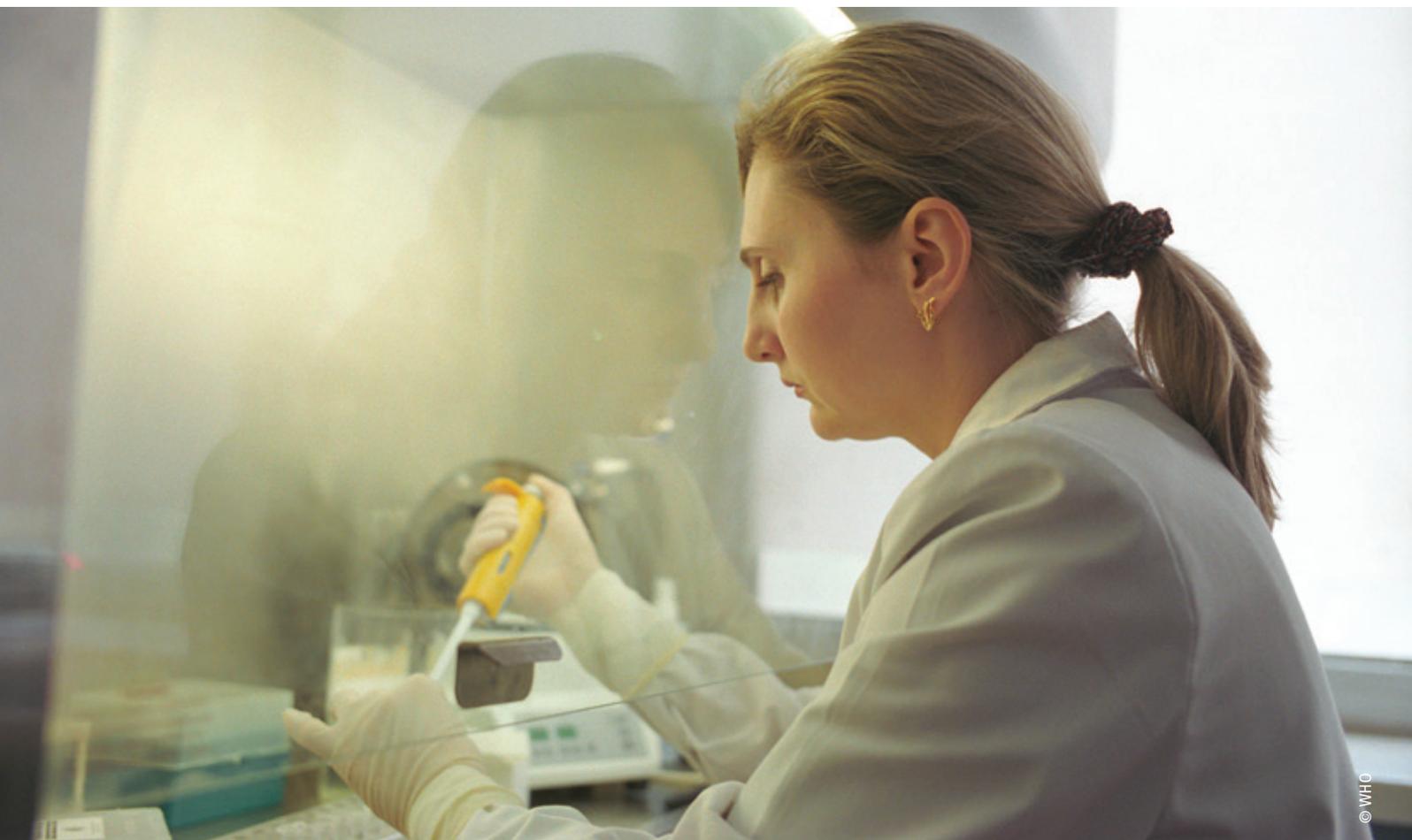
La technique d'amplification des acides nucléiques (qPCR) utilisée pour les tests de mesure de la charge virale est très similaire, voire identique, pour les tests réalisés chez les nourrissons et pour les tests qualitatifs. Le terme « PCR à ADN » du VIH est un synonyme couramment utilisé pour désigner les tests de diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson. Toutefois, il est important de distinguer parmi les différentes techniques disponibles pour le diagnostic, celle qui est la plus adaptée et qui tient compte de la période de la vie au cours de laquelle ce diagnostic est effectué (par exemple, un test PCR ou un test de détection des anticorps du VIH). Le diagnostic précoce de l'infection à VIH chez le nourrisson fait spécifiquement référence aux tests d'amplification des acides nucléiques réalisés à la naissance ou au cours des deux premiers mois de vie, tandis que le diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson fait référence aux tests effectués au cours de la période d'exposition, y compris au test d'amplification des acides nucléiques réalisé à l'âge de 9 mois.

Le diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson est souvent réalisé sur du sang total, soit sous forme liquide, soit sous forme de gouttes de sang séché. Ces tests permettent de détecter l'ADN du VIH, l'ARN intracellulaire et l'ARN libre en dehors des cellules. Cela ne pose pas de problème et améliorera même la sensibilité du test, puisque toute présence de matériel génétique du VIH quel qu'il soit dans le sang permet d'indiquer l'existence d'une infection à VIH. L'ADN et l'ARN du VIH étant tous les deux présents, les termes « test virologique » ou « test d'amplification des acides nucléiques » du VIH sont plus précis que le terme « PCR à ADN » du VIH pour désigner les tests PCR utilisés pour réaliser le diagnostic chez le nourrisson.

## Encadré 3. Principaux termes en rapport avec la charge virale

Charge virale supprimée : mesures de la charge virale inférieures à 1000 copies/ml. Une charge virale non-supprimée ou élevée est celle dont la mesure est supérieure à 1000 copies/ml (2).

Charge virale indétectable : aucune particule de VIH n'a été identifiée dans un échantillon de sang lors de la mesure de la charge virale. Les limites de détection des tests de mesure de la charge virale disponibles dans le commerce sont présentées au Tableau 4.



**Tableau 4. Récapitulatif des différentes techniques de mesure de la charge virale du VIH**

Fabricant et nom du test	Type d'échantillon	Limite de détection (copies/ml)	Délai maximal entre le prélèvement de sang total et la séparation du plasma	Type d'autorisation fournie par les autorités de réglementation	Test de diagnostic précoce chez le nourrisson
Abbott: RealTime HIV-1 (20,21) <sup>1,2</sup>	Plasma DBS	40 839	24 h entre 15 et 30°C, 48 h entre 2 et 8°C	CE, FDA, OMS CE, OMS	Disponible, test différent
m-PIMA™ HIV-1/2 VL (22,23)	Plasma	800	48 h entre 18 et 28°C	CE, OMS	Disponible, test différent
Biocentric GENERIC HIV Charge Virale (24)	Plasma	390	24 h entre 2 et 25°C	CE	Disponible, test différent
bioMérieux NucliSENS EasyQ® HIV-1 v2.0 (25,26)	Plasma DBS	25 802	24 h entre 2 et 8°C	CE, OMS CE, OMS	N/D
Cavidi ExaVir™ Load (27)	Plasma	200	4 et 6 h, température non précisée	CE	N/D
Cepheid Xpert® HIV-1 Viral Load (28,29)	Plasma	40	8 h entre 15 et 30°C, 24 h entre 15 et 25°C, 72 h entre 2 et 8°C	CE, OMS	Disponible, test différent
Hologic Aptima™ HIV-1 Quant Dx (30,31)	Plasma	30	24 h entre 2 et 30°C	CE, FDA, OMS	Même test
Qiagen: artus® HI Virus-1 RG (32)	Plasma	60	6 h, température non précisée	CE	N/D
artus® HI Virus-1 QS-RGQ (33)	Plasma	45	6 h, température non précisée	CE	N/D
Roche: COBAS® AmpliPREP/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0 (34,35)	Plasma PSC	20 738	24 h entre 2 et 25°C	CE, FDA, OMS CE, OMS	Disponible, test différent
cobas® HIV-1 for cobas® 4800 System (36)	Plasma	20	24 h entre 2 et 25°C	CE	Même test
cobas® HIV-1 for cobas® 6800/8800 Systems (37)	PSC PSC	599 790	24h entre 2 et 25°C	CE, FDA CE	Disponible, test différent
Sacace HIV Real-™ Quant DX (38)	Plasma	48 IU/mL	12 h entre 2 et 8°C	CE	N/D
Siemens VERSANT® HIV-1 RNA 1.5 (39)	Plasma	37	6 h entre 15 et 25°C, 24 h entre 2 et 8°C	CE	N/D

h : heures ; CE : Conformité européenne, conforme aux règlements de l'Union européenne ; FDA : Approbation de la Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique ; OMS : préqualification de l'OMS pour les diagnostics in vitro ; DBS : gouttes de sang séché (en anglais, dried blood spot) ; PSC : gouttes de plasma séché provenant d'une carte de séparation du plasma (en anglais, plasma separation card) ; N/D : non disponible actuellement ; UI : unités internationales.

1 Abbott Laboratories (2014). Abbott RealTime HIV-1 Instructions for Use.

2 WHO Prequalification of Diagnostics Programme (2016). Public Report: Abbott RealTime HIV-1. Disponible à l'adresse suivante : [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/180423\\_amended\\_final\\_pqpr\\_0145\\_027\\_00\\_v11.pdf](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/180423_amended_final_pqpr_0145_027_00_v11.pdf).

## 6. TYPES D'ÉCHANTILLONS ALTERNATIFS ET AUTRES TECHNIQUES D'AMPLIFICATION DES ACIDES NUCLEIQUES A CONSIDERER LORSQUE LE PLASMA SOUS FORME LIQUIDE NE PEUT PAS ETRE UTILISE A GRANDE ECHELLE POUR LA MESURE DE LA CHARGE VIRALE EN RAISON DE CONTRAINTES LIEES AUX INFRASTRUCTURES, AU TRANSPORT OU AUTRES

### 6.1 TYPES D'ÉCHANTILLONS ALTERNATIFS ET AUTRES TECHNIQUES D'AMPLIFICATION DES ACIDES NUCLEIQUES : REALISATION DE LA MESURE DE LA CHARGE VIRALE DU VIH A PARTIR DE GOUTTES DE SANG SECHE

Bien que l'utilisation d'échantillons de plasma soit la norme pour la réalisation des mesures de la charge virale, elle est souvent restreinte par la stabilité limitée des biomarqueurs viraux dans le sang total et le plasma conservés à température ambiante au cours du stockage et du transport des échantillons et, dans les pays à ressources limitées, par un maintien souvent défaillant de la chaîne du froid entre les établissements de soins et les structures où les tests sont réalisés. Dans ces pays, l'utilisation d'échantillons de gouttes de sang séché pour le dépistage du VIH est maintenant une pratique bien établie et courante pour le prélèvement et l'envoi d'échantillons à tester pour le diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson en réalisant une PCR dans un laboratoire centralisé. Les échantillons de gouttes de sang séché présentent différents avantages, notamment de ne pas exiger l'emploi de centrifugeuses, de réfrigérateurs ou de congélateurs sur

le lieu de prélèvement des échantillons, de se conserver pendant des semaines et de pouvoir être transportés à température ambiante, et de n'exiger qu'un simple prélèvement de sang par piqûre au bout du doigt ou au talon qui peut être réalisé par du personnel peu qualifié des établissements de soins. Les programmes destinés à élargir l'accès aux examens de mesure de la charge virale dans les pays à ressources limitées pourraient bénéficier d'avantages similaires s'ils utilisaient également des échantillons de gouttes de sang séché pour leurs tests. Cependant, les conditions à respecter pour le stockage et l'envoi des échantillons pourraient être différentes si le prélèvement de gouttes de sang séché est destiné à la réalisation de tests de résistances aux antirétroviraux.

En cas de recours à des gouttes de sang séché pour réaliser une mesure de la charge virale à l'aide de techniques d'amplification des acides nucléiques, l'échantillon initial est composé de sang total, ce qui peut entraîner une extraction et une détection d'ADN proviral et d'ARN intracellulaire en plus du biomarqueur cible principal, à savoir l'ARN viral libre circulant dans le plasma. Le fait de mesurer ensemble ces trois éléments peut entraîner une erreur par majoration des résultats de la mesure quantitative de la charge virale.



Des progrès limités ont été réalisés afin que l'utilisation de gouttes de sang séché pour les tests de mesure de la charge virale du VIH s'accompagne d'une garantie de qualité par le biais d'une autorisation par des autorités de régulation au niveau international.

Les autorisations par des autorités de régulation et les évaluations techniques concernant l'utilisation des gouttes de sang séché sont les suivantes (les pays tiennent souvent compte de ces autorisations lorsqu'ils achètent ou sélectionnent des tests diagnostiques) :

- **CE-IVD (Conformité Européenne in vitro diagnostics)** : deux techniques ont reçu la certification CE-IVD pour l'utilisation de gouttes de sang séché pour réaliser des tests de mesure de la charge virale : Abbott RealTime HIV-1 et bioMérieux NucliSENS EasyQ® HIV-1 ; et
- **Préqualification de l'OMS** : deux techniques ont répondu aux exigences de l'OMS : bioMérieux NucliSENS EasyQ® HIV-1 en janvier 2017 et Abbott RealTime HIV-1 (21) le 24 août 2017.

La limite de détection du test Abbott RealTime HIV-1 en cas d'utilisation de gouttes de sang séché est de 839 copies/ml (21).

Évaluations techniques indépendantes : les résultats de 40 évaluations techniques de l'utilisation d'échantillons de gouttes de sang séché menées dans plus de 25 pays, avec un examen de six techniques de test de mesure de la charge virale disponibles dans le commerce, ont été inclus dans une méta-analyse clinique exhaustive qui a porté sur plus de 10 000 mesures réalisées sur des échantillons appariés plasma-gouttes de sang séché (Tableau 5) (50).

## Recommandations de l'OMS

Dans les lignes directrices unifiées de l'OMS de 2016 sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH (2), l'utilisation des gouttes de sang séché obtenues à partir de sang total veineux ou de sang capillaire fait partie des méthodes possibles recommandées pour mesurer la charge virale du VIH. Un seuil de 1000 copies/ml doit être utilisé pour déterminer la présence d'un échec

thérapeutique lors de l'utilisation d'échantillons de gouttes de sang séché, c'est-à-dire un seuil identique à celui défini pour les tests réalisés sur du plasma. Bien que le plasma soit le type d'échantillon privilégié pour la mesure de la charge virale, l'utilisation de gouttes de sang séché est recommandée au cas où des obstacles dans la logistique et les infrastructures ou au niveau opérationnel rendent impossible le suivi systématique de la charge virale à l'aide d'échantillons de plasma.

## Utilisation actuelle

L'utilisation d'échantillons de gouttes de sang séché permet d'améliorer la couverture et le périmètre optimal autour duquel les services de mesure de la charge virale basés sur la préparation et le transport des échantillons de plasma peuvent être limités du fait des difficultés pour maintenir la chaîne du froid ou pour assurer le transport. Plusieurs pays mettent actuellement en oeuvre l'utilisation de gouttes de sang séché pour faciliter l'accès à l'examen de mesure de la charge virale et l'expansion de son utilisation. En 2018, plus de 2 millions d'examen de mesure de la charge virale ont été effectués en utilisant des échantillons de sang séché dans six pays où la prévalence de l'infection à VIH est élevée. En outre, certains pays ont commencé à mettre en oeuvre l'utilisation de gouttes de sang séché pour la mesure de la charge virale en suivant les protocoles recommandés par les fabricants, bien que cette utilisation ne corresponde pas aux spécifications officielles.

## Conclusions

Les données probantes existantes sur la performance des gouttes de sang séché pour la réalisation des analyses de mesure de la charge virale sont suffisantes pour qu'une autorisation de leur utilisation puisse être délivrée rapidement par les autorités de régulation des pays et que leur expansion puisse être effective. La réalisation d'évaluations techniques plus poussées de ces méthodes a peu de chances d'apporter des éléments supplémentaires, et pourrait au contraire retarder la mise en oeuvre et la réalisation en temps opportun du suivi du traitement. Toutefois, il est essentiel que les fournisseurs obtiennent l'autorisation par les autorités de régulation et la préqualification de l'OMS pour l'utilisation de ces types d'échantillons alternatifs afin de soutenir la mise à l'échelle et l'accès aux examens de mesure de la charge virale dans les pays.

**Tableau 5. Récapitulatif des résultats de la méta-analyse d'évaluations techniques**

Test	Taille de l'échantillon	Sensibilité (IC à 95 %) <sup>a</sup>	Spécificité (IC à 95 %) <sup>a</sup>
Abbott RealTime HIV-1, one-spot <sup>b</sup>	700	88,26 % (49,64-98,28)	99,07 % (68,38-99,98)
Abbott RealTime HIV-1, two-spot	2004	93,13 % (83,72-97,27)	91,11 % (82,35-95,75)
Biocentric Generic HIV Charge Virale	531	94,86 % (71,14-99,28)	55,16 % (35,01-73,75)
bioMérieux NucliSENS EasyQ® HIV-1	1062	82,95 % (78,38-86,71)	95,06 % (89,29-97,80)
Hologic Aptima	382	87,52 % (77,93-93,30)	87,18 % (59,01-96,98)
Roche COBAS TaqMan HIV-1 Free Virus Elution	3076	94,77 % (84,59-98,36)	93,93 % (71,95-98,94)
Roche COBAS TaqMan HIV-1 SPEX	3190	98,23 % (95,85-99,26)	48,49 % (22,63-75,18)
Siemens VERSANT HIV-1 RNA	144	90,97 % (69,20-97,83)	87,76 % (75,28-94,41)

<sup>a</sup> La sensibilité et la spécificité ont été calculées en utilisant un seuil de 1000 copies/ml pour définir la présence d'un échec thérapeutique.

<sup>b</sup> En tant que notification de changement, aucune évaluation en laboratoire de l'utilisation d'échantillons de gouttes de sang séché en suivant le protocole portant le marquage « CE » n'a été effectuée dans le cadre de l'examen de préqualification de l'OMS.

## 6.2 TYPES D'ÉCHANTILLONS ALTERNATIFS ET AUTRES TECHNIQUES D'AMPLIFICATION DES ACIDES NUCLEIQUES : RÉALISATION DE LA MESURE DE LA CHARGE VIRALE DU VIH À PARTIR DE GOUTTES DE PLASMA SÈCHE

L'utilisation d'échantillons de gouttes de plasma séché constitue une alternative supplémentaire à l'emploi de plasma sous forme liquide pour réaliser les analyses de mesure de la charge virale. Ces échantillons sont préparés avec le même papier-filtre, ou un papier-filtre similaire, que celui utilisé pour la préparation des gouttes de sang séché utilisées pour les analyses de mesure de la charge virale ou le diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson ; la seule différence est que du plasma, et non du sang total, est transféré sur le papier-filtre. Des cartes de séparation du plasma et des dispositifs simples sont également en cours d'élaboration ou depuis peu sur le marché pour aider à la mise à échelle des examens de mesure de la charge virale à partir d'échantillons de plasma.

Les échantillons de gouttes de plasma séché pour le dépistage du VIH, sont un autre type d'échantillon, mis au point de manière similaire aux gouttes de sang séché dont l'emploi pour le dépistage du VIH est maintenant une pratique bien établie (sous-section 6.1) et couramment utilisée pour le prélèvement et l'envoi d'échantillons à tester dans un laboratoire centralisé pour le diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson par PCR. Bien que leur préparation nécessite une centrifugation ou la collecte de plasma pour le transfert des gouttes sur le papier-filtre, ils présentent l'avantage de se conserver pendant des semaines et de pouvoir être transportés à température ambiante.

Un autre avantage des échantillons de gouttes de plasma séché est que la séparation et l'utilisation du plasma permettent de supprimer la détection et la quantification de l'ADN proviral et de l'ARN intracellulaire souvent observées avec les échantillons de sang total ; cependant, le fait que le volume de l'échantillon initial soit faible ne permet pas toujours une comparaison parfaite avec les échantillons de plasma liquide.

En règle générale, le plasma préparé pour les échantillons de gouttes de plasma séché, les cartes ou les dispositifs de séparation du plasma est obtenu à partir de sang total prélevé dans des tubes EDTA ou des tubes de préparation du plasma (voir la section 6.3). Les fabricants devraient donc inclure l'un de ces types de tubes ou les deux types dans leurs notices d'utilisation dans leurs dossiers soumis aux autorités

de régulation. La plupart des kits de mesure de la charge virale actuellement sur le marché incluent un ou les deux types de tubes.

Évaluations techniques indépendantes : les résultats de 17 évaluations techniques réalisées dans 12 pays et portant sur quatre plateformes d'amplification des acides nucléiques disponibles sur le marché ont été inclus dans une méta-analyse structurée et ont abouti sur près de 2000 appariement entre les données de mesures de la charge virale réalisées sur des échantillons de gouttes de plasma séché et celles issues des échantillons de plasma (Tableau 6) (50).

Pour toutes les techniques évaluées, la performance des échantillons de gouttes de plasma séché était comparable à celle des échantillons de plasma sous forme liquide traditionnelle. Le type d'échantillon initial utilisé étant du plasma, le nombre d'erreurs de classification par excès ou par défaut a donc été limité.

### Recommandations de l'OMS

Dans les lignes directrices unifiées de l'OMS de 2016 sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH (2) l'approche de suivi recommandée en priorité pour le diagnostic et la confirmation de l'échec thérapeutique est la réalisation d'un examen de mesure de la charge virale, et le type d'échantillon privilégié pour réaliser ces analyses de laboratoire est un échantillon de plasma. Un seuil de 1000 copies/ml peut être utilisé pour déterminer la présence d'un échec thérapeutique quel que soit le type d'échantillons utilisé, y compris pour les échantillons de gouttes de plasma séché, c'est-à-dire un seuil identique à celui défini pour les tests réalisés sur du plasma sous forme liquide.

### Utilisation actuelle

L'utilisation d'échantillons de gouttes de plasma séché permet d'améliorer la couverture et le périmètre optimal autour duquel des offres de service en examen de mesure de la charge virale basées sur la préparation et le transport des échantillons de plasma liquide peuvent être limitées du fait des difficultés pour maintenir la chaîne du froid ou pour assurer le transport. Cependant, la préparation des échantillons de gouttes de plasma séché nécessite une centrifugation pour séparer le plasma à partir du sang total. Cette opération peut être effectuée soit sur le lieu de prélèvement des échantillons, lorsque cela est possible, soit dans les quelques heures suivant le prélèvement des échantillons, selon les directives du fabricant, par un hub intermédiaire où les échantillons seront préparés ou par un laboratoire central.

**Tableau 6. Récapitulatif des résultats de la méta-analyse d'évaluations techniques**

Test	Taille de l'échantillon	Sensibilité (IC à 95 %) <sup>a</sup>	Spécificité (IC à 95 %) <sup>a</sup>
All technologies	1872	92,54 % (87,85-95,52 %)	95,15 % (87,41-98,23 %)
Abbott RealTime HIV-1	245	99,39 % (95,78-99,91 %)	85,37 % (75,97-91,50 %)
Biocentric Generic HIV Charge Virale	148	98,12 % (56,78-99,95 %)	75,00 % (46,90-91,06 %)
bioMérieux NucliSENS EasyQ <sup>®</sup> HIV-1	173	77,78 % (53,53-91,40 %)	99,35 % (95,57-99,91 %)
Roche COBAS TaqMan HIV-1	1077	93,05 % (87,75-96,16 %)	94,90 % (78,59-98,95 %)

<sup>a</sup> La sensibilité et la spécificité ont été calculées en utilisant un seuil de 1000 copies/ml pour définir la présence d'un échec thérapeutique.

## Conclusions

Les données existantes sur la performance des échantillons de plasma séché pour la réalisation de la mesure de la charge virale sont suffisantes pour que leur mise à échelle puisse commencer dans les pays dont les plans opérationnels d'expansion et d'amélioration de l'accès aux examens de charge virale prévoient l'utilisation de ces échantillons alternatifs. La réalisation d'évaluations techniques plus poussées de ces méthodes a peu de chances d'apporter des éléments supplémentaires, et pourrait au contraire retarder la mise en œuvre et la réalisation en temps opportun du suivi du traitement. Toutefois, il n'existe que peu d'informations sur la faisabilité et les meilleures pratiques opérationnelles de l'utilisation d'échantillons de gouttes de plasma séché dans le cadre des plans d'expansion de l'accès aux examens de mesure de la charge virale.

### 6.3 TYPES D'ÉCHANTILLONS ALTERNATIFS ET AUTRES TECHNIQUES D'AMPLIFICATION DES ACIDES NUCLEIQUES : RÉALISATION DE LA MESURE DE LA CHARGE VIRALE DU VIH EN UTILISANT DES TUBES DE PRÉPARATION DU PLASMA

L'échantillon de référence utilisé pour réaliser la mesure de la charge virale est le plasma généralement obtenu à partir de sang total prélevé dans un tube EDTA (bouchon violet ou lavande). Comme souligné dans la section 4, le sang total prélevé dans un tube EDTA doit être transporté et le plasma séparé dans un délai de 6 à 24 heures, selon les fabricants. Dans de nombreux pays et de nombreux établissements de santé, la nécessité de respecter ces conditions peut limiter l'accès à ces techniques. Il est toutefois possible d'envisager l'utilisation d'autres types d'échantillons de plasma comme solution alternative à la contrainte liée au délai de séparation des éléments constitutifs du sang prélevé. Le recours aux tubes de préparation du plasma ainsi qu'au plasma collecté sur cartes, par exemple les cartes utilisées pour recueillir des gouttes de plasma séché (sous-section 6.2) ou les cartes de séparation du plasma, sont des techniques qui peuvent également être envisagées pour aider à l'expansion de l'accès aux tests.

Contrairement aux tubes EDTA standards de prélèvement sanguin, les tubes de préparation du plasma peuvent faciliter la préparation et le stockage du plasma en vue de la réalisation de tests d'amplification des acides nucléiques. Ces tubes utilisent le même anticoagulant EDTA que les tubes classiques, mais ils contiennent en plus un gel qui permet de séparer le plasma des cellules sanguines après centrifugation. Une fois le prélèvement du sang réalisé, le tube de préparation du plasma doit être centrifugé dans les 24 heures ; une barrière formée par le gel à l'intérieur de ce tube sépare alors le plasma du reste du sang total afin que le plasma puisse être utilisé pour la réalisation de la mesure de la charge virale du VIH. Le même volume de l'échantillon de plasma est utilisé pour réaliser la mesure de la charge virale ; les limites de détection sont donc généralement les mêmes que celles s'appliquant au plasma obtenu à partir d'un prélèvement fait dans un tube EDTA.

Les autorisations délivrées par des autorités de régulation concernant l'utilisation des tubes de préparation du plasma sont les suivantes :

- **CE-IVD (Conformité Européenne in vitro diagnostics) :** sept techniques ont reçu la certification CE-IVD pour l'utilisation de tubes de préparation du plasma pour réaliser des examens de mesure de la charge virale : Abbott RealTime HIV-1, Cepheid Xpert® HIV-1 Viral Load, Hologic Aptima™ HIV-1 Quant Dx, Roche COBAS® AmpliPREP/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0, Roche cobas® HIV-1 pour cobas® 4800, Roche cobas® HIV-1 pour cobas® 6800/8800 et Siemens VERSANT® HIV-1 RNA 1.5.
- **Préqualification de l'OMS :** quatre techniques ont répondu aux exigences de l'OMS : Abbott RealTime HIV-1, Cepheid Xpert® HIV-1 Viral Load, Hologic Aptima™ HIV-1 Quant Dx et Roche COBAS® AmpliPREP/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0.
- **FDA (Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique) :** quatre techniques ont reçu l'approbation de la FDA pour l'utilisation de tubes de préparation du plasma pour réaliser des examens de mesure de la charge virale : Abbott RealTime HIV-1, Hologic Aptima™ HIV-1 Quant Dx, Roche COBAS® AmpliPREP/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0 et Roche cobas® HIV-1 pour cobas® 6800/8800.

Revue systématique et meilleures pratiques : une revue systématique a été effectuée afin d'étudier la fiabilité de l'utilisation des tubes de préparation du plasma pour la réalisation de tests de mesure de la charge virale du VIH. Cette revue a permis d'identifier 16 études publiées entre 1995 et 2014 dans des journaux de référence, dans lesquelles était comparée l'utilisation de tubes de préparation du plasma à celle de tubes EDTA standards de prélèvement sanguin pour la réalisation de mesures de la charge virale du VIH par des techniques approuvées par une autorité de régulation stricte.

Si les premières études ont montré qu'il n'y avait aucune différence significative sur le résultat de la charge virale relativement à l'utilisation de tubes de préparation du plasma (51–54), les études ultérieures ont montré que la charge virale était plus élevée lors de l'utilisation de tubes de préparation du plasma, en particulier lorsque la charge virale était inférieure à 5000 copies/ml (55–57). Cette augmentation de la charge virale résulte probablement d'une « fuite » d'acides nucléiques du VIH, par exemple d'ADN proviral du VIH et d'ARN du VIH intracellulaire présents dans la composante cellulaire du sang total, qui seraient venus dans le plasma en passant au travers de la barrière formée par le gel. Des études supplémentaires ont montré que ce problème pouvait être résolu, soit en préparant des aliquots de plasma dans un second tube rapidement après la centrifugation initiale (58–60) soit en répétant la centrifugation après que les tubes de préparation du plasma aient été transportés au laboratoire et avant la préparation des aliquots et la réalisation des tests (61,62).

Quatre études publiées ont évalué l'utilisation de tubes de préparation du plasma pour la réalisation des analyses de mesure de la charge virale actuellement disponibles (Abbott RealTime HIV-1 et Roche COBAS AmpliPREP/COBAS TaqMan HIV-1 Test, v2.0) (63–66). Les trois études ayant utilisé le kit de mesure de la charge virale du laboratoire Abbott n'ont montré aucun changement significatif des résultats de la charge virale, que les tubes de préparation du plasma aient été congelés puis décongelés ou centrifugés puis transportés avant de réaliser le test. Les trois études ayant utilisé le kit du laboratoire Roche

**Tableau 7. Méthodes de préparation des échantillons ayant fait l'objet d'une publication pour les tubes de préparation du plasma et des tests de mesure de la charge virale disponibles dans le commerce**

Produit	Méthodes de prise en charge des tubes de préparation du plasma ayant fait l'objet d'une publication et permettant d'obtenir des résultats exacts de mesure de la charge virale
Abbott RealTime HIV-1 (63–65)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faire une centrifugation initiale, puis préparer des aliquots de plasma dans un nouveau tube.</li> <li>Faire une centrifugation initiale, congeler les tubes de préparation du plasma à -20 °C, et les décongeler avant de réaliser le test ; une nouvelle centrifugation n'est pas nécessaire.</li> <li>Faire une centrifugation initiale, transporter les tubes de préparation du plasma d'un site à un autre, puis réaliser les tests ; une nouvelle centrifugation n'est pas nécessaire.</li> </ul>
Roche COBAS® AmpliPREP/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0 (64–66)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faire une centrifugation initiale, puis préparer des aliquots de plasma dans un nouveau tube.</li> <li>Après le transport ou la congélation de tubes de préparation du plasma, répéter la centrifugation afin que l'ensemble des composants cellulaires du sang aient bien été séparés du plasma avant de réaliser le test.</li> </ul> <p>Remarque : en l'absence d'une deuxième centrifugation après la congélation et la décongélation des tubes de préparation du plasma ou après leur transport, il a été observé que certains résultats de la mesure de la charge virale étaient trop élevés. Une deuxième centrifugation n'est pas nécessaire si l'aliquot de plasma a déjà été préparée dans un nouveau tube avant la congélation ou le transport.</p>
BD Vacutainer® PPT™ (67)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pour préparer le plasma, centrifuger le sang total dans les 6 heures suivant son prélèvement pendant au moins 10 minutes à 1100 × g à température ambiante.</li> <li>Pour le stockage et le transport, suivre les instructions du fabricant du test : les tubes de préparation du plasma peuvent en général être conservés à température ambiante pendant 24 heures, ou conservés au froid à 4 °C pendant cinq jours au maximum ; pour une conservation plus longue, le plasma doit être congelé.</li> </ul>

ont montré que les résultats de la charge virale étaient plus élevés si les tubes de préparation du plasma étaient congelés ou transportés sans une nouvelle centrifugation avant le test. Avec des tubes de préparation du plasma, les résultats de la mesure de la charge virale obtenus étaient supérieurs de zéro à plusieurs milliers de copies/ml aux résultats obtenus lorsque les analyses étaient réalisées à partir du plasma provenant de sang prélevé dans un tube EDTA standard, avec une différence plus importante pour les charges virales plasmatiques inférieures à 1000 copies/ml. Par conséquent, les instructions du fabricant recommandent de réaliser une étape de centrifugation supplémentaire avant de faire l'analyse avec ce kit Roche. Pour les kits des laboratoires Abbott et Roche, la préparation d'aliquots de plasma dans un nouveau tube après la centrifugation initiale a également permis d'obtenir des résultats exacts de mesure de la charge virale (Tableau 7).

Les études existantes ont évalué uniquement les tubes BD Vacutainer® PPT™. Il existe d'autres tubes de préparation du plasma [également appelés tubes EDTA avec gel de séparation : Grenier (68) ou TUD (69)]; cependant, aucune étude ayant porté sur l'utilisation de ces tubes n'a été publiée. En outre, d'autres kits de mesure de la charge virale ayant reçu une autorisation des autorités de régulation et/ou une préqualification de l'OMS (par exemple, le test Cepheid Xpert HIV-1 et le test Hologic Aptima HIV-1 Quant Dx), dont la notice d'utilisation mentionne la possibilité d'avoir recours à des tubes de préparation du plasma, ne fournissent pas d'indications spécifiques sur la manière dont ceux-ci doivent être utilisés (Tableau 8).

## Conclusions

Les tubes de préparation du plasma permettent de préparer, de stocker et de transporter le plasma dans le même tube que celui utilisé pour le prélèvement du sang total veineux. Lorsqu'ils sont utilisés de manière correcte, conformément aux instructions du fabricant et aux orientations issues d'études publiées de manière indépendante, ils permettent d'obtenir des résultats de mesure de la charge virale équivalents à ceux des examens réalisés sur du plasma obtenu à partir de prélèvements effectués dans des tubes EDTA standards. Il a été démontré que la centrifugation des tubes de préparation du plasma et/

ou la préparation d'aliquots de plasma dans un nouveau tube avant de réaliser l'examen de mesure de la charge virale permet d'éviter que les valeurs de la mesure de la charge virale ne soient plus élevées qu'elles ne devraient l'être. Cependant, des instructions claires ou une évaluation publiée et revue par des pairs concernant l'utilisation des tubes de préparation du plasma n'est pas disponible pour l'ensemble des différentes méthodes de mesure de la charge virale disponibles sur le marché. De plus, leur utilisation implique la présence de centrifugeuses (et du personnel disposant des compétences pour les utiliser) sur le lieu où les échantillons sont prélevés.

**Tableau 8. Utilisation de tubes de préparation du plasma : avantages et difficultés**

Avantages	Difficultés
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le nombre d'étapes est moins élevé lors de la prise en charge de ces tubes que pour des tubes EDTA standards.</li> <li>Le fait de ne pas préparer d'aliquot de plasma dans un nouveau tube permet de diminuer le risque de contamination des échantillons et d'erreurs de laboratoire.</li> <li>Le plasma peut être stocké pendant des périodes plus longues que le sang total non centrifugé, ce qui rend possible de prolonger la durée autorisée pour le temps de transport vers le laboratoire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les tubes de préparation du plasma sont plus chers que les tubes EDTA standards.</li> <li>Leur utilisation introduit un niveau de complexité supplémentaire dans les programmes, en rapport avec la logistique de la chaîne d'approvisionnement, la formation du personnel et la mise en œuvre adéquate de cette utilisation.</li> <li>Des centrifugeuses doivent être disponibles sur place pour la séparation immédiate du plasma.</li> <li>Il n'est pas toujours possible de prélever l'échantillon directement sur ce tube.</li> <li>Les résultats de la mesure de la charge virale peuvent être faussés si les instructions spécifiques du fabricant ne sont pas respectées : une étape de centrifugation supplémentaire peut, par exemple, être nécessaire avant de réaliser le test.</li> <li>Il n'est actuellement pas possible de prendre en charge plusieurs tubes de manière groupée.</li> </ul>



Le recours à ce type de tubes doit être envisagé dans les situations où la possibilité de préparer de manière simple le plasma, de diminuer le risque de contamination croisée ou d'allonger la durée à respecter pour le transport des échantillons favoriserait l'expansion de l'examen de mesure de la charge virale.

## 6.4 TYPES D'ÉCHANTILLONS ALTERNATIFS ET AUTRES TECHNIQUES D'AMPLIFICATION DES ACIDES NUCLEIQUES : OUTILS A UTILISER SUR LE LIEU DE SOINS OU A PROXIMITÉ POUR LA MESURE DE LA CHARGE VIRALE DU VIH

Le recours aux techniques mises au point pour une utilisation sur le lieu de soins ou à proximité peut également être envisagé pour la réalisation des analyses de mesure de la charge virale. Ces techniques peuvent être décentralisées et utilisées sur le lieu de soins. Les techniques à utiliser sur le lieu de soins ne nécessitent pas une alimentation électrique permanente, ni de salles à température contrôlée ou une calibration régulière ; elles sont relativement faciles à utiliser, sont automatisées, ne nécessitent pas ou peu de produits supplémentaires et peuvent être utilisées par du personnel non formé au travail de laboratoire. Les techniques à utiliser à proximité du lieu de soins sont similaires, mais peuvent nécessiter une alimentation électrique permanente et/ou des salles à température contrôlée. En outre, la plupart des techniques actuellement disponibles nécessitent des échantillons de plasma.

Des progrès importants ont été réalisés afin que l'utilisation des nouvelles techniques de mesure de la charge virale sur le lieu de soins se fasse avec une garantie de qualité.

Les autorisations par les autorités de régulation et les évaluations techniques existantes pour la mesure de la charge virale sur le lieu de soins ou à proximité sont les suivantes (les pays tiennent souvent compte de ces autorisations lorsqu'ils achètent ou sélectionnent des tests diagnostiques) :

- **CE-IVD (Conformité Européenne in vitro diagnostics)** : quatre techniques ont reçu la certification CE-IVD : Abbott™ m-PIMA HIV-1/2 VL, Cepheid Xpert® HIV-1 Viral Load, Diagnostics for the Real World's SAMBA I HIV-1 Semi-Quantitative Plasma Test, et Diagnostics for the Real World's SAMBA II HIV-1 Semi-Quantitative Plasma Test ;
- **Préqualification de l'OMS** : deux techniques ont répondu aux exigences de l'OMS : Abbott™ m-PIMA HIV-1/2 VL (23) et Cepheid Xpert® HIV-1 Viral Load (29), cette préqualification de l'OMS ayant été obtenue respectivement le 8 avril 2019 et le 20 juillet 2017.

La technique de mesure de la charge virale sur Abbott™ m-PIMA HIV-1/2 VL se fait en utilisant 50 µl de plasma obtenu à partir de sang veineux prélevé dans un tube EDTA ; elle permet de détecter le VIH-1 des groupes M, N et O et le VIH-2. La limite de détection est de 800 copies/ml (23).

La technique de mesure de la charge virale sur Cepheid Xpert® HIV-1 se fait en utilisant 1 ml de plasma (obtenu à partir d'échantillons de sang prélevé dans un tube ACD, EDTA ou PPT-EDTA) ; elle permet de détecter le VIH-1 des groupes M, N et O. La limite de détection est de 40 copies/ml (29).

Une description plus détaillée des caractéristiques techniques de ces produits ainsi que d'autres produits en cours de mise au point est disponible (10,70).

**Tableau 9. Récapitulatif des résultats de la préqualification de l'OMS et des évaluations techniques indépendantes**

Test	Evaluateur	Type d'échantillon	Taille de l'échantillon	Sensibilité (IC à 95 %) <sup>a</sup>	Spécificité (IC à 95 %) <sup>a</sup>
Abbott™ m-PIMA HIV-1/2 VL <sup>b</sup>	Préqualification de l'OMS/Center for Disease Control and Prevention des États-Unis d'Amérique	Plasma	421	95,1 % (91,7–97,5 %) (23)	99,4 % (96,8–99,9 %) (23)
Cepheid Xpert® HIV-1 Viral Load	Préqualification de l'OMS/Center for Disease Control and Prevention des États-Unis d'Amérique	Plasma	439	94,14 % (90,37–96,76 %) (29)	98,50 % (95,68–99,69 %) (29)
	Méta-analyse	Plasma	3790	96,47 % (95,10–97,47 %) (72)	96,59 % (92,90–98,39 %) (72)

<sup>a</sup> La sensibilité et la spécificité ont été calculées en utilisant un seuil de 1000 copies/ml pour définir la présence d'un échec thérapeutique.

<sup>b</sup> En raison de l'absence de publications sur des évaluations techniques indépendantes, aucune méta-analyse n'a été réalisée à ce jour.

Évaluations techniques indépendantes : les résultats de 13 évaluations techniques de terrain de la mesure de la charge virale avec la plateforme Cepheid Xpert® HIV-1 réalisées dans 11 pays ont été regroupés dans une méta-analyse (Tableau 9) (71).

## Éléments à prendre en considération

Jusqu'à l'année 2019, l'OMS n'avait pas formulé de recommandation concernant la prise en compte des techniques de mesure de la charge

virale sur le lieu de soins ; cette question sera cependant examinée en 2020. Compte tenu de certaines difficultés rencontrées lors de l'expansion de l'utilisation des examens de mesure de la charge virale, tant sur le plan clinique que logistique, la réalisation de la mesure de la charge virale sur le lieu de soins pourrait favoriser un accès plus large à cet examen, permettre de fournir plus rapidement les résultats aux cliniciens et aux patients, et permettre d'accélérer la prise de décisions grâce à la réalisation des analyses le jour même.

D'autre part, plusieurs de ces techniques à utiliser sur le lieu de soins sont polyvalentes ou multi-maladies, ce qui permet de rechercher différentes affections à l'aide de tests spécifiques à chaque maladie en utilisant la même plateforme. Lorsque les dispositifs existants permettent de couvrir un grand nombre de pathologies, différentes composantes des programmes et différents moyens de diagnostic peuvent fonctionner de manière intégrée, favorisant ainsi une expansion de l'accès aux examens de mesure de la charge virale (73).

### Encadré 4. Établissement de priorités pour les tests de mesure de la charge virale

Lorsque les volumes globaux de tests à réaliser présentent le risque de dépasser les capacités disponibles, différents groupes de population peuvent être sélectionnés et bénéficier d'une priorité pour les analyses de mesure de la charge virale sur le lieu de soins.

- Chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent leur enfant, notamment au moment de l'accouchement, il peut être utile d'obtenir les résultats des analyses de mesures de la charge virale et de prendre les décisions cliniques rapidement pour prévenir la transmission mère-enfant.
- Chez les nourrissons et les enfants vivant avec le VIH, chez qui le risque de présenter un échec thérapeutique et une résistance aux antirétroviraux est généralement plus élevé en raison de leur exposition au traitement antirétroviral maternel et à la prophylaxie postnatale, il peut être utile d'obtenir rapidement le résultat des analyses de mesure de la charge virale et de réaliser un suivi attentif de leur traitement.
- Chez les personnes qui réintègrent un service de prise en charge de leur maladie, celles pour qui un échec thérapeutique est suspecté et celles atteintes d'une forme avancée d'infection à VIH, il peut aussi être utile d'obtenir les résultats des analyses de mesure de la charge virale et de prendre les décisions cliniques rapidement.

## Conclusions

Les données probantes existantes sur la performance de certaines techniques de mesure de la charge virale sur le lieu de soins sont suffisantes pour qu'une autorisation de leur utilisation puisse être délivrée rapidement par les autorités de régulation des pays et que leur utilisation puisse commencer à être élargie. La réalisation d'évaluations techniques plus poussées de ces méthodes a peu de chances d'apporter des éléments supplémentaires, et pourrait au contraire retarder leur mise en oeuvre.

Des études d'impact sur la prise en charge et les soins des patients, sur la faisabilité opérationnelle, sur l'acceptabilité et sur le rapport coût-efficacité sont en cours. Toutefois, chaque pays doit déterminer individuellement, en fonction de sa propre situation, l'importance, l'utilité et les champs d'utilisation que pourraient avoir les tests de mesure de la charge virale sur le lieu de soins dans l'organisation de leurs réseaux de soins et de moyens diagnostiques.

## 7. INTERVENTIONS OPERATIONNELLES ET ELEMENTS A CONSIDERER POUR LA MISE A ECHELLE DE L'EXAMEN DE MESURE DE LA CHARGE VIRALE ET DU DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A VIH CHEZ LE NOURRISSON

### 7.1 OPTIONS DE TRANSPORT DES ÉCHANTILLONS DESTINÉS À RÉALISER DES TESTS DE DIAGNOSTIC REPOSANT SUR L'AMPLIFICATION DES ACIDES NUCLÉIQUES

Les établissements de santé fréquentés par les patients ne disposent pas tous d'un laboratoire et des capacités requises pour réaliser les tests au sein d'un réseau de diagnostic. Les tests et les analyses habituellement disponibles dans les laboratoires centralisés, notamment les techniques de mesure de la charge virale et les tests de diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson, sont essentiels pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Mais l'accès à ces services est parfois difficile. L'une des solutions permettant de pallier aux limites du réseau de laboratoires consiste à réaliser les tests sur le lieu de soins ou à proximité (voir la section 6.4), ce qui donne aussi la possibilité de rendre les résultats le jour même. Toutefois, cette option n'est pas disponible dans tous les établissements, et son rapport coût/efficacité n'est pas avantageux dans les établissements où seul un nombre limité de patients est pris en charge.

Lorsqu'il n'est pas possible de réaliser les tests sur le lieu de soins, la mise en place de systèmes d'orientation des échantillons peut permettre de donner accès au réseau de diagnostic en déplaçant les échantillons depuis la structure où ils sont prélevés (« structure à partir de laquelle sont orientés les échantillons ») jusqu'à un centre disposant des capacités requises (« laboratoire où sont réalisés les tests ») ou « laboratoire où sont orientés les échantillons ». Certains types d'échantillons alternatifs, par exemple des gouttes de sang séché, peuvent également être utilisés pour améliorer l'accès au test. Le transport des échantillons permet d'éviter aux personnes vivant avec le VIH d'avoir à se rendre au laboratoire pour bénéficier d'un test. La mise en place d'un réseau d'orientation des échantillons permet donc d'étendre le périmètre et la couverture du réseau de diagnostic. Ce même système d'orientation des échantillons est souvent utilisé pour envoyer en retour les résultats sur papier, même lorsque ceux-ci sont également disponibles sous forme électronique.

Plusieurs systèmes d'orientation des échantillons peuvent exister à différents échelons d'un système de santé à plusieurs niveaux, dans différentes régions d'un pays et dans le cadre de différents programmes de lutte contre des maladies spécifiques. Ces différents systèmes doivent être harmonisés, connectés et coordonnés efficacement afin de former ensemble un réseau global d'orientation des échantillons, qui devient alors un élément essentiel du réseau de diagnostic. Un système ou un réseau d'orientation des échantillons a cinq objectifs principaux (Encadré 5).

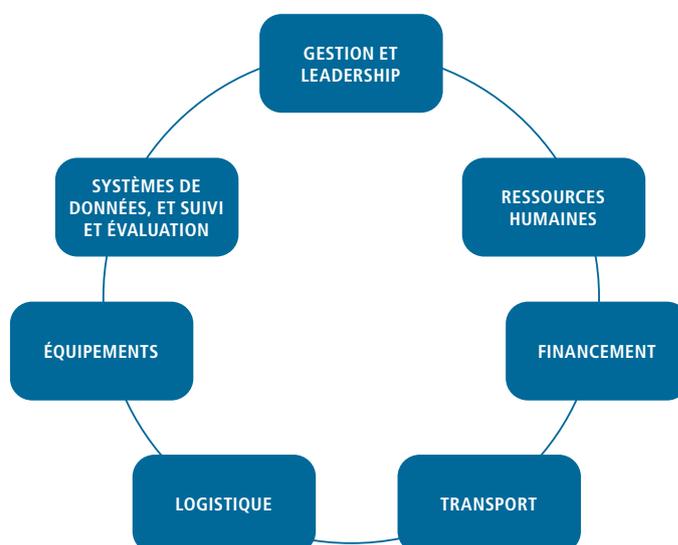
Un système d'orientation des échantillons comprend différents éléments clés destinés à assurer le succès et l'efficacité du système (Figure 8) :

- Gestion et leadership – de préférence, l'ensemble du réseau d'orientation des échantillons doit être supervisé par un membre

#### Encadré 5. Les cinq principaux objectifs d'un système d'orientation des échantillons

- Contribuer à améliorer l'accès aux tests de diagnostic lorsque ces services n'existent pas sur le lieu de soins en orientant les échantillons vers les laboratoires où sont réalisés les tests.
- Assurer de manière continue et améliorer la qualité des échantillons parvenant aux laboratoires où sont réalisés les tests par une prise en charge appropriée au cours de leur acheminement, notamment en s'assurant que la chaîne du froid est respectée.
- Assurer la sécurité et la protection de toutes les personnes et de l'environnement concernés par l'orientation des échantillons en veillant à la gestion adéquate de l'acheminement de ces derniers, en particulier lors de leur conditionnement et de leur manutention.
- Respecter les délais de transmission des échantillons aux laboratoires où sont réalisés les tests et du retour des résultats sur papier vers les établissements de soins, les cliniciens, les patients et les dossiers appropriés.
- Améliorer le rapport coût-efficacité du réseau de diagnostic en assurant l'harmonisation et la coordination des procédures.

Figure 8. Éléments composant un système efficace et performant d'orientation des échantillons



du ministère de la santé, qui s'assurera que ce réseau répond aux besoins du réseau de diagnostic, et qui plaidera pour que l'ensemble du réseau dispose des ressources nécessaires ;

- Ressources humaines – elles comprennent le personnel des structures à partir desquelles sont orientés les échantillons, des laboratoires où sont orientés les échantillons, des équipes sanitaires régionales, des transporteurs, etc., qui participent à l'ensemble du processus d'orientation des échantillons et de retour des résultats ;
- Financement – il s'agit du financement nécessaire à l'ensemble du réseau d'orientation, qui englobe tous les aspects du réseau ainsi que tous les types d'échantillons et toutes les zones touchées par les maladies ;
- Transport – cela comprend le type de véhicule (moto ou véhicule à quatre roues) et de prestataire de services (société de transport professionnelle ou partenaire d'exécution impliqué dans les activités cliniques), et les combinaisons les plus adaptées de ceux-ci permettant de desservir l'ensemble des structures en fonction des besoins ;
- Logistique – cela comprend le système logistique global, notamment la programmation et l'acheminement, et dépend de nombreux facteurs, tels que les exigences de rapidité lors de la prise en charge des échantillons et du retour des résultats ;
- Équipements – il s'agit, par exemple, du matériel servant au conditionnement des échantillons, qui contribue au maintien de la qualité des échantillons et à la biosécurité lors de leur orientation ; et
- Systèmes de données, et suivi et évaluation – il s'agit du système permettant de collecter des données, de les analyser et d'utiliser cette analyse pour la prise de décisions et l'amélioration continue de la qualité.

Trois de ces éléments clés du système d'orientation des échantillons peuvent poser des problèmes et nécessiter un examen et une attention supplémentaires : le transport, la logistique et les systèmes de données ainsi que le suivi et l'évaluation.

De par leur conception, les systèmes de transport et les systèmes de logistique sont généralement imbriqués. S'il arrive qu'ils soient gérés par la même organisation ou la même entreprise, ce n'est cependant pas toujours le cas. Bien que ces aspects ne représentent que deux des éléments du système global, ils nécessitent une expertise technique particulière qui ne fait généralement pas partie des capacités de base du personnel des établissements de santé ou des laboratoires. Les trois aspects à prendre en compte concernant ces éléments importants sont présentés ci-dessous.

- **Le type de véhicule.** Le type de véhicule utilisé dépend des ressources disponibles, des distances à parcourir, du type de terrain à traverser ainsi que de la capacité de transport du véhicule choisi. Si les systèmes de transport et de logistique sont assurés par des sous-traitants, le prestataire de services décidera probablement du type de véhicule qu'il utilisera. Il peut s'agir, par exemple, des types de véhicules suivants (classés par ordre décroissant de prévalence) :

motocyclettes, véhicules à quatre roues, bicyclettes, bateaux, chevaux, personnes à pied, avions et véhicules aériens sans pilote (drones). Les principaux aspects à prendre en compte lors du choix d'un type de véhicule sont les suivants :

- Les types d'échantillons à transporter (gouttes de sang séché, sang total, plasma, etc.) et les exigences requises pour chaque type de test (le respect de la chaîne du froid ou le fait que des échantillons soient testés afin de rechercher des maladies hautement contagieuses peuvent rendre nécessaire un conditionnement supplémentaire, qui peut ne pas convenir ou ne pas être adapté à certains types de véhicules tels que les drones) ;
- Le niveau ou l'échelon du système utilisé, la distance à parcourir et le type de terrain à traverser ;
- La demande et les volumes dans les structures à partir desquelles sont orientés les échantillons, dont l'appréciation permet de déterminer la capacité de transport requise.
- **Le fournisseur de services de transport.** Le prestataire de services, qui peut être le ministère de la santé, un partenaire d'exécution ou une entreprise privée, est celui qui réalise le transport et qui emploie généralement les opérateurs des véhicules. Les principaux aspects à prendre en considération lors du choix d'un prestataire de services sont les suivants :
  - La rémunération du prestataire et la pérennité du système ;
  - La disponibilité de transporteurs locaux du secteur privé ou de prestataires logistiques tiers, tels que Riders for Health, DHL, G4S ou le service postal national, et la possibilité de passer un contrat avec un prestataire logistique tiers ;
  - L'entité qui gèrera, possédera et exploitera les véhicules (véhicules propriété de l'établissement de santé, ou véhicules fournis à l'établissement par le ministère de la santé, ou véhicules appartenant au gouvernement, à des partenaires ou à une société privée) ;
  - L'entité qui gèrera et emploiera les opérateurs des véhicules (conducteurs de motocyclettes, chauffeurs, etc.) ;
  - La nécessité que les échantillons soient accompagnés par une personne pendant leur acheminement ; et
  - L'importance de dédier le système uniquement au transport des échantillons et des résultats (les véhicules tels que les ambulances, qui n'ont pas vocation à transporter des échantillons, ne doivent pas, même s'il arrive qu'ils soient disponibles, constituer le seul mode de transport utilisé pour acheminer les échantillons).
- **La logistique, la programmation et l'acheminement.** Le cœur d'un système d'orientation des échantillons est constitué par son système logistique. Les échantillons doivent être déplacés physiquement depuis les points où ils sont prélevés jusqu'aux sites ou hubs où sont réalisés les tests de diagnostic de première ligne,



## Encadré 6. Considérations relatives aux systèmes de données ainsi qu'au suivi et à l'évaluation

Bien que ces éléments soient essentiels au bon fonctionnement des systèmes et du réseau, ils sont souvent déficients et font rarement l'objet d'une attention suffisante. Un cadre de suivi et d'évaluation normalisé pour le transport des échantillons permettra d'évaluer et de comparer les performances de systèmes qui sont souvent fragmentés. Les principaux aspects à prendre en considération sont présentés ci-dessous.

- Le cadre de suivi et d'évaluation et les indicateurs normalisés doivent être basés sur les cinq objectifs d'un système d'orientation des échantillons (Encadré 5), et apparaître dans les directives nationales en matière de transport des échantillons.
- Des outils de collecte de données doivent être en place ou introduits, notamment des registres, des formulaires de traçabilité (où sont indiquées toutes les fois qu'un échantillon ou un résultat change de mains), des registres de transport, des formulaires de rapport, des listes de contrôle comprenant différentes questions, etc.
- Les indicateurs peuvent être ambitieux, mais une fois que le réseau de transport des échantillons et les systèmes de données nécessaires sont en place, il convient d'évaluer la faisabilité de la collecte des informations nécessaires au calcul de chacun d'entre eux.
- Les processus à suivre pour la préparation des rapports doivent être clairement décrits, et des mécanismes de retour d'information doivent être en place et utilisés.
- Il est important de collecter des données détaillées sur les délais d'exécution, notamment sur chacune des étapes depuis le prélèvement de l'échantillon chez le patient jusqu'au moment où le résultat est classé dans le dossier du patient.
- Un accent particulier doit être mis sur l'amélioration continue de la qualité, y compris sur les éventuelles mesures correctives qui pourraient s'avérer nécessaires.

puis éventuellement vers des structures spécialisées où d'autres tests sont réalisés, et les résultats doivent être renvoyés en sens inverse. Les principales considérations logistiques sont indiquées ci-dessous.

- Une cartographie des établissements de santé, des points de prélèvement, des hubs et des laboratoires de référence doit être préparée à l'aide de données géocodées. Les besoins, les liens et les voies d'accès actuels pour chaque type d'échantillon seront ensuite répertoriés, sur la base des algorithmes de réalisation et des capacités à réaliser les tests et entre chaque niveau ou échelon pertinent du système de santé, y compris le niveau de la communauté ou du poste de santé, si cela est envisagé. Cet exercice de cartographie doit être répété à chaque fois que le réseau de diagnostic global change, par exemple, lorsque la décentralisation des équipements ou l'intégration s'intensifient.
- Il convient d'examiner s'il est préférable que le ramassage des échantillons et le retour des résultats se fassent selon un calendrier fixe ou par des services fournis à la demande.
- La fréquence des ramassages doit être basée sur les volumes de patients et les besoins, le prélèvement des échantillons, le type d'échantillon, la stabilité des échantillons et la capacité des machines utilisées par les laboratoires où sont réalisés les tests. Les échantillons de sang total et de plasma doivent, par exemple, être transportés rapidement le jour même et stockés à la température appropriée.
- Dans un système dit « hub-and-spoke », le hub peut être une structure où des tests sont réalisés et/ou un centre de regroupement et de stockage des échantillons en cours d'acheminement vers un niveau supérieur, alors que dans un système de connexion directe d'un point à un autre, les échantillons sont acheminés directement de la structure à partir de laquelle sont orientés les échantillons vers le laboratoire où sont réalisés les tests, sans être regroupés dans un hub en cours de route. Pour les tests de mesure de la charge virale utilisant des échantillons de plasma, un système de hubs doit être mis en place dans lequel chaque hub est équipé de réfrigérateurs, de congélateurs et de centrifugeuses permettant de traiter les échantillons et de garantir leur intégrité.
- La capacité de la structure à partir de laquelle sont orientés les échantillons et la capacité du hub à préparer et à stocker des échantillons doivent être prises en compte.
- La possibilité de s'affranchir des limites des unités administratives doit être envisagée si cela permet de rendre le système plus efficace sur le plan logistique : un échantillon peut-il être envoyé à un laboratoire d'une autre région administrative si ce dernier est plus proche que le laboratoire prévu initialement ?
- Le système peut-il être intégré et prendre en charge d'autres types d'échantillons ?
- Le retour des résultats sur papier est-il compris dans le système, si nécessaire ?
- Quelles sont les heures limites de réception des échantillons (heure à laquelle les échantillons doivent atteindre le hub où ils seront pris

en charge ou stockés, ou le laboratoire) et à quelle heure au plus tôt peuvent se faire l'arrivée et le retrait dans les structures à partir desquelles sont orientés les échantillons ?

- Lorsque les véhicules sont partagés (non dédiés), il est important de planifier soigneusement les horaires afin de ne pas perturber les autres activités.

**Meilleures pratiques.** Bien qu'il existe de nombreuses façons de concevoir et de mettre en œuvre un système d'orientation des échantillons ainsi que de réaliser son suivi, les pays adoptent actuellement un certain nombre de meilleures pratiques essentielles, notamment celles indiquées ci-dessous.

- **Management :** le ministère de la santé doit diriger, coordonner et superviser l'ensemble du réseau d'orientation des échantillons, quel que soit le mécanisme de transport utilisé ou le mode de financement.
- Des directives nationales ainsi qu'un manuel de laboratoire concernant l'orientation des échantillons doivent être élaborés ; ils comprendront une description des procédures individuelles de prélèvement, de conditionnement, de stockage et de transport en fonction du type d'échantillon et du test demandé.
- **Suivi :** un cadre solide de suivi et d'évaluation doit être en place et comprendre des indicateurs normalisés.
- **Approche en réseau :** la conception du réseau d'orientation des échantillons doit s'inscrire dans le cadre du réseau de diagnostic, et être optimisée périodiquement afin d'améliorer son efficacité et de rationaliser ses coûts.
- Les différents types d'échantillons doivent être intégrés avec les activités de chaque programme de lutte contre des maladies, lorsque cela est possible et efficace sur le plan logistique.
- Les procédures à suivre lors du transport et de l'orientation des échantillons doivent être consignées par écrit pour chaque type d'échantillon, et tout le personnel, à tous les niveaux, doit être correctement formé, notamment concernant les activités suivantes : prélèvement, stockage, enregistrement (informations pertinentes), conditionnement, expédition, transport et réception des échantillons ; expédition et réception des résultats.
- **Biosécurité et qualité :** un équipement de protection individuelle

### Encadré 7. Liens vers des outils et des documents utiles concernant l'orientation d'échantillons

- Global Laboratory Initiative (GLI) Specimen Referral Toolkit. Geneva, Stop TB Partnership, 2019 (<http://www.stoptb.org/wg/gli/srt.asp>).
- GLI guide to TB specimen referral systems and integrated networks. Geneva, Stop TB Partnership, 2019 ([http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI\\_Guide\\_specimens\\_web\\_ready.pdf](http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_Guide_specimens_web_ready.pdf)).
- Guidance for developing a specimen transport and referral system for viral load and infant virologic HIV diagnosis testing networks. Addis Ababa, African Society for Laboratory Medicine, 2015 (<http://www.aslm.org/?wpdmdl=18275>).

**Tableau 10. Options de sélection des prestataires de services de transport et de logistique**

	Type ou exemple	Avantages	Difficultés	Conditions d'utilisation les plus appropriées
Gestion autonome par les institutions – géré par le ministère de la santé directement ou par un partenaire de mise en œuvre clinique ; tous peuvent facilement transmettre les résultats ou d'autres fournitures sans coût supplémentaire	Système de coursiers/ messagerie dédié au ministère de la santé	Pour faire fonctionner le système et assurer sa gestion, les ressources existantes du ministère de la santé, telles que son personnel, seront probablement partagées, ce qui permettra de faire des économies sur les frais globaux obligatoires	L'expertise en matière de transport et de logistique ne fait généralement pas partie des compétences de base au sein du ministère de la santé	À utiliser dans les pays où les volumes d'échantillons nécessitant une orientation sont élevés, où le recours à des sous-traitants est difficile et où les capacités du ministère de la santé à gérer un réseau complexe de transport et de logistique sont élevées
	Système de coursiers/ messagerie dédié géré par un partenaire spécifique	Pour faire fonctionner le système et assurer sa gestion, les ressources existantes du partenaire, telles que son personnel, seront partagées, ce qui permettra de faire des économies sur les frais globaux obligatoires	L'expertise en matière de transport et de logistique ne fait généralement pas partie des compétences de base ; pour que ce système soit opérationnel, du personnel supplémentaire doit être embauché exclusivement en vue de son fonctionnement, avec en conséquence un mauvais rapport coût-efficacité	Utilisation dans les pays où les volumes d'échantillons nécessitant une orientation sont élevés, où le recours à des sous-traitants est difficile et où les capacités du ministère de la santé à gérer un réseau complexe de transport et de logistique sont faibles
	Échantillons portés à la main par le personnel de la structure	Tâche souvent effectuée par le personnel de laboratoire, de sorte que les règles de biosécurité et de contrôle de la qualité sont bien comprises	Cette tâche réquisitionne des membres du personnel — déjà limité — de la structure de soins, ce qui les empêche de se consacrer à leurs responsabilités principales ; plus coûteux que l'envoi d'un colis seul	À utiliser dans les pays où les volumes d'échantillons nécessitant une orientation sont faibles et irréguliers
	Utilisation de véhicules non dédiés du ministère de la santé	Des véhicules sont utilisés par les responsables de programmes pour effectuer des visites de supervision et livrer des produits ou des fournitures ; certains programmes également utilisent ces véhicules pour le transport d'échantillons et de résultats	En général, ces véhicules ne se rendent pas assez fréquemment sur les sites où sont prélevés des échantillons pour assurer le transport de ceux-ci en temps voulu ; l'utilisation des véhicules étant partagée afin de couvrir différentes priorités, les échantillons ne sont pas toujours transportés en temps voulu et avec le contrôle de qualité requis ; l'utilisation d'ambulances n'est pas recommandée parce qu'elle rend les conditions de transport moins prévisibles et qu'elle interfère avec l'accomplissement des fonctions normales de ce type de véhicule	À utiliser pour les postes ou les établissements de santé où des échantillons ne sont prélevés que lorsqu'une équipe sanitaire de proximité se rend sur place, car elle peut alors ramener avec elle les échantillons jusqu'au laboratoire
	Utilisation des transports publics sans accompagnement (p. ex. : bus, trains, bateaux et avions)	Ils jouent un rôle majeur dans les transports en milieu rural comme en milieu urbain, avec un accès et une couverture très large à l'échelle nationale ; ils sont utilisés par les sociétés de messagerie privées et les systèmes postaux nationaux pour envoyer des lettres, des colis et de l'argent ; l'envoi d'un colis non accompagné est moins coûteux qu'un envoi avec accompagnement par un membre du personnel de l'établissement de santé	Les colis doivent généralement être apportés à un dépôt ; une autorisation spéciale peut être nécessaire pour transporter du matériel potentiellement infectieux ; les horaires ne sont pas toujours respectés de manière stricte ; les échantillons et les résultats des tests ne sont pas toujours manipulés de manière appropriée en raison d'un manque de formation, d'un nombre d'employés insuffisant et d'un manque de clarté dans les rôles et les responsabilités ; il n'existe pas toujours un système permettant d'assurer le suivi des échantillons	À utiliser lorsqu'il existe des compagnies de bus fiables avec des horaires réguliers, du personnel professionnel et un dépôt central où le personnel des établissements de santé peut retirer et envoyer les échantillons
Utilisation de sous-traitants – tous possèdent une expertise logistique et gèrent le transport	Services de coursiers/ messagerie professionnel dédiés (ONG, entreprise sociale, privé), p. ex. Riders for Health	Ils ont les compétences pour concevoir un système dédié, y compris dans les zones difficiles d'accès ou mal desservies ; ils assurent le retour des résultats ou le transport de fournitures sur des itinéraires prévus sans frais supplémentaires	Les coûts totaux peuvent sembler plus élevés puisque le coût du système est forfaitaire (il comprend les véhicules, le transport, les chauffeurs et les conducteurs de motocyclettes, les frais d'exploitation, etc.) et qu'il est géré par un tiers (les ressources, comme le personnel du ministère de la santé ou des partenaires, ne seront pas partagées mais feront l'objet d'un coût supplémentaire)	À utiliser dans les pays où les infrastructures routières sont limitées et peu développées, et où les prestataires de services de transport ont des capacités limitées
	Services de coursiers/ messagerie professionnel non dédiés, p. ex. FedEx ou DHL	Ils sont spécialisés dans le retrait et la livraison de colis, avec des retraits à la demande ou à intervalles réguliers, la production de justificatifs et la possibilité de faire un suivi des envois	Tous ne souhaitent pas ou ne sont pas en mesure de transporter des échantillons biologiques potentiellement infectieux ; les coûts sont parfois élevés ; la couverture et la flexibilité sont parfois limitées ; le rapport coût-efficacité pour le retour des résultats n'est pas toujours favorable	À utiliser lorsque le coût supplémentaire de ce type de services est justifié par l'importance accordée à l'assurance d'obtenir un transport rapide et en toute sécurité des échantillons accompagné des justificatifs appropriés, de pouvoir réaliser un suivi, d'obtenir le nom et la signature du destinataire, et de recevoir une prestation personnalisée fournie par des spécialistes des services express ; la couverture est meilleure dans les grandes villes
	Service postal national, service de coursiers/ messagerie non spécialisé (public ou semi-privé)	Il s'agit généralement d'une entité paraétatique, avec laquelle le ministère de la santé a plus de facilité de passer un contrat qu'avec un service de coursiers/ messagerie privé ; il est mandaté pour être présent dans l'ensemble du pays ; il fonctionne généralement selon un calendrier préétabli	Il est disponible et accessible dans les bureaux de poste locaux ; il respecte les horaires ; il peut lui être difficile de garantir le transport approprié d'échantillons devant être transportés dans des délais stricts ou à une température devant être respectée de manière stricte, à moins qu'il ne dispose d'un service spécifique offrant ces garanties (p. ex. un courrier express)	À utiliser dans les pays où le système postal national est solide et dispose d'une bonne couverture ; si ce n'est pas le cas, il doit être utilisé uniquement pour des échantillons dont les conditions de transport ne sont pas trop strictes et dont la durée de conservation est suffisamment longue, par exemple les échantillons de gouttes de sang séché

approprié, des kits pour prendre en charge le liquide qui pourrait s'échapper des tubes par déversement et du matériel de conditionnement adapté doivent être disponibles, y compris des contenants de transport sûrs et sécurisés répondant aux exigences de chaque type d'échantillon.

**Intégration.** Le réseau de diagnostic peut être intégré, et utiliser ainsi un même système et un même réseau d'orientation pour différents types d'échantillons ou différents programmes concernant plusieurs maladies. Dans cette situation, l'intégration sera généralement plus facile à réaliser et plus efficace pour ce qui concerne le transport des échantillons depuis la structure à partir de laquelle sont orientés les échantillons jusqu'au premier site ou hub où sont réalisés les tests de diagnostic de première ligne. Le réseau national d'orientation des échantillons au niveau global doit toujours être totalement intégré, ce qui signifie qu'il doit être en mesure de prendre en charge tous les types d'échantillons pour tous les types de maladies. Cependant, afin de parvenir à cette intégration, il sera parfois nécessaire d'inclure au transport et à la logistique des systèmes distincts spécifiques pour certains tests ou certains échantillons en fonction de l'itinéraire à suivre et/ou de l'emplacement des laboratoires, et en fonction des exigences requises pour la prise en charge de certains échantillons. Par exemple, le laboratoire où sont réalisés les tests de dépistage du VIH à l'aide de l'amplification des acides nucléiques peut être différent du laboratoire où sont réalisées les cultures en vue du diagnostic de la tuberculose ; des itinéraires et une logistique distincts peuvent donc être nécessaires pour certains aspects spécifiques des réseaux de transport des échantillons. En outre, selon le type d'échantillon ainsi que d'autres facteurs, les mécanismes de transport utilisés sur chaque itinéraire peuvent différer. Par exemple, les échantillons qui doivent être transportés le jour même dans des délais très courts, ou qui nécessitent d'être conservés à une température contrôlée, ne pourront pas être pris en charge par un système de transport public où les délais ou les températures ne pourront pas être maîtrisés. Enfin, en cas d'enquête sur une épidémie, les échantillons doivent parfois être transportés en urgence et ne peuvent alors pas être pris en charge par les mécanismes de transport habituels.

**Options de fournisseurs offrant des services de transport et de logistique.** Le réseau national d'orientation des échantillons

s'appuiera probablement sur une combinaison des options présentées au Tableau 10, en fonction du niveau dans le système de santé et des caractéristiques géographiques de chaque région.

## 7.2 PACKS DE PRELEVEMENTS DES ECHANTILLONS POUR LA REALISATION DES TESTS DE DIAGNOSTIC CHEZ LE NOURRISSON ET DES EXAMENS DE MESURE DE LA CHARGE VIRALE

Plus de 10 types de produits ou fournitures différents sont nécessaires pour le prélèvement d'échantillons de sang total sur des patients permettant d'obtenir du plasma après séparation ou pour le prélèvement de gouttes de sang séché en vue de la réalisation de tests d'amplification des acides nucléiques (soit pour établir le diagnostic d'infection, soit pour effectuer la mesure de la charge virale). Certains de ces produits ou de ces fournitures, tels que les cartes en papier-filtre utilisées pour le prélèvement d'échantillons de gouttes de sang séché, ne conviennent que pour un emploi particulier et ne peuvent provenir que de fournisseurs spécifiques. D'autres, comme les compresses ou les tampons alcoolisés, sont des produits génériques. Au début de la mise en place des programmes visant à réaliser des tests pour le diagnostic chez le nourrisson, les pays devaient se procurer chacun de ces articles individuellement, ce qui rendait leur commande et leur distribution dans les établissements de santé particulièrement complexes. En outre, une rupture de stock d'un seul de ces articles pouvait compromettre la qualité des échantillons de sang ou empêcher leur prélèvement et/ou leur traitement.

S'inspirant de l'expérience acquise dans le domaine du diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson, les fournisseurs ont mis au point des packs de prélèvement d'échantillons de plasma ou de gouttes de sang séché en vue de réaliser des tests de mesure de la charge virale. Ces packs sont destinés à faciliter l'approvisionnement ainsi que la distribution des produits et des fournitures, et à garantir leur qualité. Les packs de prélèvement d'échantillons destinés à obtenir du plasma ou des gouttes de sang séché contiennent des kits de prélèvement individuels et à usage unique qui comprennent tous les produits et les fournitures nécessaires au prélèvement et au séchage (pour les gouttes de sang séché) d'un échantillon dans un établissement de santé et à son transport jusqu'au laboratoire.

**Tableau 11. Packs de prélèvement d'échantillons de sang total et de plasma**

N°	Article	Quantité	Spécifications
1	Alcool pour tampon, isopropyl à 70 %	1	Alcool pour tampon WBCL
2	Compresse de gaze, 8 plis, non stérile 10 x 10 cm	1	Compresse de gaze, 8 plis, non stérile 100 x 100 mm
3	Gants d'examen en latex non poudrés	2	Gants d'examen en latex, non poudrés, taille : moyen
4	Pansement	1	Pansement
5	Sac transparent autoclavable pour articles contaminés 415 x 600 mm (1 par pack)	1	Sac transparent autoclavable pour articles contaminés 415 x 600 mm
6	5 mL EDTA-treated evacuated tube	1	Tube 5 ml avec K2-EDTA lavande 13 x 100 mm
7	Porte-aiguille à tube à vide	1	Porte-aiguille à démontage rapide
8	Aiguille pour tube à vide, 21 G	1	Aiguille multi-usage stérile verte pour tube à vide 21 G x 1,5 pouce, 38 x 0,8 mm
9	Garrot (1 par pack)	1	Garrot élastique synthétique jetable, sans clip, sans latex, non stérile
10	Boîte de conditionnement	1	Boîte blanche avec revêtement 385 x 310 x 145 mm
11	Pipette de transfert Pasteur (en option) <sup>a</sup>	1	Pipette de transfert Pasteur 1 ml à pointe fine, conditionnement individuel, stérile (peut être demandée moyennant un supplément de prix)

<sup>a</sup> Utilisée pour transférer l'aliquot de plasma après la centrifugation, avant son transport au laboratoire.

Tableau 12. Packs de prélèvement de gouttes de sang séché

N°	Article	Quantité	Diagnostic chez le nourrisson	Charge virale	Spécifications
1	Instructions relatives au prélèvement des gouttes de sang séché	1	✓	✓	Fiche d'instructions relatives au prélèvement des gouttes de sang séché
2	Gants non poudrés	2	✓	✓	Gants d'examen en latex, non poudrés, taille : moyen
3	Tampon de gaze alcoolisé	2	✓	✓	Tampon de gaze médicale imprégné d'alcool, à usage unique, en emballage individuel
4	Lancette	1	✓	✓	Lancette rétractable à usage unique avec lame non réglable d'une profondeur de pénétration de 2 mm (ne doit pas être du type aiguille)
5	Compresse de gaze	1	✓	✓	Compresse de gaze, 8 plis, non stérile 50 x 50 mm
6	Tube capillaire avec EDTA	1	✗	✓	Tube capillaire avec EDTA de 100 µl, en plastique, avec marquage à 70 µl
7	Papier-filtre pour le prélèvement de gouttes de sang séché S&S 903	1	✓	✓	Carte Whatman 903 ou Munktell TNF, perforée
8	Support de séchage pour la carte de prélèvement de gouttes de sang séché	1	✓	✓	Support de séchage pour carte Whatman 903
9	Sachet de déshydratant (silice)	3	✓	✓	Sachet indicateur contenant du gel de silice (1 gramme)
10	Sac en plastique	1	✓	✓	Sac à fermeture par pression et glissière (zip), avec perméabilité limitée aux gaz, pourvu d'une zone d'écriture blanche (150 mm x 180 mm)
11	Conditionnement et reconditionnement	1	✓	✓	Conditionnement et reconditionnement : cinq sacs par pack
12	Boîte de conditionnement	1	✓	✓	Boîte en carton pouvant contenir tous les éléments du pack, avec couvercle à rabat
13	Formulaire de demande de laboratoire (facultatif)	1	✓	✓	Formulaire personnalisé de demande de diagnostic précoce chez le nourrisson/de mesure de la charge virale, imprimé en double exemplaire, en bloc de 50 ou 100
14	Étiquettes autocollantes de codes-barres (facultatif)	1	✓	✓	Étiquettes autocollantes de code-barres personnalisées pour le diagnostic précoce chez le nourrisson ou la mesure de la charge virale

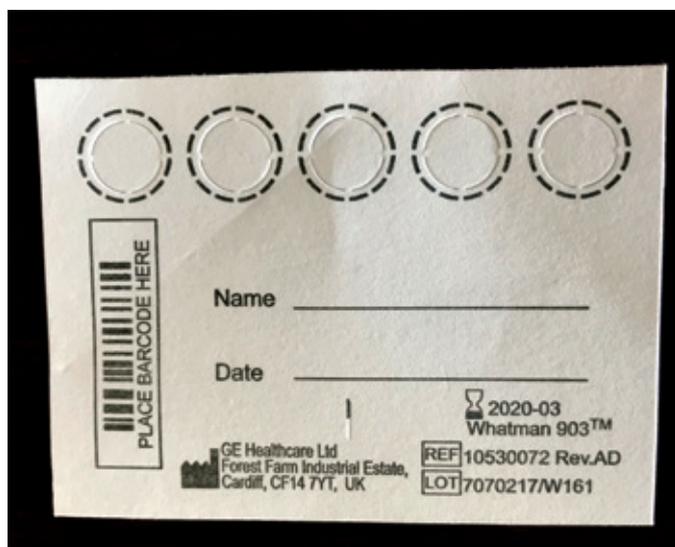


## Contenu des packs de prélèvement des échantillons

Le tableau 11 liste des articles inclus dans les kits à usage unique pour le prélèvement par ponction veineuse d'échantillons de sang dans des tubes EDTA (un pack contient le nécessaire pour 100 tests) permettant l'obtention de plasma qui sera utilisé pour réaliser un examen de mesure de la charge virale. Une fois prélevés, ces échantillons peuvent alors soit (1) être envoyés directement au laboratoire où sont réalisés les tests pour être traités (centrifugation) afin d'extraire le plasma qui sera testé, soit (2) être centrifugés dans l'établissement de santé afin de séparer le plasma qui sera transféré dans un autre tube, celui-ci étant ensuite envoyé au laboratoire pour y être testé, en respectant les conditions de stockage appropriées.

Le tableau 12 liste des articles inclus dans les kits à usage unique de prélèvement de gouttes de sang séché sur cartes perforées (un pack contient le nécessaire pour 20 ou 50 tests) qui peuvent être utilisées pour réaliser des tests de diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson ou des tests de mesure de la charge virale.

Un pack de prélèvement d'échantillons de gouttes de sang séché conçu spécifiquement pour la réalisation de tests de mesure de la charge virale contient les mêmes articles, avec en plus, dans chaque kit, un tube microcapillaire EDTA. L'utilisation de ce tube microcapillaire EDTA permet de s'assurer que le volume requis de sang est bien prélevé, puis transféré sur chaque point du papier-filtre. Le test de mesure de la charge virale est une mesure quantitative, qui dépend fortement de la quantité de sang utilisée pour réaliser le test, quel que soit le type d'échantillon. Des données limitées suggèrent qu'en comparaison des échantillons de plasma, l'utilisation de gouttes de sang transférées sur une carte prévue pour le prélèvement d'échantillons de sang séché permet d'obtenir des résultats de test fiables. Par conséquent, l'utilisation d'un tube ou d'une pipette microcapillaire graduée pour le prélèvement d'un volume fixe peut permettre d'obtenir une plus grande précision dans la préparation des échantillons de gouttes de sang séché. Les agents de santé doivent être formés de manière appropriée aux différences qui existent entre les techniques et les processus de prélèvement des échantillons de gouttes de sang séché qui seront utilisés pour le diagnostic chez le nourrisson et pour la mesure de la charge virale.



Source : M. Rioja, Clinton Health Access Initiative.

## Quels sont les avantages escomptés de l'utilisation de packs de prélèvement d'échantillons ?

Pour un programme national, les avantages apportés par les packs de prélèvement d'échantillons sont les suivants:

- Simplification et normalisation des prévisions, des achats et de la chaîne d'approvisionnement (au lieu de commander chaque article individuellement à différents fabricants) ;
- Garantie de la disponibilité des articles nécessaires dans les bonnes proportions et réduction du gaspillage ;
- Simplification et accélération de l'extension des services de test sur de nouveaux sites, tous les articles nécessaires à la formation du personnel et à la réalisation de tests étant conditionnés ensemble ; et
- Diminution des coûts de l'ensemble des articles par rapport à des achats séparés au détail.

Pour les établissements de santé, les avantages apportés par les packs de prélèvement d'échantillons sont les suivants :

- Assurance de la qualité des différents articles des packs si la fiabilité du fournisseur a déjà été démontrée, ce qui est particulièrement important pour certains articles qui doivent respecter strictement les normes de qualité (notamment les lancettes et les gants sans poudre) afin de garantir que les soins prodigués au patient sont appropriés, que l'échantillon est correctement préparé (ce qui réduit le risque de rejet de l'échantillon par le laboratoire) et que la sécurité de l'utilisateur final est assurée ;
- Diminution du risque de réorientation vers d'autres utilisations d'articles tels que les gants, réduisant ainsi les ruptures de stock et le gaspillage de certains articles ;
- Facilitation du partage ou de la distribution des packs de kits à usage unique en conditionnement individuel vers des sites satellites où la demande en tests pour les patients est peu importante ;
- Simplification de la vérification des stocks, du suivi, et de la réalisation des inventaires et de la distribution des fournitures ; et
- Simplification du flux de travail dans le service de consultations, puisque disposer d'un pack de kits à usage unique en conditionnement individuel permet aux agents de santé de prendre directement dans la boîte un sac contenant tout ce dont ils ont besoin pour le prélèvement d'un échantillon.

## Quels sont les fournisseurs qui proposent des packs de prélèvement d'échantillons ?

Ces packs préconditionnés peuvent être obtenus facilement auprès d'au moins deux fournisseurs qui se procurent les différents articles et éléments contenus dans les kits directement auprès de chaque fabricant :

- LASEC (<https://www.lasec.com/diagnostics>) ; et
- LabMate (<https://www.labmate.co.za>).

## Conclusion

En garantissant que les agents de santé ou les techniciens de laboratoire disposent dans un seul kit ou dans une seule boîte de tous les articles dont ils ont besoin, la préparation de packs de prélèvement d'échantillons en vue de la réalisation de tests d'amplification des acides nucléiques a permis de simplifier et de normaliser la chaîne d'approvisionnement de ces fournitures et de ces produits, et de diminuer les retards dans la réalisation des tests qui résultaient de ruptures de stock ou du détournement d'un seul de ces articles. De nombreux pays ont maintenant acquis de l'expérience dans l'utilisation de ces packs et, par voie de conséquence, ont connu une diminution du gaspillage, ce qui leur permet de commander désormais un stock tampon moins important. Le recours à ces packs constitue en lui-même une alternative d'un meilleur rapport coût-efficacité que l'achat en grandes quantités de chacun des différents articles de manière individuelle, et la diminution importante du gaspillage qui en résulte contribue aussi à ce que les pays puissent réaliser des économies supplémentaires substantielles. En outre, l'utilisation de ces packs a contribué de manière significative à l'expansion dans plusieurs pays aux ressources limitées des services de tests pour le diagnostic chez le nourrisson et pour la mesure de la charge virale.

### 7.3 INTERVENTIONS OPERATIONNELLES : UTILISATION DE LA TECHNIQUE DE MESURE DE LA CHARGE VIRALE POUR LE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A VIH CHEZ LE NOURRISSON

Dans les pays à revenu faible ou moyen, l'accès aux tests permettant le diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson s'est considérablement élargi au cours de la dernière décennie, mais il reste encore limité. Ainsi, en 2017, seuls 51 % des nourrissons exposés au VIH ont bénéficié d'un test de diagnostic précoce au cours de leurs deux premiers mois de vie (11), comme le recommande l'OMS (2). Plusieurs difficultés ont limité l'expansion de l'accès à ce test qui est pourtant essentiel à cette population particulièrement vulnérable. Le test de diagnostic chez le nourrisson a été jusqu'ici principalement proposé dans des laboratoires centralisés, nécessitant le transport d'échantillons de gouttes de sang séché, les cliniciens et les soignants devant alors souvent attendre des semaines, voire des mois, avant de recevoir les résultats leur permettant de prendre les actions cliniques appropriées. Ces retards peuvent être dus à plusieurs facteurs, notamment :

- La nécessité de regrouper les échantillons des nourrissons en lots jusqu'à ce qu'une série complète (un « run ») puisse être réalisée, ce qui permet de faire des économies et de rendre le rapport coût-efficacité de ces tests le plus favorable possible ;
- En raison du faible volume de tests de diagnostic à réaliser chez des nourrissons, le nombre d'appareils et de laboratoires capables d'effectuer ces tests reste limité et ils se trouvent de ce fait parfois très éloignés des établissements de santé, ce qui crée un environnement où l'approvisionnement est difficile à assurer, avec de fréquentes ruptures de stock de réactifs dans les laboratoires ;
- Le coût des réactifs utilisés pour réaliser des tests de diagnostic chez le nourrisson, qui pouvait être – et est parfois encore – plus élevé que le coût de ceux utilisés pour d'autres tests d'amplification des

acides nucléiques du VIH, comme les tests de mesure de la charge virale ; et

- Comme le prélèvement de gouttes de sang séché se fait également souvent en vue de réaliser des tests de mesure de la charge virale et que le nombre de tests à réaliser chaque mois chez des nourrissons est faible, il arrive que le matériel utilisé pour le prélèvement d'échantillons chez les nourrissons soit réorienté – et il peut l'être – vers le prélèvement d'échantillons en vue de réaliser des mesures de la charge virale, ce qui entraîne parfois des ruptures de stock de ce matériel, lequel devient alors indisponible pour l'éventuel prélèvement d'échantillons chez des nourrissons.

Dans les pays à ressources limitées, les tests de diagnostic qualitatifs chez le nourrisson ont été principalement utilisés pour diagnostiquer une infection à VIH chez les nourrissons exposés au VIH. La technique d'amplification des acides nucléiques utilisée pour la mesure de la charge virale (PCR quantitative) est très similaire, voire souvent la même, que celle utilisée pour le dépistage chez le nourrisson ou tests qualitatifs. Le terme « PCR à ADN du VIH » est un synonyme couramment utilisé pour le test de diagnostic de l'infection à VIH chez les nourrissons ; cependant, plusieurs techniques actuellement sur le marché ne ciblent pas spécifiquement l'ADN du VIH. Le type d'échantillon le plus couramment utilisé pour réaliser un test d'amplification des acides nucléiques à des fins de diagnostic chez le nourrisson est le sang total, qui peut contenir de l'ADN proviral, de l'ARN intracellulaire et de l'ARN extracellulaire. Comme dans le cas de l'utilisation d'échantillons de gouttes de sang total séché pour réaliser des tests de mesure de la charge virale (voir la sous-section 6.1), l'utilisation de sang total pour les tests qualitatifs de diagnostic chez le nourrisson permet généralement de détecter ces différents types d'acides nucléiques du VIH. De l'ADN et de l'ARN du VIH étant tous les deux présents, les termes « tests virologiques » ou « tests d'amplification des acides nucléiques du VIH » sont désormais plus justes pour désigner les tests PCR réalisés chez les nourrissons que le terme « PCR à ADN du VIH ».

### Considérations actuelles

Dans les recommandations de l'OMS de 2010 sur le diagnostic de l'infection à VIH chez les nourrissons et les enfants (74) et dans les lignes directrices unifiées de l'OMS de 2016 sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH (2) il est recommandé que les tests virologiques réalisés pour diagnostiquer l'infection à VIH chez le nourrisson soient effectués en utilisant la technique de PCR avec recherche d'ADN du VIH sur des échantillons de sang total ou des gouttes de sang séché, la PCR avec recherche d'ARN du VIH sur du plasma ou des gouttes de sang séché, ou la technique ultrasensible de recherche de l'antigène p24 sur du plasma ou des gouttes de sang séché. En outre, il est recommandé dans les directives des pays à revenu élevé, notamment celles des États-Unis d'Amérique (75), d'utiliser un test de recherche d'ARN du VIH pour diagnostiquer une infection à VIH chez le nourrisson.

Les résultats actuels des travaux de recherche suggèrent que les tests de recherche d'ARN du VIH (souvent quantitatifs) peuvent donner des résultats comparables aux tests détectant spécifiquement la présence d'ADN (76–79). Toutefois, la faisabilité technique et clinique de l'utilisation de tests de recherche d'ARN et/ou de tests quantitatifs pour

**Table 13. Sensibilité et spécificité des tests de mesure de la charge virale au Mozambique et en Ouganda**

Pays	Type d'échantillon	Taille de l'échantillon	Sensibilité (IC à 95 %) <sup>a</sup>	Spécificité (IC à 95 %) <sup>a</sup>
Mozambique (80)	Plasma	1021	100 % (96,2-100,0 %)	99,9 % (99,4-100,0 %)
Ouganda (81)	Plasma	520	98,9 % (96,7-99,6 %)	98,8 % (96,6-99,6 %)

<sup>a</sup> Sensitivity and specificity using a treatment failure threshold of 1000 copies/mL.

ce diagnostic reste sujette à caution, les mères et les nourrissons étant de plus en plus souvent exposés à un traitement antirétroviral par le biais des programmes de prévention de la transmission mère-enfant du VIH, de l'option B+ et des politiques « traiter tous », toutes les études antérieures ayant été menées avant 2003, et donc avant l'entrée dans l'ère de l'option B+.

## Données actualisées

Deux études ont été menées récemment afin de mieux connaître les performances et le rôle potentiel de l'utilisation de tests VIH quantitatifs (mesure de la charge virale) utilisant des gouttes de sang séché pour le diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson âgé de moins de 18 mois (80,81). Ces études ont été menées dans des situations actuelles où les taux d'exposition des mères et des nourrissons aux antirétroviraux sont élevés. Au Mozambique, 95 % des mères et leurs nourrissons recevaient respectivement un traitement antirétroviral ou une prophylaxie à base d'antirétroviraux. En Ouganda, 75 % de ces mères recevaient un traitement antirétroviral et 65 % de leurs nourrissons recevaient une prophylaxie à base d'antirétroviraux.

Dans l'étude menée au Mozambique, la sensibilité et la spécificité de l'utilisation du test de mesure de la charge virale pour détecter l'infection étaient respectivement de 100,0 % et 99,9 %. La valeur prédictive positive était de 99 % (IC à 95 % : 94,3-100,0 %) et la valeur prédictive négative de 100 % (IC à 95 % : 99,6-100,0 %). Dans l'étude menée en Ouganda, la sensibilité et la spécificité de l'utilisation du test de mesure de la charge virale pour détecter l'infection étaient respectivement de 98,9 % et 98,8 %.

L'un des aspects clés à prendre en considération dans ces deux études était que les échantillons de gouttes de sang séché étaient préparés en utilisant un tampon et les techniques de préparation couramment employés pour préparer les échantillons utilisés pour la réalisation des tests de diagnostic chez le nourrisson.

Les recommandations actuelles de l'OMS indiquent, et ces données le confirment, que la mesure de la charge virale peut être utilisée comme test de diagnostic chez le nourrisson. De fait, certaines techniques visent à cibler spécifiquement et uniquement l'ARN du VIH, mais des études ont bien montré que leur sensibilité et leur spécificité étaient élevées, ce qui les rend comparables aux techniques de référence. Elles ont, en conséquence, reçu une préqualification de l'OMS.

Bien que certains fabricants aient déjà cherché à obtenir une approbation pour les deux types d'utilisation, il serait préférable qu'ils demandent une approbation réglementaire dans le cadre des revendications d'usage actuelles et/ou futures de leurs tests de mesure de la charge virale, afin d'aider à la mise en œuvre de cette technique.

## Considérations programmatiques

L'utilisation de tests de mesure de la charge virale ou de tests à double revendication comme tests de diagnostic chez le nourrisson présente certains avantages potentiels, notamment :

- Optimisation du flux de travail dans les laboratoires, car les échantillons prélevés en vue d'un test de diagnostic chez le nourrisson et les échantillons prélevés en vue d'une mesure de la charge virale peuvent être regroupés, ce qui permet de diminuer le temps d'attente avant que le nombre d'échantillons soit suffisant pour obtenir un lot de test (« run ») complet et de réaliser les tests de diagnostic pour des nourrissons ;
- Diminution du risque qu'à mesure de l'expansion des programmes de mesure de la charge virale, une priorité moindre soit accordée au diagnostic du nourrisson dans les établissements de santé et les laboratoires ;
- Rationalisation des prévisions et de la quantification des besoins pour la réalisation des tests de diagnostic chez le nourrisson et des tests de mesure de la charge virale ;
- Simplification des achats, de la gestion de la chaîne d'approvisionnement et de la distribution des produits et des fournitures utilisés pour le prélèvement d'échantillons en vue du diagnostic chez le nourrisson et de la mesure de la charge virale ;
- Réalisation d'économies grâce à la parité des prix entre les tests de mesure de la charge virale et les tests de diagnostic chez le nourrisson, et accroissement de l'efficacité des opérations au laboratoire et des processus d'approvisionnement ; et
- Amélioration des soins, le résultat de la mesure de la charge virale pouvant être fourni au moment du diagnostic si un nourrisson s'avère infecté par le VIH.

## Conclusions

La création de systèmes de diagnostic plus efficaces, davantage rationalisés et plus à même d'aider à une prise en charge clinique de qualité est essentielle pour l'amélioration des soins. Le recours à des tests de mesure de la charge virale validés pour une double utilisation permettant également la réalisation d'un diagnostic chez le nourrisson doit être envisagé afin d'atténuer les difficultés actuellement rencontrées lors de la mise en œuvre et d'améliorer le diagnostic de l'infection à VIH chez le nourrisson.

**Tableau 14. Évaluations techniques des plateformes de diagnostic précoce chez le nourrisson pratiquées sur le lieu de soins**

Type de test	Entité ayant réalisé l'évaluation	Type d'échantillon	Sensibilité (IC à 95 %)ª	Spécificité (IC à 95 %)ª
Alere™ m-PIMA HIV-1/2 Detect	WHO PQ CDC/NHLS	Sang total	98,67 % (95,27-99,84 %)	100,00 % (97,59-100,00 %)
	Consortium pour le diagnostic précoce chez le nourrisson	Sang total	99,00 % (96,45-99,88 %)	99,97 % (99,83-100,00 %)
Cepheid Xpert® HIV-1 Qual	WHO PQ CDC/NHLS	Sang total	98,86 % (93,83-99,97 %)	100,00 % (97,55-100,00 %)
	Consortium pour le diagnostic précoce chez le nourrisson	Sang total	96,79 % (92,68-98,95 %)	99,91 % (99,76-99,97 %)
	WHO PQ CDC/NHLS	Gouttes de sang séché	99,34 % (96,40-100,00 %)	100,00 % (97,60-100,00 %)

## 7.4 NOUVEAUX OUTILS DE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU VIH CHEZ LES NOURRISSONS À UTILISER SUR LE LIEU DE SOINS

Les investissements consacrés pendant la dernière décennie au renforcement des réseaux de laboratoires conventionnels ont permis d'élargir l'accès aux tests de diagnostic précoce chez le nourrisson. Pourtant, en 2015, seuls 51 % des nourrissons exposés au VIH ont bénéficié d'un test de dépistage avant l'âge de deux mois (82).

L'arrivée des techniques de diagnostic précoce de l'infection à VIH chez le nourrisson à pratiquer sur le lieu de soins (10) représente une avancée qui donne la possibilité d'étendre la couverture de ces tests. Leur mise en œuvre permettra d'obtenir les résultats des tests le jour même, de commencer le traitement plus tôt et de remédier à certaines des principales limites des réseaux conventionnels de diagnostic précoce chez le nourrisson, notamment les longs délais d'exécution des tests et les taux élevés de perdus de vue.

Des progrès significatifs ont été obtenus pour garantir la qualité des nouvelles techniques de diagnostic précoce de l'infection à VIH chez le nourrisson à pratiquer sur le lieu de soins.

Les autorisations par des autorités de régulation et les évaluations techniques concernant l'utilisation des tests de diagnostic précoce chez le nourrisson réalisés sur le lieu de soins sont les suivantes (les pays tiennent souvent compte de ces autorisations lorsqu'ils achètent des tests de diagnostic) :

- **CE-IVD (Conformité Européenne in vitro diagnostics).** Quatre techniques de diagnostic précoce chez le nourrisson à pratiquer sur le lieu de soins ont reçu la certification CE-IVD : Alere™ m-PIMA HIV-1/2 Detect, Cepheid Xpert® HIV-1 Qual, Diagnostics for the Real World SAMBA I HIV-1 Qual Test et SAMBA II HIV-1 Qual Whole Blood Test.
- **Préqualification de l'OMS :** deux techniques de diagnostic précoce chez le nourrisson à pratiquer sur le lieu de soins ont répondu aux exigences de l'OMS : Alere™ m-PIMA HIV 1/2 Detect (83) et Cepheid Xpert® HIV-1 Qual (84), qui ont reçu la préqualification de l'OMS le 13 juin 2016.

Évaluations techniques indépendantes : le Consortium pour le diagnostic précoce chez le nourrisson réalisé sur le lieu de soins est composé d'un groupe d'investigateurs principaux de six pays qui effectuent des évaluations techniques sur le terrain des plateformes

de diagnostic précoce du nourrisson pratiquées sur le lieu de soins afin d'accélérer la publication de données indépendantes sur leur performance ainsi que les processus d'approbation et la mise en œuvre dans les pays. Une synthèse des résultats de neuf évaluations techniques menées sur le terrain dans ces six pays a été réalisée (Tableau 14). Au total, 3383 échantillons ont été testés à l'aide du test Alere™ m-PIMA HIV-1/2 Detect, et 4401 échantillons ont été testés à l'aide du test Cepheid Xpert® HIV-1 Qual (85).

## Recommandations de l'OMS

Dans les lignes directrices unifiées de l'OMS de 2016 sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH (2) il est recommandé que les techniques d'amplification des acides nucléiques mises au point et validées pour une pratique sur le lieu de soins ou à proximité puissent être utilisées pour le dépistage précoce de l'infection à VIH chez le nourrisson. La réalisation sur le lieu de soins du diagnostic précoce de l'infection à VIH chez le nourrisson permet de réduire les délais d'exécution des tests, de limiter les pertes de patients le long de la cascade d'activités à assurer lors du dépistage du VIH, de diminuer la mortalité infantile et de transférer certaines tâches à des catégories d'agents de santé d'un niveau moins élevé dans les établissements de santé décentralisés (2).

## Utilisation actuelle

Plusieurs pays ont mis en œuvre les techniques de diagnostic précoce chez le nourrisson à pratiquer sur le lieu de soins. En 2016, l'Afrique du Sud, le Malawi et le Mozambique ont fait état des résultats de projets pilotes utilisant ces techniques ; par rapport aux systèmes de laboratoire classiques, ils ont montré des délais d'exécution des tests beaucoup plus courts pour l'obtention des résultats, et une augmentation des taux de mise en route du traitement antirétroviral (86–88). Compte tenu du taux de mortalité élevé et précoce chez les nourrissons vivant avec le VIH non traités (89,90), le diagnostic précoce chez le nourrisson réalisé sur le lieu de soins pourrait également être associé à une diminution de la mortalité infantile observée. Sur la base de la certification CE-IVD et de la préqualification de l'OMS, de la fiabilité des résultats obtenus lors d'évaluations techniques indépendantes menées sur le terrain, de l'éligibilité vis-à-vis du mécanisme d'approvisionnement des bailleurs de fonds, de la recommandation de l'OMS en faveur du recours au diagnostic précoce chez le nourrisson sur le lieu de soins et des premiers résultats des projets pilotes de mise en œuvre concernant l'impact sur les patients, les pays devraient d'ores et déjà commencer à planifier la mise en œuvre de ces techniques en les intégrant dans les directives

nationales pour les soins et le traitement de l'infection à VIH, les plans stratégiques nationaux, les plans opérationnels nationaux du PEPFAR, les demandes de subventions au Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, et les budgets des programmes de lutte contre le VIH.

## Conclusions

Les données disponibles sur la performance de ces tests réalisés dans les conditions de terrain prévues sont maintenant suffisantes pour étayer une demande d'approbation par les autorités nationales de régulation, d'obtenir rapidement et commencer à élargir leur utilisation. Les performances observées d'un pays à l'autre étaient similaires, aussi bien lorsque les tests étaient réalisés en laboratoire que sur le terrain. La réalisation d'évaluations techniques plus poussées de ces plateformes a peu de chances d'apporter des éléments supplémentaires, et pourrait au contraire retarder la mise en œuvre et la réalisation en temps opportun du diagnostic chez les nourrissons vivant avec le VIH, alors que cette population est très importante et particulièrement vulnérable.

Les organismes nationaux de régulation sont encouragés à ne pas retarder l'adoption de ces plateformes par la réalisation d'évaluations supplémentaires, mais plutôt à adopter un processus rapide et rationalisé d'enregistrement et d'approbation au niveau national afin que ces plateformes puissent être mis en œuvre immédiatement.

## 7.5 INTERVENTIONS OPERATIONNELLES : CONSIDERATIONS ACTUALISEES CONCERNANT L'ELABORATION D'UN PAQUET COMPLET D'ACTIVITES DE GESTION DE LA QUALITE POUR LES TESTS REALISES SUR LE LIEU DE SOINS DANS LE CADRE DES PROGRAMMES DE SANTE NATIONAUX

L'introduction et la mise en œuvre de ces techniques pratiquées sur le lieu de soins et la possibilité de décentraliser les tests ont considérablement amélioré l'accès aux services de diagnostic. De nouvelles recommandations de l'OMS ont été publiées depuis 2015 (2). En 2016, l'OMS a recommandé, sous certaines conditions, l'utilisation des techniques d'amplification des acides nucléiques mises au point et validées pour être utilisées sur le lieu de soins ou à proximité en vue de réaliser un dépistage précoce de l'infection à VIH chez le nourrisson. En outre, la réalisation sur le lieu de soins de tests de numération des CD4 peut être utilisée pour créer en priorité et en urgence un lien avec les soins et mettre en route un traitement antirétroviral. Enfin, plusieurs techniques à pratiquer sur le lieu de soins ou à proximité ont reçu une préqualification depuis 2015 pour le diagnostic précoce chez le nourrisson, pour la numération des cellules T CD4+, pour la mesure de la charge virale du VIH et du virus de l'hépatite C, ainsi que pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, de l'infection à VIH et de la syphilis (91).

Il a été démontré que le recours aux tests réalisés sur le lieu de soins accélère la prestation des services de santé et leur décentralisation. Une revue systématique a montré que la réalisation d'une numération des CD4 sur le lieu de soins en soutien à l'initiation du traitement antirétroviral (92) est associée à une amélioration significative du

lien avec les services de soins du VIH et à une amélioration de la promptitude dans l'initiation du traitement antirétroviral. En outre, les résultats d'études menées au Malawi et au Mozambique publiés récemment ont montré que le recours à des tests réalisés sur le lieu de soins pour le diagnostic précoce chez le nourrisson permettait de réduire considérablement les délais d'exécution de ces tests et d'augmenter les taux d'initiation du traitement antirétroviral (93,94).

Cette décentralisation des tests qualitatifs et quantitatifs présentait à la fois des opportunités et des défis liés au fait que la décentralisation du réseau de tests impose aux pays de faire le suivi d'un nombre toujours plus grand d'appareils et d'opérateurs. Il a donc fallu étendre les systèmes traditionnels d'évaluation externe de la qualité pour atteindre un nombre sans précédent d'établissements de santé et, dans de nombreux cas, envisager de nouveaux mécanismes pouvant aider au bon déroulement du processus de gestion de la qualité.

Les principes présentés tout au long de la publication sur l'amélioration de la qualité du dépistage du VIH sur le lieu de soins (95) restent très pertinents. Cependant, il est essentiel de mettre à jour les considérations pour les pays et les partenaires de mise en œuvre, car les données d'expérience concernant les techniques pratiquées sur le lieu de soins et les mécanismes d'assurance qualité sont maintenant beaucoup plus substantielles. Avec l'acquisition d'une plus grande expérience, il est devenu important d'adopter une approche plus globale d'assurance qualité de ces techniques afin de garantir la fiabilité et l'exactitude des tests. Il existe plusieurs options alternatives à mener dans le cadre de l'assurance qualité qui peuvent se combiner pour former un paquet complet d'activités à associer au système classique de contrôle de la bonne exécution des tests :

- La formation continue et l'évaluation permanente des compétences ;
- Les contrôles de qualité internes ;
- Les panels d'échantillons pour le contrôle qualité externe ; D'autres options d'évaluation externe de la qualité, si aucun panel d'échantillons de contrôle qualité externe n'est disponible :
  - ≈ Sur papier ou en ligne ;
  - ≈ Tester les échantillons en double/tests inversés sur des échantillons en double ;
- Gestion des données à travers un système de connectivité ; et
- Formation sur site et mentorat.

Chaque mécanisme d'assurance de la qualité peut concerner une ou plusieurs des différentes étapes de la cascade d'activités à assurer lors de la réalisation des tests ; cependant, une fois regroupés pour former un ensemble, ces mécanismes constituent une approche globale et exhaustive.

### L'importance de disposer d'un paquet complet d'activités de gestion de la qualité pour les techniques pratiquées sur le lieu de soins

Parce qu'elle permet de garantir la fiabilité et l'exactitude des résultats, la gestion de la qualité des tests de diagnostic est essentielle à la qualité globale des soins. Les évaluations de la qualité des tests de diagnostic *in vitro* avant leur mise sur le marché, telles qu'elles sont assurées dans le mécanisme de préqualification de l'OMS, fournissent des informations

sur la sécurité, la qualité et les performances des produits, sur la fiabilité de leur fabrication ainsi que sur la meilleure façon de mettre en œuvre les systèmes de gestion de la qualité. En outre, des autorités de régulation strictes visent à évaluer les produits de qualité pour l'usage auquel ils sont destinés. Ensemble, ces différents processus permettent de garantir que seuls des produits de haute qualité sont sélectionnés pour être inclus dans le système d'approvisionnement.

Toutefois, une assurance et un contrôle de la qualité continus sont nécessaires pour garantir l'exactitude et la précision des résultats produits par les tests de diagnostic afin d'éviter les erreurs de diagnostic. L'utilisation de contrôles internes et d'étalons vise à éliminer les différences d'erreur aléatoire et d'erreur systématique entre chaque échantillon, ainsi qu'entre les échantillons et des étalons connus. Les programmes de contrôle externe avec recours à un système de contrôle de la bonne exécution des tests évaluent de manière spécifique la précision avec laquelle un laboratoire ou un établissement teste des échantillons stabilisés dont la valeur ou le résultat est connu. Les résultats de ces évaluations ont pour fonction d'alerter les programmes nationaux de tout problème éventuel, ceux-ci pouvant alors prendre des mesures pour en déterminer la cause et identifier des solutions possibles. Ces informations sont particulièrement utiles pour bien connaître les niveaux de performance des différentes structures, ainsi que pour examiner l'ensemble du réseau national de laboratoires. En outre, la réalisation connectée d'un suivi des données à la recherche des taux de valeurs non valides, de contrôles quotidiens et d'un examen des profils d'utilisation des différentes techniques basées sur les appareils peut fournir des informations essentielles sur la qualité des tests, sur les erreurs récurrentes des appareils ou des opérateurs et sur l'éventuelle nécessité d'une formation de recyclage ou d'un encadrement spécifique.

Le recours à un ensemble complet de mécanismes de gestion de la qualité peut aider à identifier des lacunes qui pourront alors être portées à l'attention des responsables de programme des laboratoires. Avec la mise en place de programmes d'assurance de la qualité solides, les structures où les tests sont réalisés et les programmes de laboratoire peuvent travailler ensemble afin de prévenir, détecter et corriger les problèmes tout au long de la cascade d'activités à accomplir lors de la réalisation des tests et de faire le suivi de tous les aspects d'un programme de test pour assurer la continuité et la qualité des services. Le programme complet de gestion de la qualité doit regrouper une série d'activités qui, ensemble, sont en mesure de couvrir tous les aspects de la réalisation des tests, notamment :

- L'identification des patients ;
- Le prélèvement des échantillons ;
- La prise en charge des échantillons ;
- La garantie des conditions de stockage des échantillons et des réactifs, ainsi que le respect des dates d'expiration ;
- La manière dont sont utilisés les échantillons ;
- L'assurance de la bonne performance de la technique ;
- La manière dont sont utilisés les réactifs, si nécessaire ;
- L'assurance de la bonne réalisation des procédures techniques ;

- L'interprétation des résultats ; et
- L'enregistrement des résultats.

Cet ensemble complet de gestion de la qualité des tests réalisés sur le lieu de soins est destiné à compléter les activités de surveillance pré et post-commercialisation proposées et en cours dans les laboratoires nationaux et décrites dans d'autres publications de l'OMS (96–99).

## Considérations relatives à la mise en œuvre dans le cadre de l'élaboration d'un ensemble de mécanismes de gestion de la qualité

Pour être solide et complet, tout ensemble de mécanismes de gestion de la qualité des tests réalisés sur le lieu de soins nécessite d'associer des activités concernant la qualité et l'utilisation de panels d'échantillons pour le contrôle qualité externe. Le fait de mettre en place un ensemble complet de mécanismes comprenant certaines des stratégies alternatives examinées ici permettra de couvrir toute la cascade des activités qui doivent être assurées lors de la réalisation des tests et de faire un suivi plus régulier des tests exécutés de manière décentralisée. Les programmes nationaux doivent au minimum envisager les mesures suivantes : l'utilisation de séries d'échantillons pour le contrôle de la bonne exécution des tests ; l'encouragement des fournisseurs à mettre en place des systèmes de contrôle interne solides ; la réalisation de formations et d'évaluations des compétences en cours d'emploi ; la gestion connectée des données en ligne ; ainsi que la mise en place de formations régulières et planifiées sur site et d'un tutorat.

Pour étayer la mise en place d'un programme complet de gestion de la qualité, il convient d'élaborer des politiques nationales de santé qui tiennent compte des ressources disponibles afin que ce programme soit adopté de manière durable et que des mesures d'assurance de la qualité puissent être mises en œuvre dans chaque type de situation. En plus d'explorer différents modèles, les pays doivent prendre en compte le calendrier et la fréquence des activités d'assurance de la qualité, le contenu de chaque activité ainsi que le coût à prévoir pour mener ces activités. Tous ces paramètres ont des implications importantes en termes de qualité et de coût, et il est essentiel que les décisions soient prises en fonction des politiques et des données propres à chaque pays. Certains des paramètres permettant de mieux appréhender la mise en œuvre d'un programme complet de gestion de la qualité sont indiqués ci-dessous.

En outre, les mécanismes programmatiques habituellement employés en matière de qualité conservent toute leur importance pour assurer l'approvisionnement et la mise en circulation en continu de tests de qualité. L'inspection régulière des lots, l'entretien, la maintenance et la surveillance après la mise sur le marché sont les piliers incontournables sur lesquels se fonde le système global d'assurance de la qualité des laboratoires que cet ensemble complet de mécanismes de gestion de la qualité pour les tests réalisés sur le lieu de soins doit venir compléter (98,99).

Tout programme de gestion de la qualité doit également comprendre une activité d'examen des données et la prise de mesures préventives et correctives claires et cohérentes, le cas échéant. Il s'agit là d'un élément essentiel du programme, qui doit être clairement planifié et déterminé afin de garantir que chaque problème sera traité et que les opérateurs recevront le soutien nécessaire leur permettant de continuer à réaliser des tests et à fournir des résultats de qualité.

## 8. CONCLUSIONS

L'expansion de la mise en œuvre des approches de suivi du traitement par la réalisation de tests de mesure de la charge virale et de tests de diagnostic chez le nourrisson sera indispensable pour garantir la qualité des soins et des traitements ainsi que le succès des programmes. Le fait de choisir le réseau de diagnostic, les types d'échantillons ainsi que

les interventions et les stratégies les plus appropriés dans chaque pays et pour chaque partenaire au niveau national et régional permettra de soutenir cet effort, de renforcer la collaboration et d'optimiser les investissements réalisés dans la mise en œuvre des tests en vue d'obtenir des effets manifestes.



## RÉFÉRENCES

1. Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH : Recommandations pour une approche de santé publique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013 (<https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/fr/>, page consultée le 5 février 2020).
2. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach - second edition 2016. Geneva, World Health Organization, 2016 (<https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>, page consultée le 5 février 2020).
3. Dernières informations sur le suivi du traitement : mesure de la charge virale et numération des CD4. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2017 (<https://www.who.int/hiv/pub/arv/treatment-monitoring-info-2017/fr/>, page consultée le 5 février 2020).
4. 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>, page consultée le 5 février 2020).
5. HIV market report: the state of the HIV treatment, testing, and prevention markets in low- and middle-income countries, 2017-2022. Boston, Clinton Health Access Initiative, 2018.
6. Un programme historique d'accès au diagnostic du VIH permettra d'économiser 150 millions de dollars et aidera à atteindre les nouveaux objectifs mondiaux de lutte contre le VIH. Genève, ONUSIDA, 2014 (<https://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2014/september/20140925prviralload>, page consultée le 5 février 2020).
7. Hologic Global Access Initiative: A revolutionary approach to diagnostic testing for resource-limited settings. Marlborough (MA), Hologic, 2019 (<https://www.hologic.com/globalaccessinitiative>, page consultée le 5 février 2020).
8. Cepheid announces expanded access to Xpert family of virology tests in global regions with the greatest need. Sunnyvale (CA), Cepheid, 2018 (<http://www.cephid.com/en/about/news-events/press-releases/319-cepheid-announces-expanded-access-to-xpert-family-of-virology-tests-in-global-regions-with-the-greatest-need>, page consultée le 5 février 2020).
9. Putting HIV and HCV to the test: a product guide for point-of-care CD4 tests and laboratory-based and point-of-care HIV and HCV viral load tests. Geneva, Médecins Sans Frontières, 2017.
10. HIV/AIDS diagnostics technology landscape. 5th ed. Geneva, Unitaïd, 2015 ([http://www.unitaid.org/assets/UNITAID\\_HIV\\_Nov\\_2015\\_Dx\\_Landscape-1.pdf](http://www.unitaid.org/assets/UNITAID_HIV_Nov_2015_Dx_Landscape-1.pdf), page consultée le 5 février 2020).
11. Miles to go: closing gaps, breaking barriers, righting injustices. Geneva, UNAIDS, 2018 (<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/global-aids-update>, page consultée le 5 février 2020).
12. Le diagnostic du VIH et l'utilisation des ARV chez le nourrisson exposé au virus: mise à jour programmatique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2018 (<https://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis-arv-infants/fr/>, page consultée le 5 février 2020).
13. 90-90-90 : une cible ambitieuse de traitement pour aider à mettre fin à l'épidémie du sida. Genève, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (ONUSIDA), 2014 (<https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2014/90-90-90>, page consultée le 5 février 2020).
14. Population-based HIV impact assessments [website]. New York: ICAP at Columbia University, 2019 (<https://phia.icap.columbia.edu>, page consultée le 5 février 2020).
15. Faire de la charge virale un suivi de routine : réussites et défis de l'utilisation en routine du suivi de la charge virale. Genève, Médecins Sans Frontières, 2016 (<https://www.msfaaccess.org/making-viral-load-routine>, page consultée le 5 février 2020).
16. Vojnov L, Venter F, Sacks J, Ehrenkranz P, Kiyaga C, Reynolds S et al. Next steps in HIV treatment monitoring: a call to action to ensure the use of viral load test results. En préparation.
17. HIV viral load scale-up tools [site Web]. Addis Ababa, ASLM, 2019 (<http://www.aslm.org/hiv-viral-load-testing/hiv-viral-load-scale-tool>, page consultée le 5 février 2020).
18. Tools for scaling-up viral load monitoring [website]. Washington (DC), USAID, 2019 (<https://aidsfree.usaid.gov/news-events/tools-scaling-viral-load-monitoring>, page consultée le 5 février 2020).
19. AIDSFree viral load and early infant diagnosis knowledge base [base de données en ligne]. Washington (DC), USAID, 2019 (<https://aidsfree.usaid.gov/resources/vl-eid>, page consultée le 5 février 2020).

20. Abbott RealTime HIV-1 instructions for use. Chicago, Abbott Laboratories, 2014.
21. Public report: Abbott RealTime HIV-1. Geneva, World Health Organization, 2016 ([https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/180423\\_amended\\_final\\_pqpr\\_0145\\_027\\_00\\_v11.pdf](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/180423_amended_final_pqpr_0145_027_00_v11.pdf), page consultée le 5 février 2020).
22. m-PIMA™ HIV-1/2 VL cartridge guide. Chicago, Abbott Laboratories, 2019.
23. Public report: m-PIMA HIV-1/2 VL. Geneva, World Health Organization, 2019 ([https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/190408\\_pqdx\\_0359\\_032\\_00\\_pqpr\\_mpima.pdf](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/190408_pqdx_0359_032_00_pqpr_mpima.pdf), page consultée le 5 février 2020).
24. GENERIC HIV Charge Virale instructions for use. Collingwood (NJ), Biocentric, 2019.
25. NucliSENS EasyQ® HIV-1 v2.0 instructions for use. Marcy-l'Étoile, bioMérieux, 2010.
26. Public report: NucliSENS EasyQ® HIV-1 v2.0. Geneva, World Health Organization, 2017 ([https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/pqdx\\_0127\\_016\\_00\\_public\\_report\\_v3.pdf?ua=1](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/pqdx_0127_016_00_public_report_v3.pdf?ua=1), page consultée le 5 février 2020).
27. ExaVir™ Load instructions for use, version 3. Uppsala, Caviidi, 2011.
28. Xpert® HIV-1 Viral Load instructions for use. Sunnyvale (CA), Cepheid, 2017.
29. Public report: Xpert® HIV-1 viral load. Geneva, World Health Organization, 2017 ([https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/170830\\_amended\\_final\\_pqpr\\_0192\\_0193\\_0194\\_0195\\_070\\_00\\_v3.pdf?ua=1](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/170830_amended_final_pqpr_0192_0193_0194_0195_070_00_v3.pdf?ua=1), page consultée le 5 février 2020).
30. Aptima™ HIV-1 Quant Dx Assay instructions for use. Marlborough (MA), Hologic, 2017.
31. Public report: Aptima™ HIV-1 Quant Dx Assay. Geneva, World Health Organization, 2018 ([https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/180207\\_final\\_pqpr\\_0236\\_078\\_00\\_v5\\_IFU\\_v4.pdf?ua=1](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/180207_final_pqpr_0236_078_00_v5_IFU_v4.pdf?ua=1), page consultée le 5 février 2020).
32. artus® HI Virus -1 RG RT-PCR Kit handbook, Hilden: Qiagen, 2013.
33. artus® HI Virus -1 QS-RGQ Kit handbook. Hilden, Qiagen, 2013.
34. COBAS® AmpliPREP/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0 instructions for use. Basel, Roche, 2017.
35. Public report: COBAS® AmpliPREP/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0. Geneva, World Health Organization, 2018 ([https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/160530\\_amended\\_final\\_public\\_report\\_pqdx\\_0200\\_046\\_00\\_taqman96.pdf?ua=1](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/160530_amended_final_public_report_pqdx_0200_046_00_taqman96.pdf?ua=1), page consultée le 5 février 2020).
36. cobas® HIV-1 Quantitative Nucleic Acid Test for Use on the cobas® 4800 System instructions for use. Basel, Roche, 2018.
37. cobas® HIV-1 Quantitative Nucleic Acid Test for Use on the cobas® 6800/8800 Systems instructions for use. Basel, Roche, 2017.
38. HIV Real-TM Quant DX handbook. Como, Sacace Biotechnologies, 2015.
39. VERSANT® HIV-1 RNA 1.5 Assay instructions for use. Munich, Siemens, 2017.
40. Bonner K, Siemieniuk RA, Boozary A, Roberts T, Fajardo E, Cohn J. Expanding access to HIV viral load testing: a systematic review of RNA stability in EDTA tubes and PPT beyond current time and temperature thresholds. *PLoS One*, 2014;9:e113813.
41. Hardie DR, Korsman SN, Ameer S, Vojnov L, Hsiao N-Y. Reliability of plasma HIV viral load testing beyond 24 hours: insights gained from a study in a routine diagnostic laboratory. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0219381.
42. Gullett JC, Nolte FS. Quantitative nucleic acid amplification methods for viral infections. *Clin Chem*, 2015, 61:72-8.
43. Undetectable: how viral load monitoring can improve HIV treatment in developing countries. Geneva, Médecins Sans Frontières, 2012.
44. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*, 2000, 342:921-9.
45. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, Sewankambo NK, Serwadda D, Wabwire-Mangen F et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet*, 2001, 357:1149-53.
46. Avettand-Fènoël V, Hocqueloux L, Ghosn J, Cheret A, Frange P, Melard A et al. Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications. *Clin Microbiol Rev*, 2016, 29:859-80.
47. Parkin NT. Measurement of HIV-1 viral load for drug resistance surveillance using dried blood spots: literature review and modeling of contribution of DNA and RNA. *AIDS Rev*, 2014, 16:160-71.
48. Lee TH, Stromberg RR, Heitman JW, Sawyer L, Hanson CV, Busch MP. Distribution of HIV type 1 (HIV-1) in blood components: detection and significance of high levels of HIV-1 associated with platelets. *Transfusion*, 1998, 38:580-8.

49. Smit PW, Sollis KA, Fiscus S, Ford N, Vitoria M, Essajee S et al. Systematic review of the use of dried blood spots for monitoring HIV viral load and for early infant diagnosis. *PLoS One*, 2014, 9:e86461.
50. Vojnov L, Carmona S, Zeh C, Markby J, Boeras D, Prescott MR et al. The performance of using dried blood spot specimens for HIV-1 viral load testing: a systematic review and meta-analysis. En préparation.
51. Holodniy M, Mole L, Yen-Lieberman B, Margolis D, Starkey C, Carroll R et al. Comparative stabilities of quantitative human immunodeficiency virus RNA in plasma from samples collected in VACUTAINER CPT, VACUTAINER PPT, and standard VACUTAINER tubes. *J Clin Microbiol*, 1995, 33:1562-6.
52. Ginocchio CC, Wang XP, Kaplan MH, Mulligan G, Witt D, Romano JW et al. Effects of specimen collection, processing, and storage conditions on stability of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in plasma. *J Clin Microbiol*, 1997, 35:2886-93.
53. Holodniy M, Rainen L, Herman S, Yen-Lieberman B. Stability of plasma human immunodeficiency virus load in VACUTAINER PPT plasma preparation tubes during overnight shipment. *J Clin Microbiol*, 2000, 38:323-6.
54. Elbeik T, Nassos P, Kipnis P, Haller B, Ng VL. Evaluation of the VACUTAINER PPT Plasma Preparation Tube for use with the Bayer VERSANT assay for quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA. *J Clin Microbiol*, 2005, 43:3769-71.
55. Giordano M, Kelleher T, Colonna RJ, Lazzarin A, Squires K. The effects of the Roche AMPLICOR HIV-1 MONITOR UltraSensitive Test versions 1.0 and 1.5 viral load assays and plasma collection tube type on determination of response to antiretroviral therapy and the inappropriateness of cross-study comparisons. *J Clin Virol*, 2006, 35:420-5.
56. Griffith BP, Mayo DR. Increased levels of HIV RNA detected in samples with viral loads close to the detection limit collected in plasma preparation tubes (PPT). *J Clin Virol*, 2006, 35:197-200.
57. Wan H, Seth A, Rainen L, Fernandes H. Coamplification of HIV-1 proviral DNA and viral RNA in assays used for quantification of HIV-1 RNA. *J Clin Microbiol*, 2010, 48:2186-90.
58. Salimnia H, Moore EC, Crane LR, Macarthur RD, Fairfax MR. Discordance between viral loads determined by Roche COBAS AMPLICOR human immunodeficiency virus type 1 monitor (version 1.5): standard and ultrasensitive assays caused by freezing patient plasma in centrifuged Becton-Dickinson Vacutainer brand plasma preparation tubes. *J Clin Microbiol*, 2005, 43:4635-9.
59. García-Bujalance S, Ladrón de Guevara C, González-García J, Arribas JR, Zamora F, Gutiérrez A. Elevation of viral load by PCR and use of plasma preparation tubes for quantification of human immunodeficiency virus type 1. *J Microbiol Methods*, 2007, 69:384-6.
60. Rebeiro PF, Kheshti A, Bebawy SS, Stinnette SE, Erdem H, Tang YW et al. Increased detectability of plasma HIV-1 RNA after introduction of a new assay and altered specimen-processing procedures. *Clin Infect Dis*, 2008, 47:1354-7.
61. Kran AM, Jonassen TØ, Sannes M, Jakobsen K, Lind A, Maeland A et al. Overestimation of human immunodeficiency virus type 1 load caused by the presence of cells in plasma from plasma preparation tubes. *J Clin Microbiol*, 2009, 47:2170-4.
62. Kraft CS, Binongo JN, Burd EM, Eaton ME, McCloskey CB, Fernandes H et al. Successful use of Plasma Preparation Tubes™ (PPTs) in the COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 test. *J Clin Virol*, 2013, 57:77-9.
63. Fernandes H, Morosyuk S, Abravaya K, Ramanathan M, Rainen L. Evaluation of effect of specimen-handling parameters for plasma preparation tubes on viral load measurements obtained by using the Abbott RealTime HIV-1 load assay. *J Clin Microbiol*, 2010, 48:2464-8.
64. Adachi D, Benedet M, Tang JW, Taylor GD. Comparative evaluation of Roche's COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test v2.0 and Abbott's RealTime m2000sp/rt HIV-1 assay on PPTs and EDTA samples. *J Clin Virol*, 2014, 60:78-9.
65. Cloherty G, Swanson P, Lucic D, Dieckhaus K, Anthony P, Cataline P et al. Clinical implications of elevated HIV-1 viral load results obtained from samples stored frozen in vacutainer plasma preparation tubes. *J Virol Methods*, 2014, 204:91-2.
66. Goedhals D, Scott LE, Moretti S, Cooper MA, Opperman WJ, Rossouw I. Evaluation of the use of plasma preparation tubes for HIV viral load testing on the COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 version 2.0. *J Virol Methods*, 2013, 187:248-50.
67. BD Vacutainer® PPT instructions for use. Franklin Lakes (NJ), Becton, Dickinson and Company, 2015.
68. K2E K2EDTA Sep. Kremsmünster, Greiner Bio-One, 2019 (<https://shop.gbo.com/en/row/products/preanalytics/venous-blood-collection/vacurette-tube/edta/k2e-k2edta-sep>, page consultée le 5 février 2020).
69. K2EDTA Gel Tube. Negeri Sembilan, TUD, 2019 ([http://www.tud.my/product\\_info\\_901003-100013.htm](http://www.tud.my/product_info_901003-100013.htm), page consultée le 5 février 2020).
70. Putting HIV and HCV to the test. Geneva, Médecins Sans Frontières, 2017 ([https://www.msf.org/sites/msf.org/files/putting\\_hiv\\_and\\_hcv\\_to\\_the\\_test.pdf](https://www.msf.org/sites/msf.org/files/putting_hiv_and_hcv_to_the_test.pdf), page consultée le 5 février 2020).
71. Sacks JA, Fong Y, Perez Gonzalez M, Andreotti M, Baliga S, Garrett N et al. Performance of Cepheid GeneXpert HIV-1 viral load plasma assay to accurately detect treatment failure: a clinical meta-analysis. *AIDS*, 2019, 33(12):1881-1889.
72. Sacks JA, Fong Y, Gonzalez MP, Andreotti M, Baliga S, Garrett N et al. Performance of cepheid GeneXpert HIV-1 viral load plasma assay to accurately detect treatment failure: a clinical meta-analysis. *AIDS*, 2019, 33(12):1881-1889.

73. Note d'information : Éléments à prendre en considération pour l'adoption et l'utilisation de dispositifs de dépistage conjoint des maladies au sein de réseaux de laboratoires intégrés. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273013/WHO-HTM-TB-2017.06-fre.pdf>, page consultée le 5 février 2020).
74. WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. Geneva, World Health Organization, 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44275>, page consultée le 5 février 2020).
75. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Washington (DC), United States Department of Health and Human Services, 2018 (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/509/diagnosis-of-hiv-infection-in-infants-and-children>, page consultée le 5 février 2020).
76. Delamere C, Burgard M, Mayaux MJ, Blanche S, Doussin A, Ivanoff S et al. HIV-1 RNA detection in plasma for the diagnosis of infection in neonates. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997, 15:121-5.
77. Nesheim S, Palumbo P, Sullivan K, Lee F, Vink P, Abrams E et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV-infected infants. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 2003, 32:192-5.
78. Simonds RJ, Brown TM, Thea DM, Orloff SL, Steketee RW, Lee FK et al. Sensitivity and specificity of a qualitative RNA detection assay to diagnose HIV infection in young infants. *AIDS*, 1998, 12:1545-9.
79. Young N, Shaffer N, Chaowanachan T, Chotpitayasunondh T, Vanparapar N, Mock PA et al. Early diagnosis of HIV-1 infected infants in Thailand using RNA and DNA PCR assays sensitive to non-B subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 2000, 24:401-7.
80. Vubil A, Nhachigule C, Loquiha O, Meggi B, Mabunda N, Bollinger T et al. Viral load assay performs comparably to early infant diagnosis assay to diagnose infants with HIV. *J Init AIDS Soc*, 2020, 23(1): e25422.
81. Kiyaga C, Fong Y, Okiira C, Kushemererwa GE, Kayongo I, Tadeo I et al. Viral load assay performed well when used as a diagnostic for infants. 11th International Workshop on HIV Pediatrics, Mexico City, Mexico, 19-20 July 2019.
82. Global Plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive. Geneva, UNAIDS, 2011 ([https://www.unaids.org/en/resources/documents/2011/20110609\\_JC2137\\_Global-Plan-Elimination-HIV-Children\\_en.pdf](https://www.unaids.org/en/resources/documents/2011/20110609_JC2137_Global-Plan-Elimination-HIV-Children_en.pdf), page consultée le 5 février 2020).
83. Public report: Alere™q HIV-1/2 Detect. Geneva, World Health Organization, 2016 ([http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/160613PQPublicReport\\_0226-032-00AlereHIVDetect\\_v2.pdf](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/160613PQPublicReport_0226-032-00AlereHIVDetect_v2.pdf), page consultée le 5 février 2020).
84. Public report: Cepheid Xpert®HIV-1 Qual. Geneva, World Health Organization, 2016 ([http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/160613PQPublicReport\\_0259-0700-00\\_XpertQualHIV\\_v2.pdf](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/160613PQPublicReport_0259-0700-00_XpertQualHIV_v2.pdf), page consultée le 5 février 2020).
85. Carmona S, Wedderburn C, Macleod W, Hsiao M, Jani I, Kroon M et al. Field performance of point-of-care HIV testing for early infant diagnosis: pooled analysis from six countries for the EID Consortium. ASLM2016, Cape Town, South Africa, 3-8 December 2016 (<https://eidconsortium.org/Files/EID%20Poster%20v5%20Low%20res.pdf>, page consultée le 5 février 2020).
86. Jani IV, Meggi B, Mabunda N, Vubil A, Tobaiwa O, Bollinger T et al. Effect of point-of-care early infant diagnosis on retention of patients and rates of antiretroviral therapy initiation on primary health care clinics: a cluster-randomized trial in Mozambique. 21st International AIDS Conference, Durban, South Africa, 18-22 July 2016.
87. Mwenda R. Impact of point-of-care EID testing into the national EID program: pilot experiences from Malawi. 21st International AIDS Conference, Durban, South Africa, 18-22 July 2016.
88. Technau K, Sherman G, Bhowan K, Murnane P, Coovadia AH, Kuhn L. Comparing point of care to laboratory HIV PCR testing at birth in a hospital setting in Johannesburg, South Africa (Abstract O-14). 8th International Workshop on HIV Pediatrics, Durban, South Africa, 15-16 July 2016.
89. Bourne DE, Thompson M, Brody LL, Cotton M, Draper B, Laubscher R et al. Emergence of a peak in early infant mortality due to HIV/AIDS in South Africa. *AIDS*, 2009, 23:101-6.
90. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*, 2004, 364:1236-43.
91. WHO list of prequalified in vitro diagnostic products. Geneva, World Health Organization, 2019 ([https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/PQ\\_list/en](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/PQ_list/en), page consultée le 5 février 2020).
92. Vojnov L, Markby J, Boeke C, Harris L, Ford N, Peter T. POC CD4 testing improves linkage to HIV care and timeliness of ART initiation in a public health approach: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2016, 11:e0155256.
93. Mwenda R, Fong Y, Magombo T, Saka E, Midiani D, Mwase C et al. Significant patient impact observed upon implementation of point-of-care early infant diagnosis technologies in an observational study in Malawi. *Clin Infect Dis*, 2018, 67:701-7.
94. Jani IV, Meggi B, Loquiha O, Tobaiwa O, Mudenyanga C, Zitha A et al. Effect of point-of-care early infant diagnosis on antiretroviral therapy initiation and retention of patients. *AIDS*, 2018, 32:1453-63.

95. Improving the quality of HIV-related point-of-care testing: ensuring the reliability and accuracy of test results. Geneva, World Health Organization, 2015 (<https://www.who.int/hiv/pub/toolkits/handbook-point-of-care-testing/en>, page consultée le 5 février 2020).

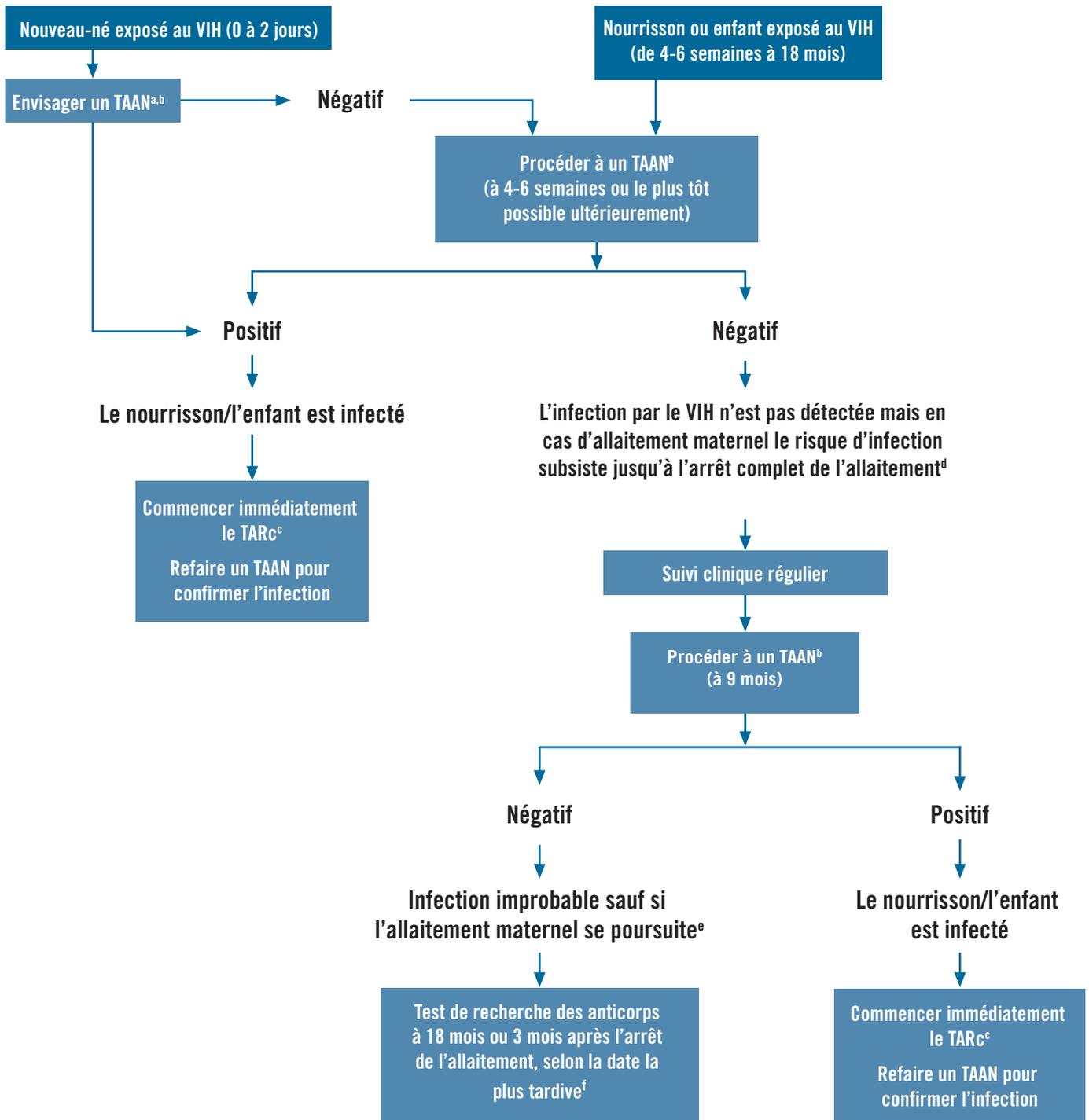
96. Prequalification of in vitro diagnostics. Geneva, World Health Organization, 2019 ([https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/en](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/en), page consultée le 5 février 2020).

97. Procurement of in vitro diagnostics. Geneva, World Health Organization, 2019 ([https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/procurement/en](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/en), page consultée le 5 février 2020).

98. Post-market surveillance for in vitro diagnostics (IVDs). Geneva, World Health Organization, 2019 ([https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/postmarket/en](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/postmarket/en), page consultée le 5 février 2020).

99. Quality assurance of in vitro diagnostics and laboratory technology. Geneva, World Health Organization, 2019 ([https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/quality/en](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/quality/en), page consultée le 5 février 2020).

## ANNEXE 1. ALGORITHME DE DIAGNOSTIC DU VIH CHEZ LE NOURRISSON



<sup>a</sup> Sur la base des Lignes directrices unifiées 2016 de l'OMS10, on peut envisager d'ajouter à l'algorithme de dépistage existant le TAAN à la naissance.

<sup>b</sup> Le TAAN sur le lieu des soins peut être utilisé pour diagnostiquer l'infection à VIH ainsi que pour confirmer les résultats positifs.

<sup>c</sup> Commencer le TAR sans retard. Procéder parallèlement à un nouveau test pour confirmer l'infection. À mesure que le traitement maternel est étendu et que les taux de TME diminuent, on peut s'attendre à davantage de résultats faux positifs. Si le deuxième test est négatif, un troisième TAAN s'impose avant l'interruption du TAR.

<sup>d</sup> Si l'enfant n'a jamais été nourri au sein, un test supplémentaire suivant un TAAN négatif à 4-6 semaines est inclus dans l'algorithme pour tenir compte des possibles résultats faux négatifs.

<sup>e</sup> Le risque de transmission du VIH subsiste tant que l'allaitement maternel se poursuit. Si le test à 9 mois est effectué moins de 3 mois après l'arrêt de l'allaitement, on risque de ne pas détecter une infection survenue pendant les derniers jours de l'allaitement. Le statut sérologique final sera déterminé sur la base d'un nouveau test effectué à 18 mois ou 3 mois après l'arrêt de l'allaitement (selon la date la plus tardive).

<sup>f</sup> Si l'allaitement est poursuivi au-delà de 18 mois, le diagnostic sérologique final ne peut être établi qu'après l'arrêt de l'allaitement. Si l'arrêt intervient avant 18 mois, le diagnostic sérologique final par recherche des anticorps ne peut être établi qu'à 18 mois. Le test de recherche des anticorps doit être effectué au moins 3 mois après l'arrêt de l'allaitement (pour permettre le développement des anticorps anti-VIH). Chez l'enfant de moins de 18 mois, un TAAN doit être effectué pour confirmer l'infection. Au-delà de 18 mois, le test de recherche des anticorps donnant un résultat négatif confirme que l'enfant n'est pas infecté alors qu'un résultat positif confirme qu'il l'est.



**Pour plus d'informations :**

Organisation mondiale de la Santé  
Département de lutte contre le VIH/sida  
20, avenue Appia  
1211 Genève 27  
Suisse

Courriel : [hiv-aids@who.int](mailto:hiv-aids@who.int)  
[www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv)

