

Guide pour la surveillance de la pharmacorésistance aux médicaments antituberculeux

Sixième édition



Organisation
mondiale de la Santé



**Guide pour
la surveillance de
la pharmacorésistance
aux médicaments
antituberculeux**

Sixième édition



**Organisation
mondiale de la Santé**

Guide pour la surveillance de la pharmacorésistance aux médicaments antituberculeux, sixième édition [Guidance for the surveillance of drug resistance in tuberculosis, sixth edition]

ISBN 978-92-4-002008-5 (version électronique)

ISBN 978-92-4-002009-2 (version imprimée)

© Organisation mondiale de la Santé 2021

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

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

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

Citation suggérée. Guide pour la surveillance de la pharmacorésistance aux médicaments antituberculeux, sixième édition [Guidance for the surveillance of drug resistance in tuberculosis, sixth edition]. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2021. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

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

Ventes, droits et licences. Pour acheter les publications de l'OMS, voir <http://apps.who.int/bookorders>. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir <https://www.who.int/fr/about/who-we-are/publishing-policies/copyright>.

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

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

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

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

La traduction française a été réalisée par Valérie Louis. En cas d'incohérence entre la version anglaise et la version française, la version anglaise est considérée comme la version authentique faisant foi.

Création Fiona Byrne.

Table des matières

Remerciements	v
Abréviations	vi
Introduction	1
Partie I Principes de la surveillance de la résistance aux médicaments antituberculeux	5
1 Mécanismes de surveillance produisant des données représentatives d'une population géographiquement définie	5
1.1 Systèmes de surveillance en continu basés sur des TDS systématiques	6
1.2 Enquêtes périodiques pour estimer la charge de pharmacorésistance	8
1.3 Réseaux de surveillance sentinelle pour le suivi des tendances au cours du temps	8
2 Stratification standardisée des résultats en fonction des caractéristiques des patients	9
2.1 Classifications des antécédents de traitement des patients	9
2.2 Tranches d'âge, sexe, statut pour le VIH et autres facteurs biographiques et cliniques relatifs aux patients	10
3 Méthodes d'analyse en laboratoire de qualité garantie pour la détermination de la résistance aux médicaments antituberculeux	12
3.1 Méthodes de TDS recommandées par l'OMS	12
3.2 Assurance de la qualité pour les TDS	17
4 Considérations éthiques	21
Partie II Planification et réalisation d'une enquête	25
5 Planification de l'enquête	25
5.1 Documents d'enquête et autres documents essentiels	25
5.2 Gouvernance de l'enquête	28
5.3 Former une équipe nationale de coordination de l'enquête	28
5.4 Fixer les objectifs	29
5.5 Définition de l'algorithme de test diagnostique	30
5.6 Développement d'un protocole et d'un calendrier	32
5.7 Installations minimales requises dans une zone d'enquête	32
5.8 Échantillonnage des cas	34
5.9 Budgétisation	41

5.10	Formation	42
5.11	État de préparation du réseau de laboratoires	43
5.12	Étude pilote	44
6	Mise en œuvre de l'enquête	44
6.1	Critères d'inclusion et d'exclusion	44
6.2	Recrutement des patients	45
6.3	Recueil, stockage et transport des échantillons	48
6.4	Suivi et évaluation	51
7	Gestion des données, analyse et diffusion des résultats d'enquête	52
7.1	Gestion de données	52
7.2	Analyse des données	55
7.3	Diffusion des résultats de l'enquête et implications politiques et pratiques	58
	Références	60
	Annexes	64
Annexe 1	– Exemples de conceptions d'algorithmes d'enquête	64
Annexe 2	– Guide pour l'élaboration d'un protocole d'enquête	66
Annexe 3	– Guide pour la fiche d'information des participants à l'enquête	72
Annexe 4	– Exemple de flowchart de patients recrutés	74
Annexe 5	– Tableaux récapitulatifs des principaux résultats	75
Annexe 6	– Modèle de budget de l'enquête	77
Annexe 7	– Modèle de formulaire de renseignements cliniques	79
Annexe 8	– Stockage des échantillons d'expectorations et des souches bactériennes	81
Annexe 9	– Expédition sécurisée des échantillons	84
	Partie I – Expédition des souches bactériennes et des échantillons d'expectorations	84
	Partie II – Inactivation et expédition d'échantillons non infectieux pour tests moléculaires	87
Annexe 10	– Modèle pour l'évaluation de l'état de préparation et du suivi de l'enquête	91
Annexe 11	– Modèle pour l'évaluation de l'état de préparation et du suivi du laboratoire central de référence	94
Annexe 12	– Modèle pour l'évaluation sur site de l'état de préparation et du suivi des installations de santé	99
Annexe 13	– Modèle pour le suivi à distance des centres de santé	103
Annexe 14	– Exemples d'indicateurs de qualité et d'avancement	104

Remerciements

Cette sixième édition a été écrite par Anna Dean et Olga Tosas Auguet.

Les personnes ci-dessous du personnel du siège et des bureaux régionaux de l'OMS ont fourni des contributions techniques et un examen critique : Vineet Bhatia, Philippe Glaziou, Nazir Ismail, Alexei Korobitsyn, Partha Pratim Mandal, Ernesto Montoro, Fukushi Morishita, Kyung Hyun Oh, Kalpeshsinh Rahevar et Hazim Timimi. Des conseils généraux ont été fournis par Katherine Floyd et Tereza Kasaeva. Des contributions techniques et un examen critique ont été fournis par les consultants suivants pour l'OMS et le TDR : Varalakshmi Elango, Eveline Klinkenberg et Jennifer Kealy.

L'élaboration de ce document a été guidée par le groupe d'experts externes suivant :

Andrea M. Cabibbe (Institut scientifique San Raffaele, Milan, Italie), Jacob Creswell (Stop TB Partnership, Genève, Suisse), Sophia Georghiou (Foundation for Innovative New Diagnostics, Genève, Suisse), Christopher Gilpin (Organisation internationale pour les migrations, Genève, Suisse), Mourad Gumusboga (Institut de médecine tropicale, Anvers, Belgique), Jennifer Harris (Centers for Disease Prevention and Control, Atlanta, États-Unis), Barry Kosloff (Zambart, Lusaka, Zambie), Ramya Kumar (Zambart, Lusaka, Zambie), Veriko Mirtskhulava (KNCV Tuberculosis Foundation, La Haye, Pays-Bas), Christiaan Mulder (KNCV Tuberculosis Foundation, La Haye, Pays-Bas), Sreenivas A. Nair (Stop TB Partnership, Genève, Suisse), Nnamdi Nwaneri (Le Fonds mondial, Genève, Suisse), Anita Suresh (Foundation for Innovative New Diagnostics, Genève, Suisse), Elisa Tagliani (Institut scientifique San Raffaele, Milan, Italie), Sabira Tahseen (National TB Control Programme, Islamabad, Pakistan), Swapna Uplekar (Foundation for Innovative New Diagnostics, Genève, Suisse), Wayne van Gemert (Stop TB Partnership, Genève, Suisse) et Mohammed Yassin (Le Fonds mondial, Genève, Suisse). Un examen d'experts a également été fourni par la Global Laboratory Initiative (GLI).

Certaines parties de cette édition mise à jour sont basées sur des matériaux développés par Matteo Zignol.

Abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
ATM	accord de transfert de matériel
CPC	chlorure de cétylpyridinium
CSG	capture, suivi et gestion
DHIS2	Logiciel d'information sanitaire de district 2
FIND	Fondation pour les nouveaux diagnostics innovants
GLI	Initiative mondiale des laboratoires
IATA	Association internationale du transport aérien
LPA	hybridation inverse sur bandelette
LSR	laboratoire supranational de référence
MAR	MAR (donnée) manquante aléatoirement
MGIT	Tube indicateur de croissance des mycobactéries
MoU	protocole d'accord
MTB	Mycobacterium tuberculosis
NGS	séquençage nouvelle-génération
OMS	Organisation mondiale de la santé
PPT	probabilité proportionnelle à la taille
RDRR	région déterminant la résistance à la rifampicine
RR	résistant à la rifampicine
SGE	séquençage du génome entier
SOP	procédure opérationnelle standard
TAT	délais d'exécution / temps de rendu des résultats
TB	tuberculose
TB-Hr / tuberculose Hr	tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide
TB-MR / tuberculose MR	tuberculose multirésistante
TB-RR / tuberculose RR	tuberculose résistante à la rifampicine
TB-UR / tuberculose UR	tuberculose ultrarésistante
TDS	test de pharmacosensibilité
WGS	Séquençage du génome entier

Introduction

Cette sixième édition du *Guide pour la surveillance de la pharmacorésistance relative à la tuberculose* (TB) est une version mise à jour des éditions précédentes publiées entre 1994 et 2015 (1–5). Le diagnostic et traitement corrects de la tuberculose doivent être disponibles et accessibles à tous ceux qui en ont besoin, conformément à l'objectif de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) visant à atteindre une couverture sanitaire universelle et à éviter les décès dus à une maladie évitable, soignable et guérissable. En 2014-2015, tous les États membres de l'OMS se sont engagés à mettre fin à l'épidémie de tuberculose d'ici 2030 en adoptant la stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose (*End TB*) et les objectifs de développement durable (ODD) des Nations Unies (6,7). Ce guide soutient leur appel pour un meilleur accès aux tests de diagnostic de la tuberculose, y compris un accès universel aux tests de sensibilité aux médicaments (TDS). En outre, il contribue à la résolution de l'Assemblée mondiale de la Santé de 2019 (WHA72.5) pour renforcer les efforts de lutte contre la résistance aux antimicrobiens (8), avec une reconnaissance de son importance déterminante en ce qui concerne la tuberculose.

Ce guide actualisé intègre l'expérience acquise au cours des 25 années du Projet mondial de surveillance de la pharmacorésistance aux antituberculeux (ci-après dénommé le Projet mondial), un projet lancé par l'OMS et l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (l'Union), soutenu par un réseau mondial de laboratoires supranationaux de référence de la tuberculose (LSR) (9). Il s'agit du plus ancien et du plus grand projet de surveillance de la résistance aux antimicrobiens au monde. Le projet mondial a servi de plate-forme commune pour l'évaluation aux niveaux national, régional et mondial de l'ampleur et des tendances de la pharmacorésistance aux antituberculeux. Il a quantifié la charge mondiale de la tuberculose résistante à la rifampicine (RR), de la tuberculose multirésistante (MD)¹ et de la tuberculose ultrarésistante (UR)². Plus important encore, il a aidé les pays à planifier la mise à l'échelle de la prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante en fournissant des données essentielles sur le fardeau national de maladie et sur les schémas de pharmacorésistance.

Depuis son lancement en 1994, le Projet mondial a collecté et analysé des données sur la résistance aux médicaments antituberculeux à partir de systèmes nationaux de surveillance et d'enquêtes périodiques dans 169 pays, ce qui représentent au total 99% du nombre estimé de patients atteints de tuberculose dans le monde (10). Les données de surveillance de pharmacorésistance sont publiées chaque année dans le Rapport mondial de l'OMS sur la tuberculose.

Le but de ce document est d'aider les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose à développer les mécanismes de surveillance les plus robustes possibles,

1 TB-MR : défini comme *Mycobacterium tuberculosis* avec résistance à la rifampicine et à l'isoniazide.

2 TB-UR : à partir de 2021, définie comme *Mycobacterium tuberculosis* avec résistance à la rifampicine (TB-RR), avec en plus résistance à une fluoroquinolone et au moins à un médicament du groupe A recommandé pour le traitement de la TB-RR.

en commençant par des enquêtes périodiques, spécifiques au niveau national, auprès d'un échantillon de patients. L'objectif final est d'établir des systèmes de surveillance systématique basés sur des TDS de routine. Ces lignes directrices promeuvent certains critères normalisés de surveillance afin de garantir la comparabilité des résultats au cours du temps à la fois au sein d'un même pays et entre les pays. Le public cible de ce document est constitué des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et, en particulier, de l'équipe de coordination de la surveillance, de préférence composée du responsable du programme, d'un spécialiste de laboratoire, d'un logisticien et d'un épidémiologiste ou statisticien.

Ce document est divisé en deux parties. La partie I décrit les principes du projet mondial qui devront être considérés comme fondamentaux pour la surveillance systématique de routine et les enquêtes périodiques, ainsi que les critères pour réussir la transition de l'un à l'autre. La partie II décrit les étapes nécessaires pour planifier et mettre en œuvre une enquête pour déterminer la charge de pharmacorésistance ainsi que pour gérer et interpréter les données collectées.

Changements par rapport aux éditions précédentes

Les lecteurs familiers avec l'édition 2015 « Tuberculose : lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmacorésistance » remarqueront les mises à jour suivantes dans l'édition actuelle :

- Pour faciliter l'élaboration d'un protocole d'enquête complet, un guide est fourni dans l'annexe 2 ainsi qu'une liste des autres documents d'enquête recommandés pour faciliter la planification et la mise en œuvre et pour garantir des données de haute qualité (section 5.1).
- Le rôle central des technologies moléculaires dans la surveillance en continu et les enquêtes est davantage mis en évidence, qu'elles soient utilisées seules ou en tant qu'outil de dépistage avant les méthodes basées sur la culture (section 3.1). Les avantages et les limites sont présentés pour différents tests, y compris Xpert® Tests MTB / RIF, Xpert Ultra, Truenat MTB-RIF Dx et l'hybridation inverse sur bandelette (LPA). Des exemples de différents algorithmes de tests de diagnostic sont présentés (section 5.5 et annexe 1) et doivent être adaptés aux objectifs de l'enquête ainsi qu'aux ressources et capacités disponibles.
- Le séquençage de nouvelle génération (séquençage du génome entier et séquençage ciblé de gènes) est présenté comme un outil de TDS à la fois complet et ayant un bon rapport coût-efficacité, tout en offrant d'utiles informations épidémiologiques supplémentaires (section 3.1).
- Des informations plus complètes sont fournies sur les bonnes pratiques de recueil, stockage et transport des échantillons et des prélèvements, afin de garantir que les tests requis puissent être effectués de manière sûre sur des matières de bonne qualité. Cela comprend à la fois les matières infectieuses (expectorations, souches bactériennes) et non infectieuses (cultures inactivées, expectorations conservées à l'éthanol) (section 6.3, annexe 8 et annexe 9).

- Pour les enquêtes en grappes, un plan d'échantillonnage avec taille de grappe variable est maintenant présenté, en plus du plan avec taille de grappe fixe qui a été précédemment recommandé. Cela peut être particulièrement pertinent dans des contextes où les centres de santé reçoivent un petit nombre de cas (section 5.8).
- Des modèles détaillés ont été inclus pour renforcer la planification et la mise en œuvre de l'enquête à tous les niveaux, garantissant des résultats de bonne qualité. Ces modèles fournissent des conseils pour : évaluer l'état de préparation de l'enquête et la capacité de suivi pour les aspects de gestion de haut niveau (annexe 10), évaluer l'état de préparation et la capacité de suivi au niveau du laboratoire central de référence (annexe 11), évaluer l'état de préparation et la capacité de suivi sur site au niveau des centres de santé (annexe 12), et la capacité de suivi à distance au niveau des centres de santé (annexe 13). Une liste des principaux indicateurs de qualité et d'avancement de l'enquête est également fournie (annexe 14).

Il y a actuellement d'autres directives pertinentes en cours d'élaboration par l'OMS qui, une fois publiées, pourront remplacer les informations plus anciennes contenues dans ce document. Cela pourra inclure des révisions sur la définition de cas et du cadre de notification pour la tuberculose (y compris les résultats du traitement contre la tuberculose pharmacosensible ou pharmacorésistante), des mises à jour sur l'utilisation de technologies de laboratoire déjà recommandées par l'OMS, et la recommandation de nouvelles technologies par l'OMS pour le diagnostic et les TDS de la tuberculose.

Principes de la surveillance de la résistance aux médicaments antituberculeux

1. Mécanismes de surveillance produisant des données représentatives d'une population géographiquement définie

« Surveillance » s'entend de la collecte, de la compilation et de l'analyse systématiques et continues de données à des fins de santé publique et de la diffusion d'informations de santé publique en temps voulu à des fins d'évaluation et aux fins d'une action de santé publique, selon les besoins.

Règlement sanitaire international de l'OMS (2005)

Le Projet mondial de surveillance de la résistance aux médicaments antituberculeux (Projet mondial) a été lancé en 1994 dans le but de recueillir et d'évaluer des données sur la résistance aux antituberculeux de manière systématique et continue partout dans le monde. Dans le cadre méthodologique standardisé conçu pour le Projet mondial, deux principales approches de la surveillance sont en mesure de collecter des données de pharmacorésistance de façon représentative d'une population géographiquement définie afin de permettre des comparaisons entre différents lieux et au sein d'un même lieu à travers le temps. Ces deux approches sont : (i) une surveillance en continu sur la base de TDS réalisés systématiquement sur la plupart des patients atteints de tuberculose à l'aide de tests phénotypiques et / ou génotypiques, et (ii) des enquêtes périodiques sur un échantillon représentatif de patients atteints de tuberculose pulmonaires.

Un système de surveillance en continu s'appuyant sur des TDS systématiques est le dispositif le plus en mesure de satisfaire les critères de systématisme et de continuité de la surveillance. Cependant, cette capacité reste insuffisante dans de nombreux pays et il est clair que des mesures de substitution sont nécessaires en fonction des caractéristiques et capacités propres à la région ou au pays. Par conséquent, dans de nombreux pays, les enquêtes périodiques auprès des patients atteints de tuberculose pulmonaire et sélectionnés de manière aléatoire demeurent la base de la surveillance de la pharmacorésistance.

Chaque pays devra adopter une vision à long terme de la surveillance et concevoir un système répondant le mieux possible à ses besoins actuels et prévisionnels. Ce système devra reposer sur des moyens durables et, dans l'idéal, permettre le suivi des tendances au cours du temps – un objectif inhérent à la surveillance. Les pays pourront

combiner certaines composantes des deux mécanismes essentiels de surveillance afin de répondre à leurs besoins et à leurs capacités spécifiques tout en progressant vers l'objectif final qui est d'effectuer les TDS systématiquement sur toutes les personnes atteintes de tuberculose.

Le Projet mondial mesure la prévalence de résistance chez les personnes faisant l'objet d'épisodes de tuberculose confirmée bactériologiquement et se présentant aux centres de santé (parmi les cas nouveaux ou précédemment traités - voir section 6.1 : Critères d'inclusion et d'exclusion). On présume que cette valeur est similaire à la prévalence de résistance chez les personnes atteintes de tuberculose qui ne se présentent pas pour recevoir de soins. Le TDS peut être incorporé aux enquêtes nationales sur la prévalence de la tuberculose pour estimer la prévalence de la résistance parmi les personnes atteintes de tuberculose dans la communauté. Cependant, le faible nombre de cas résistants détectés limite souvent la précision de ces estimations.

1.1 Systèmes de surveillance en continu basés sur des TDS systématiques

La mise en place de systèmes de surveillance en continu de la tuberculose pharmacorésistante fournit un meilleur accès en temps voulu aux traitements et aux soins appropriés. Cela offre également des avantages programmatiques, notamment une détection rapide des flambées, un suivi en temps réel de l'efficacité des interventions et une interprétation des tendances. Environ les deux tiers des pays qui rapportent actuellement des données au Projet mondial disposent de systèmes de surveillance en continu s'appuyant sur des laboratoires qui effectuent un travail de qualité garantie, capables de fournir des résultats de TDS systématiques pour la rifampicine dans la plupart des cas de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement (10). Les tests de diagnostic moléculaire rapide continuent de jouer un rôle central dans l'expansion en cours de la capacité de dépistage, avec un nombre croissant de pays passant des enquêtes périodiques à des systèmes de surveillance en continu. En raison des difficultés inhérentes à la collecte d'échantillons pour le dépistage chez les patients atteints de tuberculose extrapulmonaire, ces données ne sont pas encore recueillies. On présume que la prévalence de résistance parmi les cas de tuberculose extrapulmonaire est similaire à celle parmi les cas de tuberculose pulmonaire.

Les pays devront viser à effectuer un test de résistance à la rifampicine sur au moins 80% des échantillons confirmés bactériologiquement chez les cas de tuberculose nouveaux ou précédemment traités. Dans les endroits où une faible proportion de cas de tuberculose notifiés est confirmée bactériologiquement, l'adoption d'outils de diagnostic sensibles et l'amélioration de la validité des diagnostics cliniques sont essentielles. Là où les moyens ne sont actuellement pas disponibles pour des TDS systématiques, il faudra donner la priorité au test de résistance à la rifampicine pour les personnes à risque de tuberculose pharmacorésistante ou pour lesquelles la morbidité et la mortalité de la tuberculose pharmacorésistante peuvent être plus élevées. Au minimum, les TDS systématiques doivent être effectués pour tous les cas de tuberculose précédemment traités, les contacts des personnes atteintes de tuberculose pharmacorésistante, les enfants et les personnes vivant avec le VIH / sida.

Parmi les personnes ayant reçu un diagnostic de tuberculose-RR, un TDS sur les fluoroquinolones est essentiel. Une définition révisée de la tuberculose pré-ultrarésistante (UR) sera appliquée à partir de 2021, faisant référence à la résistance combinée à la rifampicine et aux fluoroquinolones. Le dépistage de la résistance à d'autres médicaments du groupe A pour le traitement de la tuberculose-RR (comme la bédaquiline et le linézolide) est également recommandé, la tuberculose-UR étant définie à partir de 2021 comme une résistance combinée à la rifampicine, aux fluoroquinolones et à au moins un autre médicament du groupe A. La capacité de TDS devra être étendue à d'autres médicaments essentiels, y compris les médicaments de groupe B et C en utilisant des méthodes phénotypiques, moléculaires et / ou de séquençage (11).

Des efforts devront également être investis dans l'expansion des tests de résistance à l'isoniazide. La couverture des tests pour l'isoniazide reste faible parmi les échantillons confirmés bactériologiquement des cas de tuberculose nouveaux ou précédemment traités, de sorte qu'un groupe important de personnes atteintes de tuberculose sensible à la rifampicine mais résistante à l'isoniazide peuvent ne pas être détectées et, par conséquent, ne pas recevoir le schéma thérapeutique recommandé à base de fluoroquinolone. Chez les patients résistants à l'isoniazide et sensibles à la rifampicine (TB-Hr), un test de fluoroquinolone doit être effectué. Les tests de diagnostic de la tuberculose actuellement en voie d'élaboration (y compris les technologies encore en cours de développement ainsi que celles en cours d'évaluation par l'OMS) comprennent plusieurs tests moléculaires pour le dépistage rapide de la résistance à l'isoniazide et aux fluoroquinolones. Par conséquent, les lacunes en termes de TDS pour ces médicaments pourraient commencer à diminuer dans un avenir proche.

Les obstacles au renforcement de la surveillance en continu comprennent l'absence de systèmes de référencement des échantillons, une faible capacité des procédures de diagnostic et des données cliniques inexacts ou incomplètes qui sont souvent liées à l'absence de systèmes électroniques d'enregistrement et de notification. Les ressources financières doivent être allouées de manière appropriée pour constituer ces éléments de base dans un système de surveillance opérationnel.

Des solutions de connectivité diagnostique pour les systèmes avec des lecteurs automatisés qui produisent des résultats au format numérique (par exemple la plateforme GeneXpert®, le tube indicateur de croissance des mycobactéries (Bactec Mycobacteria Growth Indicator Tube, Bactec™ MGIT™), les tests d'hybridation inverse sur bandelette et Truelab micro PCR analyzer) facilitent la surveillance et l'évaluation en temps réel, et permettent l'évaluation de la mise en œuvre d'algorithmes de diagnostic en laboratoire et de la couverture des tests. Ils constituent également un moyen ayant un très bon rapport coût-efficacité pour assurer le bon fonctionnement d'un réseau d'appareils de diagnostic et d'améliorer le lien avec le traitement et les soins du patient (12). Les résultats des tests peuvent être transférés électroniquement aux cliniciens et automatiquement intégrés aux systèmes de gestion des informations de diagnostic ou aux registres électroniques.

1.2 Enquêtes périodiques pour estimer la charge de pharmacorésistance

Dans les contextes où les ressources sont limitées et où les moyens pour réaliser des TDS systématiques de la rifampicine est encore en cours de développement pour la plupart des cas de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement, des enquêtes nationales doivent être menées pour mesurer la pharmacorésistance parmi un échantillon aléatoire de patients, représentatif de la population géographiquement définie étudiée. Lorsqu'elles sont correctement conçues et réalisées périodiquement, de telles enquêtes fournissent une estimation solide du profil de résistance de l'ensemble des cas de tuberculose dans la population étudiée et peuvent détecter les tendances générales au cours du temps. Bien que certains pays puissent avoir atteint une couverture de 80% pour les TDS systématiques de la rifampicine parmi les cas de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement grâce à une surveillance en continu, la couverture des tests reste souvent sous-optimale pour l'isoniazide ainsi que pour les médicaments de deuxième intention chez les patients présentant une résistance à la rifampicine ou à l'isoniazide. Dans ces conditions, une enquête doit également être envisagée.

Les enquêtes périodiques sont en mesure de fournir la plus grande partie des informations essentielles apportées par un système de surveillance en continu. Cependant, ces enquêtes périodiques ne permettent pas de détecter des flambées localisées, elles peuvent produire des résultats avec des marges d'erreur incompatibles avec une analyse solide ou avec la détermination des tendances, et elles sont soumises aux biais inhérents à l'échantillonnage limité d'un sous-ensemble de la population. Néanmoins, la réalisation d'enquêtes peut développer et renforcer les capacités globales de diagnostic, les dispositifs de transport et de transmission des échantillons, et l'expertise en gestion des données, ainsi que fournir une évaluation de l'exactitude de la classification de routine des patients en fonction des antécédents de traitement. Les enquêtes donnent l'occasion de faire l'examen détaillé et approfondi des caractéristiques de la population de patients atteints de tuberculose et des profils de résistance des médicaments antituberculeux, en utilisant des méthodes avancées qui ne sont généralement pas intégrées dans la surveillance en continu. Par exemple, l'application des technologies de séquençage peut apporter des informations précieuses sur la phylogénétique des souches de tuberculose en circulation. Les enquêtes peuvent également fournir une plateforme pour étudier les facteurs de risque de pharmacorésistance (voir section 2.2.3 : Autres facteurs biographiques et cliniques).

1.3 Réseaux de surveillance sentinelle pour le suivi des tendances au cours du temps

Pour les pays où l'insuffisance des ressources et des structures de soins ou les caractéristiques géographiques excluent la réalisation systématique de TDS chez tous les malades dans le cadre des systèmes de surveillance, la mise en place d'un réseau de surveillance sentinelle est une option possible pour suivre les tendances de

pharmacorésistance au cours du temps. Les sites sentinelles devront de préférence être tirés d'une gamme de zones géographiques et socio-économiques. Il devra s'agir de centres ayant une charge de cas de tuberculose modérée à élevée et avec la capacité d'effectuer les tests par méthodes moléculaires rapides.

Un réseau sentinelle pourra constituer une approche provisoire utile dans les pays qui ont entrepris de mettre en place une surveillance en continu. Cependant, cela présente plusieurs limitations importantes. À la différence des enquêtes nationales, les centres de santé agissant en tant que sites sentinelles sont sélectionnés à dessein plutôt qu'au hasard et ne peuvent donc pas servir pour estimer la prévalence de pharmacorésistance au niveau national. En outre, ces données ne peuvent pas non plus être utilisées pour déduire les tendances dans le reste du pays. Un réseau sentinelle n'est donc recommandé que pour les pays qui disposent de données de bonne qualité issues d'une enquête récente (réalisée au cours des cinq dernières années) et qui évolue vers la mise en place d'un système national de surveillance en continu.

2. Stratification standardisée des résultats en fonction des caractéristiques des patients

2.1 Classifications des antécédents de traitement des patients

Une classification rigoureuse des antécédents de traitement est indispensable pour interpréter correctement et précisément les données de surveillance. La mise à jour de janvier 2020 de la révision de 2013 des *Définitions et cadre de notification pour la tuberculose* de l'OMS (13) définit des groupes de recrutement de patients en fonction de leurs traitements antérieurs. Une édition révisée de ce document est attendue en 2021, avec une mise à jour des définitions de cas pour la tuberculose pharmacosensible et pharmacorésistante.

Nouveau cas

Aux fins de la surveillance, un « nouveau cas » est défini comme la survenue d'un épisode nouvellement enregistré de tuberculose chez un patient qui, en réponse à des questions directes, indique ne jamais avoir été traité contre la tuberculose ou indique n'avoir pris des médicaments antituberculeux que pendant moins d'un mois, ou bien, dans les pays enregistrant de manière appropriée et accessible les traitements, pour lequel il n'y a aucune preuve de la prise d'antituberculeux pendant un mois ou plus.

Cas précédemment traité

Aux fins de la surveillance, un « cas précédemment traité » est défini comme la survenue d'un épisode nouvellement enregistré de tuberculose chez un patient qui, en réponse à des questions directes, indique avoir reçu dans le passé un mois ou plus de traitement avec des médicaments antituberculeux, ou, dans les pays enregistrant de manière appropriée et accessible les traitements, pour lequel il existe des preuves de la prise d'antituberculeux pendant un mois ou plus.

Les patients précédemment traités courent un risque plus élevé de présenter des souches tuberculeuses résistantes à un ou plusieurs médicaments. Les informations sur la taille et la composition de cette population et les schémas de résistance dans les sous-catégories de cas précédemment traités sont importantes pour des raisons programmatiques. Les sous-catégories de cas précédemment traités comprennent actuellement :

- Les patients en rechute ont été traités antérieurement contre la tuberculose, ont été déclarés « guéris » ou comme « ayant achevé le traitement » à la fin de leur dernier traitement, et ont été diagnostiqués comme souffrant d'un épisode récurrent de tuberculose. Cela peut être dû soit à une rechute vraie soit à un nouvel épisode de tuberculose causé par une réinfection.
- Les patients sous traitement après un échec thérapeutique sont des patients qui ont déjà été traités contre la tuberculose et dont le traitement a échoué à la fin de leur dernier traitement.
- Les patients sous traitement après avoir été perdus de vue sont des patients qui ont été précédemment diagnostiqués comme souffrant de tuberculose mais soit qui n'ont pas commencé le traitement soit qui ont eu leur traitement interrompu pendant au moins deux mois consécutifs.
- Les autres patients précédemment traités (également appelés « résultats non évalués ») sont les patients qui ont été traités précédemment contre la tuberculose mais dont l'issue après leur dernier traitement est inconnue ou non documentée, et peuvent donc inclure certains patients perdus de vue.

2.2 Tranches d'âge, sexe, statut pour le VIH et autres facteurs biographiques et cliniques relatifs aux patients

Compte tenu du grand déséquilibre dans la plupart des enquêtes entre le nombre de patients atteints d'une tuberculose pharmacosensible et celui des patients atteints d'une tuberculose pharmacorésistante, il est parfois impossible de déceler des différences significatives entre les groupes de patients. Bien qu'une étude cas-témoins soit un schéma d'enquête plus appropriée à l'étude des facteurs de risque de pharmacorésistance, il convient de ne pas négliger les possibilités offertes par les enquêtes de pharmacorésistance. De plus, il est possible d'utiliser les données démographiques de base sur les patients pour alimenter les modèles d'imputation, utilisables pour compenser les données manquantes (voir la section 7.2.1 : Imputation des valeurs manquantes).

2.2.1 Tranches d'âge et sexe

Les données de pharmacorésistance stratifiées par tranches d'âge et par sexe peuvent renseigner sur les groupes à risque et sur l'efficacité des activités spécifiques de lutte antituberculeuse. En outre, l'ampleur de la pharmacorésistance parmi les tranches d'âge les plus jeunes est davantage susceptible d'indiquer une transmission récente que celle relevée parmi les tranches d'âge plus avancées, qui peuvent être porteuses d'infections plus anciennes.

2.2.2 Statut VIH

En fonction de la nature de l'épidémie de VIH dans un contexte donné, l'intégration du dépistage du VIH à la surveillance de la résistance aux antituberculeux peut fournir des informations importantes pour le programme national de lutte contre la tuberculose sur les relations entre le VIH et la tuberculose pharmacorésistante. Le programme national de lutte contre le VIH / SIDA devra être associé à toutes les étapes de la planification et de l'exécution de la surveillance. Les politiques nationales existantes concernant le dépistage du VIH devront être appliquées, y compris la mise à disposition de services de conseil, et le respect des procédures de consentement et de confidentialité. Un dépistage du VIH à l'initiative du prestataire de soins est recommandé pour les patients se présentant avec des signes et des symptômes de tuberculose et dont le statut VIH n'est pas documenté. Pour ceux dont le résultat du test est documenté, la date du test doit être saisie sur le formulaire de renseignements cliniques (voir section 6.2.1 : Formulaire de renseignements cliniques) et un nouveau test doit être envisagé si un résultat négatif date de plus de six mois.

2.2.3 Autres facteurs biographiques et cliniques

La prise en compte d'autres informations biographique et cliniques sur le patient peut être envisagée en fonction du contexte, des objectifs de l'enquête et des ressources disponibles. Les enquêtes peuvent constituer une base utile pour l'étude des causes spécifiques au contexte de la pharmacorésistance et l'identification de cibles possibles d'intervention.

Parmi les facteurs biographiques susceptibles d'être évalués figurent : le contact avec un patient atteint de tuberculose pharmacorésistante, le type de centre de santé (par exemple secteur public ou privé), la résidence du patient (par exemple en milieu urbain ou rural), le statut socioéconomique, le niveau d'éducation, la situation d'emploi (et si actif, type d'emploi), le pays de naissance, et les antécédents de migration ou de mobilité. Les facteurs cliniques peuvent inclure : la malnutrition, le diabète, l'abus d'alcool, la consommation de drogues injectables, le tabagisme, et une exposition antérieure à un traitement préventif de la tuberculose. Pour les patients précédemment traités, des informations supplémentaires pourront inclure : la date et le type de traitement antérieur et la supervision du traitement, la composition des schémas thérapeutiques, et la source des médicaments utilisés. Il convient de noter que des facteurs de risque multiples, favorisant l'acquisition, l'amplification ou la transmission de la pharmacorésistance, peuvent être présents simultanément dans un contexte donné.

Pour obtenir des exemples aidant à concevoir les questions destinées à mesurer les déterminants sociaux, voir Lönnroth et al. (14) ou l'annexe 5 du document publié en 2011 par l'OMS, *Tuberculosis prevalence surveys: a handbook* (15) (édition révisée prévue en 2021). Les exemples fournis peuvent devoir être modifiés en fonction des conditions locales et de la population étudiée.

3 Méthodes d'analyse en laboratoire de qualité garantie pour la détermination de la résistance aux médicaments antituberculeux

La mise en place de services bactériologiques de qualité garantie, faisant appel aux méthodes recommandées par l'OMS, est essentielle pour une surveillance fiable de la pharmacorésistance. L'introduction de technologies moléculaires rapides dans les algorithmes de diagnostic permettant d'identifier le complexe *M. tuberculosis* et dans les TDS devra être considérée comme prioritaire (16,17). Aucun test n'a une précision de 100% et chaque méthode présente des avantages et des inconvénients à prendre en compte lors de la conception d'un algorithme de diagnostic. En raison de la nature dynamique de la recherche et du développement, de nouvelles technologies autres que celles décrites ci-dessous peuvent avoir été recommandées par l'OMS depuis la publication de ce document. Celles-ci pourront également être intégrées aux activités de surveillance.

3.1 Méthodes de TDS recommandées par l'OMS

En plus du TDS phénotypique conventionnel, des méthodes rapides de TDS sont disponibles et utilisent des méthodes de diagnostics pouvant être concrètement mises en œuvre dans une grande variété de contextes, partout dans le monde. Celles-ci facilitent la prise de décision clinique pour commencer rapidement les schémas thérapeutiques appropriés en fonction des profils de pharmacorésistance des patients, et se traduisent aussi par une augmentation des capacités de surveillance. Des conseils détaillés sur les diagnostics rapides pour la détection de la tuberculose pharmacorésistante sont fournis dans le Module 3 de la publication de l'OMS : *WHO consolidated guidelines on tuberculosis* (16). Des exemples d'algorithmes de diagnostic pouvant être incorporés dans la surveillance en continu sont présentés dans le Module 3 du manuel opérationnel de l'OMS : *Diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, WHO operational handbook on tuberculosis* (17).

3.1.1 Le TDS phénotypique

La culture et l'identification du complexe *M. tuberculosis* doivent être effectuées conformément aux recommandations de l'OMS (18–20). Les méthodes de TDS phénotypiques basées sur la culture consistent à tester une culture du complexe *M. tuberculosis* à des concentrations critiques d'agents antituberculeux pour en déterminer la sensibilité ou la résistance. Les méthodes phénotypiques prennent du temps et nécessitent une infrastructure de laboratoire complexe, un personnel qualifié et des mécanismes stricts d'assurance de la qualité (21). Pour ces raisons, le TDS phénotypique est progressivement remplacé par un TDS à base moléculaire pour les principaux médicaments de première et de deuxième intention. Les concentrations critiques actuellement recommandées pour les tests sont indiquées dans le rapport technique de l'OMS *Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis* (2018) et le manuel technique de l'OMS *Technical manual for drug susceptibility testing of*

medicines used in the treatment of tuberculosis (2018) (21,22). Il se peut que des concentrations critiques soient révisées pour certains médicaments après la publication de ce document, et dans ce cas elles remplaceront les concentrations définies dans les documents de référence précédents.

MESURES DE BIOSÉCURITÉ

Toutes les procédures impliquant la manipulation d'échantillons pour la culture et le TDS doivent être effectuées dans un laboratoire de tuberculose à haut risque, tel que défini dans le *Manuel de sécurité biologique pour les laboratoires de la tuberculose* de l'OMS (19) et le manuel de sécurité du laboratoire *Tuberculosis laboratory safety: the handbook, global edition* de l'Initiative mondiale des laboratoires (GLI) (20). Des précautions particulières doivent être prises lors de l'ouverture, de la fermeture ou de l'agitation des flacons et lors de la centrifugation des produits, qui peuvent tous conduire à la production d'aérosols infectieux. Le transport des cultures de tuberculose présente des risques importants en cas d'accidents ou de bris de récipients. Il est donc essentiel que l'échange de souches entre le laboratoire central de référence et le laboratoire supranational de référence (LSR) soit effectué conformément aux règles énoncées en annexe 9.

Le TDS phénotypique n'est actuellement pas recommandé pour l'éthambutol, les thioamides (prothionamide, éthionamide), la cyclosérine, la térizidone et d'autres médicaments du groupe C (acide p-aminosalicylique, imipénem-cilastatine, méropénem) en raison de résultats incohérents ou de concentrations critiques non encore définies pour les tests, bien que cela puisse changer à l'avenir (21,22). Des travaux sont en cours pour définir un TDS standardisé pour le prétomanide.

TDS phénotypique en milieux solides

Les méthodes phénotypiques conventionnelles utilisant des milieux solides restent courantes dans de nombreux contextes, utilisant un milieu à base d'œufs (tel Löwenstein Jensen ou Ogawa) ou à base d'agar (tel Middlebrook 7H10 / 7H11). Leur méthodologie est bien décrite ailleurs. La méthode des proportions est recommandée pour les TDS en milieux solides (22).

Avantages : La méthode de TDS en milieu solide est relativement peu onéreuse et hautement standardisée pour déterminer la sensibilité à de nombreux médicaments.

Limites : il faut jusqu'à huit semaines pour produire une confirmation définitive de la tuberculose, et six semaines de plus pour les résultats du TDS. Les résultats ne sont pas fiables pour le pyrazinamide et la clofazimine. Les concentrations critiques pour tester des médicaments nouveaux ou réorientés n'ont pas été établies pour le test de Löwenstein Jensen.

TDS phénotypique en milieux liquides

Le TDS utilisant le système BACTEC MGIT est la méthode préférée pour effectuer le TDS pour de nombreux agents antituberculeux, compte tenu de la normalisation du milieu et de l'instrument MGIT(22).

Avantages : La confirmation de la tuberculose peut généralement être obtenue dans un délai de deux à trois semaines, et les résultats du TDS dans un délai supplémentaire d'une à deux semaines. Les méthodes de culture liquide peuvent être utilisées pour les tests de sensibilité aux médicaments de première et de deuxième intention, ainsi que les médicaments nouveaux (bédaquiline et délamanide) et réorientés (clofazimine et linézolide).

Limites : les inconvénients de la méthode de culture et du TDS en milieux liquides incluent un coût relativement élevé des équipements et des consommables, la nécessité d'une infrastructure de laboratoire appropriée (en particulier pour les précautions de biosécurité), et le délai d'exécution est plus long pour fournir des résultats que pour les méthodes TDS à base moléculaire. Le MGIT est la seule méthode phénotypique recommandée par l'OMS pour les tests de sensibilité au pyrazinamide, même si les résultats peuvent être incohérents. Le séquençage est préféré au TDS phénotypique pour le pyrazinamide.

3.1.2 Tests d'amplification de l'acide nucléique

Les tests d'amplification de l'acide nucléique sont des méthodes moléculaires pour la détection de la tuberculose pharmacorésistante. Ces méthodes présentent des avantages considérables par rapport aux TDS phénotypiques en termes d'intensification de la surveillance de la tuberculose pharmacorésistante : un diagnostic rapide, des tests standardisés, un potentiel de rendement élevé et moins d'exigences en matière de biosécurité en laboratoire. Les méthodes moléculaires détectent l'acide désoxyribonucléique (ADN) pour les organismes viables et non viables et les mutations associées à la pharmacorésistance. Des informations détaillées sur les tests décrits ci-dessous sont disponibles dans les documents de l'OMS : *WHO consolidated guidelines on tuberculosis* et *WHO operational handbook on rapid diagnostics for tuberculosis detection* (16,17). Les tests de diagnostic à venir comprennent des technologies moléculaires encore en cours de développement ainsi que certaines en cours d'évaluation par l'OMS, et pourront être incorporées dans les futures activités de surveillance.

Xpert MTB / RIF et Xpert MTB / RIF Ultra

Xpert MTB / RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) est un dispositif de test PCR en temps réel entièrement automatisé qui intègre le traitement des expectorations, l'extraction de l'ADN et son amplification, le diagnostic semi-quantitatif de *M. tuberculosis* et la détection de la résistance à la rifampicine. Ce dispositif, reposant sur l'utilisation d'une cartouche, détecte les mutations courantes dans la région déterminant la résistance à la rifampicine (RDRR) du gène *rpoB* (entre les positions 428 et 452 du codon de *M. tuberculosis*) dans les échantillons d'expectoration à frottis positif et négatif, avec Xpert MTB / RIF Ultra montrant une sensibilité améliorée pour la détection du complexe *M. tuberculosis* à partir de cas à frottis négatif et d'infections mixtes. Un module de formation Xpert MTB / RIF est disponible en ligne auprès de la *Global Laboratory Initiative* ainsi qu'un guide pour la mise en œuvre de systèmes d'assurance de la qualité pour Xpert MTB / RIF.

Avantages : Le test peut être utilisé au niveau périphérique, car les installations offrant Xpert MTB / RIF ou Xpert MTB / RIF Ultra nécessitent des niveaux de biosécurité similaires à ceux pour la microscopie directe des frottis d'expectoration. Les résultats des tests sont obtenus en moins de deux heures. Les tests peuvent être effectués directement sur les expectorations ou les résidus concentrés. Plusieurs échantillons peuvent être testés en parallèle.

Limites : Dans les contextes où les souches circulantes de *M. tuberculosis* présentent des mutations ou d'autres variants nucléotidiques en dehors de la région du gène *rpoB* ciblée par le test, les patients présentant une résistance peuvent être diagnostiqués comme sensibles à la rifampicine.

Truenat MTB-RIF Dx

Truenat MTB-RIF Dx (Molbio Diagnostics, Goa, Inde) est un test PCR en temps réel basé sur une puce électronique qui détecte la présence de mutations communes dans la RDRR du gène *rpoB* (entre les positions de codon 428 et 452). Le test est utilisé comme test réflexe sur des échantillons déjà détectés comme positifs pour le complexe *M. tuberculosis* par Truenat® MTB ou MTB Plus, qui sont des tests PCR semi-quantitatifs en temps réel. Les données provisoires d'une étude d'évaluation sur le terrain sur plusieurs sites ont montré une précision similaire entre le test Truenat MTB-Rif Dx et les tests commerciaux d'hybridation inverse sur bandelette (LPA) approuvés par l'OMS pour la détection de la résistance à la rifampicine.

Avantages : Les résultats des tests sont disponibles en deux heures. Le système Truenat ne nécessite qu'un volume minimal d'échantillon d'expectorations fraîches. Le système est conçu pour permettre la décentralisation et le diagnostic du complexe *M. tuberculosis* à proximité du patient.

Limites : le test n'est pas entièrement automatisé. Par conséquent, il est important de suivre les bonnes pratiques de laboratoire et de respecter strictement les procédures de test pour minimiser le risque de contamination par les produits d'amplification de la PCR. De plus, les mutations ou autres variants nucléotidiques en dehors de la région du gène *rpoB* ciblée par le test ne sont pas détectés et les patients pourront être diagnostiqués à tort comme sensibles à la rifampicine.

Tests d'hybridation inverse sur bandelette (LPA)

Les tests d'hybridation inverse sur bandelette (LPA) détectent le complexe *M. tuberculosis* et les mutations les plus courantes qui confèrent une résistance aux médicaments antituberculeux. Les tests LPA commerciaux pour le TDS de première ligne, tels que le test GenoType MTBDRplus version 2 (Hain Lifescience, Nehren, Allemagne) ou le kit de détection Nipro NTM + MDRTB 2 (Tokyo, Japon), incluent des sondes *rpoB* pour détecter la résistance à la rifampicine, des sondes *katG* pour détecter des mutations associées à une résistance de haut niveau à l'isoniazide et des sondes *inhA* pour détecter des mutations généralement associées à une résistance de faible niveau à l'isoniazide. Les tests LPA pour la détection des médicaments de deuxième intention, tels que le test GenoType MTBDRsl version 2 (Hain Lifescience, Nehren, Allemagne), incorporent des sondes pour détecter les mutations dans les gènes qui sont

associées à la résistance aux fluoroquinolones (gènes *gyrA* et *gyrB*) ou aux médicaments de deuxième intention injectables (gène *rrs* et région promotrice *eis*).

Avantages : Les tests LPA peuvent être réalisées sur culture ou directement sur les expectorations, bien que le taux de résultats indéterminés soit plus élevé pour les échantillons d'expectorations à frottis négatif. Pour les patients qui ont reçu un diagnostic de résistance à la rifampicine ou à l'isoniazide, les tests LPA de deuxième intention peuvent fournir un TDS rapide pour les fluoroquinolones pour orienter les options de traitement.

Limites : La sensibilité des tests LPA à détecter la résistance à l'isoniazide, aux fluoroquinolones, aux aminosides et aux peptides cycliques est d'environ 85% et donc inférieure à celle des méthodes de culture. En effet, certaines mutations conférant une résistance sont en dehors des régions couvertes par le test. Bien que certaines sondes détectent des mutations spécifiques, d'autres sont simplement déduites suite à l'absence de signal. Le test nécessite plusieurs équipements, une infrastructure adéquate et une expertise plus spécialisée que Xpert MTB / RIF, Xpert MTB / RIF Ultra ou Truenat MTB-RIF Dx.

3.1.3 Séquençage de nouvelle génération

Séquençage de génome entier et de gènes ciblés

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) fait référence aux technologies de séquençage à haut débit utilisées pour déterminer la séquence nucléotidique d'un génome entier (séquençage du génome entier ou WGS = *whole genome sequencing*) ou d'une partie d'un génome (NGS ciblé) dans un seul volume de réaction biochimique. Le NGS est réalisée par des méthodes de séquençage non basées sur la méthode de Sanger qui sont capables de séquencer simultanément plusieurs fragments d'ADN en parallèle et qui sont ensuite reconstitués par assemblage *de novo* et alignés sur un génome de référence connu à l'aide d'outils bio-informatiques.

Avantages : le NGS surmonte de nombreux difficultés notables associées aux tests phénotypiques conventionnels ainsi que les limites d'autres tests moléculaires moins complets (23). En fonction des coûts locaux pour le personnel, les réactifs et les autres besoins de laboratoire, il se peut que le NGS offre un meilleur rapport coût-efficacité que le TDS phénotypique pour plusieurs médicaments. Le NGS est actuellement la seule approche capable d'interroger des centaines de cibles pangénomiques en parallèle et de tester simultanément la résistance à plusieurs médicaments antituberculeux de première et deuxième intention. En conséquence, il peut détecter des mutations rares qui sont généralement manquées par des analyses moléculaires rapides. Le séquençage permet également l'identification des espèces, le génotypage et la détection des populations mixtes et de l'hétérorésistance dans un échantillon (24). Le NGS ciblé génère des données de séquence à des locus génétiques spécifiques. La définition des locus les plus importants continuera d'évoluer au fur et à mesure de l'accumulation de résultats. Les tests NGS ciblés tout-en-un sont disponibles commercialement et peuvent fournir un TDS complet sans avoir besoin de culture. Par exemple, le test Deeplex®-MycTB (GenoScreen, Lille, France) permet le génotypage d'espèces mycobactériennes et la prédiction de

résistance pour jusqu'à 15 médicaments sur la base du séquençage de jusqu'à 18 cibles associées à la résistance (test Deeplex®-MycTB [GenoScreen, Lille, France]). Les tests NGS ciblés sont très flexibles et peuvent être modifiés pour inclure des locus génétiques supplémentaires à mesure que les résultats sur les marqueurs génétiques de résistance sont déterminés pour les médicaments existants et nouveaux.

Le WGS a un avantage par rapport au NGS ciblé car il peut fournir des informations sur l'ensemble du génome. Ceci est utile pour identifier les chaînes de transmission, les grappes de maladies et les épidémies, ainsi que pour identifier de nouveaux mécanismes de résistance pour les médicaments existants et nouveaux. Le WGS ne peut actuellement être effectué de manière fiable et avec un bon rapport coût-efficacité qu'avec des souches bactériennes parce qu'il nécessite de grandes quantités d'ADN de bonne qualité, en revanche le NGS ciblé peut être appliqué directement sur des échantillons d'expectoration conservés.

En termes de mise en œuvre, les demandes en matière d'infrastructure et de compétences sont similaires pour le WGS et le NGS ciblé. Le choix de la technologie dépendra de considérations telles que le contexte prévu, les applications et les contraintes de coût. La publication à venir *Practical considerations for implementing next-generation sequencing for drug resistance surveillance in national TB programme* par l'OMS et la Fondation pour les nouveaux diagnostics innovants (FIND) fournira des conseils pratiques aux programmes nationaux et aux laboratoires impliqués dans la lutte contre la tuberculose pour planifier et mettre en œuvre des approches basées sur les NGS pour la détection et la caractérisation du complexe *M. tuberculosis*, en mettant l'accent sur la détection des mutations associées à la pharmacorésistance et à l'épidémiologie moléculaire à des fins de surveillance (25).

Limites : Le NGS nécessite actuellement une infrastructure de laboratoire avancée et une expertise moléculaire. L'adoption au niveau mondiale du NGS est confrontée à des défis d'intégration programmatique dans les flux de travail de laboratoire existants en raison des coûts perçus et des obstacles techniques, y compris les besoins rigoureux en matière d'infrastructure de laboratoire et de gestion des données, la complexité technique des flux de travail de NGS et la nécessité de conseils d'experts pour l'analyse bio-informatique et l'interprétation des données, ainsi que le manque de solutions facilement disponibles pour l'analyse et le stockage des données (26). La compréhension des bases génétiques de la résistance phénotypique aux médicaments continue d'évoluer. Les efforts visant à produire une base de connaissances cliniques mondiale sur les déterminants génétiques de la résistance phénotypique sont en cours et aideront à garantir une interprétation normalisée et précise des données de NGS. Actuellement, il est nécessaire de continuer à effectuer le TDS phénotypique pour les médicaments nouveaux et réorientés, de préférence en parallèle avec le NGS.

3.2 Assurance de la qualité pour les TDS

Il est fondamental de disposer d'un système complet d'assurance de la qualité des analyses de laboratoire pour garantir que les résultats de l'analyse TDS soient exacts, fiables et obtenus en temps voulu. Les éléments essentiels d'un programme complet d'assurance de la qualité pour les TDS comprennent l'utilisation de procédures

opérationnelles normalisées (SOP) conformes aux recommandations de l'OMS, des contrôles de qualité internes, une évaluation externe de la qualité (y compris des tests de compétence et une supervision régulière sur place) et le suivi des indicateurs de qualité.

Un contrôle de la qualité doit être effectué sur les nouveaux lots de kits de test et de réactifs (test des nouveaux lots) pour s'assurer que le matériel du test est bon pour l'usage et que les conditions de transport et de stockage n'ont pas affecté ses performances. Cela consiste généralement à tester un échantillon ou un ensemble d'échantillons à l'aide du nouveau lot et à comparer les résultats à ceux obtenus avec des dosages ou des réactifs aux performances connues. Les résultats des tests de contrôle de la qualité doivent être enregistrés et tout résultat inattendu doit être examiné. Il faut surveiller les tendances au cours du temps. Tout nouveau membre du personnel doit également effectuer un contrôle qualité avant de tester des échantillons cliniques afin d'évaluer ses compétences.

3.2.1 Contrôle interne de la qualité

Le contrôle interne de la qualité garantit que les informations générées par le site de test soient exactes, fiables et reproductibles. Le contrôle de la qualité consiste à tester les produits de contrôle en même temps et de la même manière que les échantillons provenant de patients afin de surveiller l'exactitude et la précision d'un test.

TDS basés sur la culture

Dans le cadre du contrôle interne de la qualité des TDS phénotypiques, la qualité du milieu de culture doit être vérifiée pour chaque lot de souches testé. Les médicaments ajoutés au milieu doivent être des substances pures obtenues d'une source réputée et convenablement stockées. Les dilutions de médicaments et leur adjonction au milieu devront être exécutées conformément à des normes reconnues (SOP).

Il est important d'effectuer périodiquement un contrôle interne de la qualité des TDS basés sur la culture. La meilleure pratique consiste à utiliser une souche étalon de contrôle qualité totalement sensible en parallèle de chaque lot testé. La souche H37Rv *M. tuberculosis* (American Type Culture Collection -ATCC- 27294) convient car elle est sensible à tous les agents antituberculeux. Il peut être utile d'inclure une souche résistante en parallèle de chaque lot pour détecter les erreurs majeures dans la préparation de solutions mères de médicaments (22), et elle peut être incluse dans une série d'épreuves de compétences provenant du LSR. Les procédures de contrôle interne de la qualité doivent être appliquées à tous nouveaux lots de milieux, à la fois avec et sans médicament, et les résultats doivent toujours être validés par un superviseur qui s'assurera que toutes les souches ayant donné des résultats douteux soient retestées.

TDS à base moléculaire

Les substances courantes de contrôle qualité pour les TDS à base moléculaire comprennent les souches du complexe *M. tuberculosis* avec des profils de pharmacorésistance bien caractérisés (souches portant un ensemble connu de

mutations associées à la pharmacorésistance), des extraits d'ADN de ces souches ou des échantillons cliniques préalablement caractérisés. Les échantillons de contrôle qualité négatifs comprennent l'eau ou les solutions utilisées pour extraire ou amplifier l'ADN bactérien.

Les contrôles internes de la qualité sont souvent intégrés aux dispositifs commerciaux. Chaque cartouche Xpert MTB / RIF et Xpert MTB / RIF Ultra contient un contrôle de traitement des échantillons et un contrôle de vérification de sonde. Les tests d'hybridation inverse sur bandelette GenoType MTBDR incluent les contrôles conjugués et les contrôles d'amplification. Le test Truenat MTB-RIF Dx n'a pas de contrôles internes intégrés.

TDS basé sur le séquençage

La plupart des laboratoires centraux de référence n'ayant pas encore la capacité d'effectuer le séquençage, celui-ci est principalement effectué au niveau du LSR. En général, étant donné les multiples étapes du flux de travail pour le NGS et le manque de solutions de bout en bout disponibles dans le commerce pour le WGS, des contrôles de qualité doivent être effectués après chacune des principales étapes du processus, y compris l'évaluation de l'échantillon (qualité et quantité de *M. tuberculosis* dans la souche ou le spécimen clinique), l'extraction d'ADN (qualité et quantité d'ADN obtenues), la préparation de la banque génomique, le séquençage, l'assemblage et l'analyse des séquences, et la dénomination des mutations (23,25). Comme exemples de contrôles de qualité internes on peut citer l'utilisation d'un contrôle négatif (par exemple, un échantillon d'eau uniquement) dans chaque lot d'échantillons soumis à une extraction d'ADN, et l'utilisation d'ADN génomique d'une souche de référence, telle que H37Rv ou *M. bovis* BCG, comme un contrôle pour la préparation de la banque génomique et le séquençage (25). De plus amples détails sur l'assurance, le contrôle et l'évaluation de la qualité du NGS seront publiés prochainement par l'OMS et FIND dans le guide *Practical considerations for implementing next-generation sequencing for drug resistance surveillance in national TB programmes* (25).

3.2.2 Évaluation externe de la qualité et rôle du réseau de LSR

L'évaluation externe de la qualité comprend plusieurs composantes : épreuves de compétence, contre-vérification des analyses des souches et évaluations sur site des laboratoires, toutes ces opérations étant menées en coopération avec un laboratoire partenaire externe.

Le rôle du réseau LSR est déterminant dans le renforcement des capacités des laboratoires et fondamental pour les activités d'évaluation externe de la qualité, qui garantissent l'exactitude de la surveillance de la pharmacorésistance au niveau national. Au moment où ce document est publié, le réseau comprend 32 LRS et quatre centres nationaux d'excellence dans le réseau (9). (Voir la liste complète sur : <https://sites.google.com/site/srtblaboratories/list>).

Les LSR maintiennent un niveau élevé de qualité en participant à des épreuves annuelles à l'intérieur du réseau en matière de compétences pour les TDS. Les LSR établissent un consensus concernant la sensibilité de souches sélectionnées en

réponse à une gamme de médicaments utilisés pour le traitement de la tuberculose. Les collections de souches sont ensuite utilisées pour évaluer les compétences des laboratoires centraux de référence et de tous les laboratoires infranationaux de référence qui délivrent des résultats de TDS à l'intention des systèmes de surveillance et des enquêtes de pharmacorésistance. Les LSR peuvent aussi assurer des évaluations sur site, ainsi que la formation et supervision, le cas échéant.

L'évaluation par le LSR de l'exactitude d'un laboratoire central de référence en matière de TDS phénotypique exige un échange de souches de *M. tuberculosis* : du LSR vers le laboratoire central de référence, et du laboratoire central de référence vers le LSR.

Du LSR vers le laboratoire central de référence (épreuves de compétences) : un laboratoire central de référence devra recevoir chaque année une collection de souches pré-codées de la part d'un LSR partenaire pour qu'il soumette ces souches à des tests de sensibilité à des antituberculeux de première et deuxième intention et, le cas échéant, aux médicaments nouveaux et réorientés. Les résultats des tests du laboratoire central de référence doivent être comparés aux résultats pré-codés du consensus judiciaire du LSR, qui peut être considéré comme un « étalon-or ».

Du laboratoire central de référence vers le LSR (évaluation de la qualité des résultats, également appelée « contre-vérification ») : Pour garantir la qualité des TDS phénotypiques, un échantillon de souches isolées lors de la surveillance ou d'enquêtes doit être expédié à un LSR partenaire pour faire l'objet d'une contre-vérification. Les résultats devront être comparés pour déterminer le degré d'accord pour chaque médicament. Il faudra, pour planifier ces opérations (voir l'annexe 9), prendre en compte les règles et les réglementations nationales et internationales et les délais nécessaires pour les expéditions au LSR.

La compétence du laboratoire central de référence dans la conduite de TDS moléculaire peut être évaluée sur les mêmes souches que celles utilisées pour évaluer la compétence sur TDS phénotypiques. Le laboratoire central de référence peut choisir les méthodes de test génotypique, qui devront de préférence être celles couramment utilisées (par exemple Xpert MTB / RIF, LPA, séquençage), et cela pour autant de médicaments que possible.

Il n'existe pas encore de programme officiel d'épreuves de compétence coordonné par les LSR pour le WGS. Un programme pilote a été développé en Europe au sein du réseau européen des laboratoires nationaux de référence de la tuberculose (25). La série d'épreuves de compétences comprend un ensemble de dix souches inactivées du complexe *M. tuberculosis* ainsi qu'un ensemble de données de cinq séquences brutes (fichiers FASTQ). Les laboratoires participants évaluent la présence de mutations associées à la résistance aux médicaments antituberculeux et au génotype des souches, et effectuent également une analyse de parenté pour évaluer la similitude des souches. Des certificats sont délivrés aux laboratoires qui atteignent un score minimum prédéfini (25).

3.2.3 Suivi et analyse des indicateurs de qualité

Le suivi régulier des indicateurs de qualité (ou de performance) est le moyen le plus efficace de garantir l'exactitude des résultats du laboratoire et d'identifier les domaines à améliorer. Des indicateurs de qualité doivent être collectés et analysés sur une base mensuelle pour tous les différents tests réalisés dans le laboratoire. Ils doivent être régulièrement revus par le responsable du laboratoire et des actions correctives doivent être prises si des résultats ou des tendances inattendus sont observés. Un ensemble standard d'indicateurs de qualité devra être utilisé par tous les sites participant à l'enquête ; une liste d'indicateurs de qualité et de d'avancement suggérés pour utilisation lors des enquêtes est donnée à l'annexe 14.

En plus des indicateurs de qualité généraux de laboratoire (tels que le nombre de tests effectués, les interruptions de service, le délai d'exécution, l'assurance de la qualité externe et les résultats du contrôle qualité) qui s'appliquent à toutes les technologies et doivent être ventilés par type de test, il existe également des indicateurs de qualité spécifiques aux tests. Le cas échéant, les indicateurs de qualité spécifiques aux tests doivent être ventilés en fonction du type d'échantillon testé (tels les échantillons cliniques ou les souches bactériennes) et selon le groupe de population spécifiquement testé (tels les nouveaux cas par rapport aux cas précédemment traités).

Des exemples d'indicateurs de qualité courants pour les TDS phénotypiques et moléculaires sont donnés en annexe 14. Une liste plus complète, y compris les cibles pertinentes, se trouve dans le *Practical guide to TB laboratory strengthening* de la GLI (27) et pour Xpert MTB / RIF, dans le *Practical guide to implementing a quality assurance system for Xpert MTB/RIF Testing* (28). Une liste complète d'indicateurs de qualité pour les TDS basés sur le séquençage est en cours d'élaboration et sera publiée prochainement par l'OMS et FIND dans le guide *Practical considerations for implementing next-generation sequencing for drug-resistance surveillance in national TB programmes* (25).

4. Considérations éthiques

Les pays ont l'obligation de développer des mécanismes appropriés et efficaces pour assurer une surveillance de façon éthique au moyen de systèmes en continu ou d'enquêtes périodiques (29). Les informations obtenues devront être utilisées pour informer le développement du système de santé, y compris l'établissement des priorités et le renforcement des services de diagnostic et de traitement. Chaque pays a donc l'obligation de garantir que les données collectées soient actualisées, fiables et valides. Les responsables de la surveillance et des enquêtes devront identifier, évaluer, minimiser et publier les risques de préjudice avant de mettre en œuvre ces activités. Une surveillance en continu des préjudices est essentielle et des mesures appropriées devront être prises si un tel événement se produit.

Les directives de l'OMS sur les questions d'éthique dans la surveillance de la santé publique *Guidelines on ethical issues in public health surveillance* (29) fournissent des conseils pour la mise en œuvre éthique de ces activités, en tenant particulièrement compte des principes de bien commun, d'équité, de respect des personnes et

de gestion efficace. L'objectif primordial des activités de santé publique est de promouvoir la bonne santé de la population, mais les droits, la liberté, la vie privée et la confidentialité de chaque patient doivent être respectés lors de la planification et de la mise en œuvre d'un système de surveillance ou d'une enquête. Les individus ou groupes particulièrement prédisposés aux maladies, aux préjudices ou à l'injustice peuvent être exposés à la stigmatisation, à l'exploitation ou à la discrimination. Il peut être nécessaire de prendre des mesures spéciales pour éviter d'imposer une charge supplémentaire inutile à ces groupes pendant les activités de surveillance (29).

Afin de garantir le respect des normes éthiques, le personnel doit être formé à tous les principes et processus éthiques applicables. Les protocoles d'enquête et les nouveaux systèmes de surveillance devront être examinés au stade de la planification par des comités d'éthique ou des comités d'examen institutionnels. Pour garantir un exercice éthique de la surveillance, ces examens devront prendre en compte les concepts essentiels mentionnés ci-dessous (29–32). Des conseils détaillés applicables aux enquêtes peuvent être trouvés dans le document de l'OMS *Guide pour garantir de bonnes pratiques cliniques et de gestion des données pour les enquêtes nationales sur la tuberculose Guidance for ensuring good clinical and data management practices for national TB surveys* (33).

Confidentialité

En général, les informations sensibles ayant trait aux patients devront être tenues confidentielles à moins que leur publication n'ait été autorisée par la personne concernée. Néanmoins, il peut être autorisé de révéler certaines informations médicales sans le consentement du patient pour des motifs de santé publique légitimes (par exemple la notification obligatoire de certaines maladies infectieuses). Dans la pratique, les données personnelles ne devront être communiquées ou divulguées à des tiers que si cela est strictement nécessaire au bon fonctionnement du système de surveillance ou à la réalisation d'objectifs de santé publique essentiels. La révélation non justifiée d'informations personnelles non seulement porterait atteinte à la vie privée des patients, mais pourrait aussi favoriser la stigmatisation et la discrimination à leur égard.

Consentement éclairé

Au cours d'une enquête, le consentement éclairé ou l'assentiment (utilisé pour exprimer la volonté de participer à la recherche par des personnes qui sont par définition trop jeunes pour donner un consentement éclairé mais assez âgées pour comprendre la recherche proposée en général) devra être recueilli auprès des personnes en capacité de prendre elles-mêmes des décisions. Les enfants ou les participants vulnérables devront recevoir des informations adaptées à leur âge et donner leur avis conformément aux lois nationales du pays. Un représentant légalement autorisé doit signer et dater le consentement dans le cas d'un mineur ou d'un participant vulnérable qui n'a pas la capacité ou la compétence de faire ses propres choix. Si un participant (ou son représentant légalement autorisé, le cas échéant) est incapable de lire ou d'écrire, le processus doit se dérouler en présence d'un adulte impartial sachant lire et écrire. Le témoin doit signer et dater personnellement le formulaire de consentement (33).

À la différence de la pratique habituelle en recherche médicale, le recueil d'un consentement éclairé individuel n'est pas toujours faisable ou approprié pour la surveillance systématique, en particulier lorsque l'obtention d'informations pour l'ensemble d'une population est essentielle dans la réalisation d'objectifs déterminants en matière de santé publique. Néanmoins, lorsque cela est praticable, les professionnels de la santé publique devront s'efforcer d'obtenir le consentement des sujets de la surveillance. Même dans les cas où l'obtention d'un consentement individuel est jugée non faisable ou inappropriée, les individus ou les collectivités devront, dans la mesure du possible, être informés de la nature et de la finalité de la surveillance. Les systèmes de surveillance devront rendre compte des résultats aux cliniciens et aux personnes ayant données leur consentement, et les personnes atteintes de tuberculose pharmacorésistante devront être orientées vers un traitement et des soins appropriés.

Le consentement éclairé ou l'assentiment doivent être suffisamment détaillés pour décrire l'utilisation et le stockage des données et des échantillons d'une personne, les implications cliniques des résultats des TDS et les accords de confidentialité mis en place. Les personnes devront disposer de suffisamment de temps pour décider de leur participation volontaire. Les participants doivent être informés de leurs droits, y compris le droit de ne pas participer ou de se retirer à tout moment de l'enquête. Ci-dessous sont présentés des exemples de type d'informations pouvant être abordées pendant le processus de consentement :

- tenue des dossiers électroniques et calendrier de stockage des dossiers,
- accès aux échantillons cliniques et aux dossiers électroniques identifiables des patients par les cliniciens, les agents de surveillance ou autres,
- stockage des échantillons au-delà de la durée de l'enquête et calendrier de stockage des échantillons;
- accords de transfert d'échantillons et envoi international d'échantillons pour tests supplémentaires,
- utilisations envisageables des échantillons et but visé de ces utilisations, y compris l'utilisation d'échantillons dans des études définies ou non encore définies,
- communication et diffusion des résultats,
- dépistage du VIH ou utilisation des résultats antérieurs de tests du VIH,
- accès au traitement et à la gestion clinique, et
- remboursements des dépenses associées, le cas échéant.

Un guide pour l'élaboration d'une fiche d'information structurée pour les participants aux enquêtes est fourni à l'annexe 3. Une liste de contrôle du contenu pour s'assurer que tous les éléments essentiels soient inclus à la fois dans la fiche d'information du patient et dans le formulaire de consentement ou d'assentiment est présentée dans le document de l'OMS *Guide pour garantir de bonnes pratiques cliniques et de gestion des données pour les enquêtes nationales sur la tuberculose* (33).

Accès au traitement

La surveillance de la pharmacorésistance dans la tuberculose soulève un dilemme éthique particulier lorsque la capacité de traiter correctement les patients identifiés avec des souches résistantes aux médicaments est limitée. Des dispositions doivent donc être en place avant une enquête ou un programme de surveillance pour faciliter la communication des résultats aux participants et pour garantir que toutes les personnes atteintes de tuberculose pharmacorésistante aient accès à un traitement et à des soins appropriés conformément aux directives les plus récentes de l’OMS.

Planification et réalisation d'une enquête

5. Planification de l'enquête

La réalisation d'une enquête de pharmacorésistance, capable de fournir des résultats exacts, précis, complets et temps voulu, requiert un travail de planification important. Pour obtenir des données représentatives de la population géographiquement définie étudiée, le processus de sélection des patients doit être conçu avec soin. Des mesures doivent aussi être en place pour garantir que les données collectées soient correctement catégorisées, vérifiées et validées et que la qualité des TDS soit satisfaisante. Ces conditions supposent une planification complète et correcte des opérations logistiques, y compris la budgétisation préalable de toutes les dépenses prévisibles.

Les bonnes pratiques cliniques et les bonnes pratiques de gestion des données guident la conduite des essais cliniques, et elles sont également pertinentes pour les enquêtes de pharmacorésistance. Lorsque cela est possible, ces approches devront être intégrées à la planification, la mise en œuvre, l'analyse et la diffusion des enquêtes. On protégera ainsi les droits, la sécurité et le bien-être des participants à l'enquête, tout en assurant la crédibilité des données collectées et des résultats. Pour plus d'informations, on peut se reporter au document de l'OMS *Guide pour garantir de bonnes pratiques cliniques et de gestion des données pour les enquêtes nationales sur la tuberculose* (33).

5.1 Documents d'enquête et autres documents essentiels

Des outils doivent être développés avant la mise en œuvre d'une enquête pour aider à gérer les risques et les difficultés anticipées et pour assurer la conformité avec les procédures convenues et les bonnes pratiques. Les comités d'éthique nationaux e / ou institutionnels concernés doivent examiner et approuver le protocole, tous les documents et éléments de l'enquête utilisés pour le recrutement des participants, puis toute modification ultérieure de ces documents. Au minimum, la documentation suivante doit être disponible à l'avance :

- Protocole d'enquête : un document décrivant la conception, les objectifs, la méthodologie et l'organisation générale du travail à effectuer, qui fournit un guide pour l'enquête dans son ensemble. Un guide de protocole ou une liste de contrôle peuvent être utilisés pour s'assurer que tous les éléments nécessaires au protocole d'enquête soient inclus dans le document final (voir l'annexe 2).
- Procédures opérationnelles standard (SOP) : instructions étape par étape pour aider le personnel de l'enquête à effectuer les opérations et les procédures spécifiques décrites dans le protocole.

- Plan de communication de l'enquête : un document détaillant la structure de direction de l'enquête, les rôles et responsabilités de toutes les organisations impliquées dans l'enquête, la composition du comité scientifique consultatif (le cas échéant) ou de l'assistance technique, de l'équipe de coordination et de l'équipe de terrain de l'enquête, le mode de communication (réunions, rapports, autres) et le calendrier entre toutes les parties en présence, et les moyens de mise à l'échelle pour aborder les problèmes émergents ou non résolus identifiés au cours de l'enquête. Le plan de communication comprend une matrice RACI dans laquelle le rôle et la responsabilité de chaque partie prenante sont définis pour chaque tâche ou activité de l'enquête, une liste de contacts de l'équipe et un organigramme montrant la structure de direction et les lignes hiérarchiques de l'enquête.
- Plan d'assurance qualité de l'enquête : un document général décrivant le système de gestion de la qualité et les mesures d'assurance et de contrôle de la qualité qui seront mis en place pour répondre aux critères de qualité de l'enquête. Le plan comprend un index des SOP, une présentation des procédures pour gérer les mises à jour de toutes les SOP, une vue d'ensemble de la gestion du projet, des données et de la documentation de l'enquête (par exemple, avec des échéanciers, des jalons et des produits livrables définis pour évaluer la progression), une présentation du recrutement, de la formation et de l'évaluation des compétences du personnel, une présentation des critères de sélection du personnel chargé du contrôle et des audits, ainsi que les rôles et responsabilités du personnel concernant la qualité, la formation et le traitement au vu des écarts de protocole et des actions correctives.
- Registre de délégation : un registre répertoriant tout le personnel de l'enquête et leurs responsabilités respectives. Le registre de délégation est également utilisé pour vérifier que chaque personne a une expérience et des qualifications adéquates pour remplir son rôle et que le personnel a reçu une formation appropriée pour les tâches assignées.
- Plan de suivi de l'enquête : un document détaillant le calendrier et la stratégie de suivi de l'enquête ainsi que les outils (tels que les listes de contrôle et les modèles de rapport) à utiliser pour documenter les étapes de formation et de préparation des sites afin de démarrer l'enquête, pour contrôler les sites et rendre compte des résultats. Des exemples d'outils comprennent le modèle pour l'évaluation de l'état de préparation et du suivi de l'enquête (annexe 10), le modèle pour l'évaluation de l'état de préparation et du suivi du laboratoire central de référence (annexe 11), le modèle pour l'évaluation sur site de l'état de préparation et du suivi des centres de santé (annexe 12) et le modèle de suivi à distance des centres de santé (annexe 13).
- Plan de gestion des risques : un document détaillant les mesures proactives pour identifier, évaluer, surveiller, signaler les risques et y répondre, y compris les risques concernant la qualité des échantillons, l'intégrité des données et la protection des droits des patients de l'enquête ainsi que leur sécurité et leur bien-être. Une matrice d'évaluation des risques - utilisée pour le processus global d'identification des risques et d'évaluation de la gravité - devra être incluse dans le plan de gestion des risques.

Les documents d'enquête supplémentaires devant être finalisés avant le début de l'enquête comprennent :

- la fiche d'information du participant (annexe 3) et les formulaires de consentement éclairé et d'assentiment,
- les outils de collecte de données (par exemple, questionnaires destinés aux patients, voir l'annexe 7),
- les plans de gestion et d'analyse des données,
- les modules de formation et les registres de formation pour suivre le recrutement et la formation continue du personnel,
- la stratégie de diffusion des résultats,
- les politiques relatives à la propriété des données et des échantillons, à leur accès et à leur réutilisation;
- les accords financiers et techniques, y compris les accords de transfert de matériel entre laboratoires (ATM)¹, et
- l'approbation éthique des documents d'enquête et l'approbation documentée de toute modification ultérieure.

Des modèles pour l'élaboration de ces plans, listes de contrôle, registres et formulaires pour soutenir la gestion, la supervision et le suivi des enquêtes sont disponibles dans le document de l'OMS *Guide pour garantir de bonnes pratiques cliniques et de gestion des données pour les enquêtes nationales sur la tuberculose* (33). Les plans peuvent être produits en tant que documents autonomes ou être intégrés dans le protocole d'enquête (voir l'annexe 2). Les outils supplémentaires disponibles comprennent, entre autres : un registre de recrutement des participants, un registre des incidents (pour documenter tout incident important et s'assurer que des mesures préventives et correctives soient prises), une liste de contrôle du consentement éclairé (pour vérifier que les procédures de consentement éclairé répondent à tous les critères), un registre de vérification du consentement éclairé (pour vérifier que le consentement éclairé soit correctement obtenu de chaque participant), des listes de contrôle et des modèles de rapports (33). Ces outils, ou certains de leurs éléments, peuvent être adaptés pour compléter les outils plus spécifiques fournis dans les annexes (voir les annexes 2, 3, 10-14).

L'équipe de coordination de l'enquête doit avoir le contrôle de tous les documents essentiels générés avant, pendant et à la fin de l'enquête (33). Les documents essentiels sont ceux qui permettent d'évaluer la conduite d'une enquête et la qualité des données générées (33). Cela comprend les documents d'enquête décrits ci-dessus ainsi que tout autre document supplémentaire qui facilitera la reconstitution de l'enquête, tel que la correspondance (y compris lettres, notes de service, courriels, comptes-rendus de

1 Si des tests supplémentaires sont effectués en dehors du pays, un accord de transfert de matériel (ATM) doit être mis en place pour définir les droits, les responsabilités et les obligations concernant l'utilisation des substances (échantillons) provenant du prestataire (par exemple, le Laboratoire national de référence) par le bénéficiaire (par exemple le LSR) à des fins de recherche. L'ATM relatifs aux substances partagées devra réglementer certains aspects comme l'utilisation autorisée, la propriété, la publication, la propriété intellectuelle et la responsabilité.

réunion) et le rapport final de l'enquête. Avant de commencer une enquête, il faut développer une liste de contrôle répertoriant tous les documents essentiels (33), et établir un système pour le suivi des modifications basé sur le contrôle des versions successives.

5.2 Gouvernance de l'enquête

Les parties en présences contribuant à la gestion globale de l'enquête et à sa mise en œuvre sont généralement organisées en trois niveaux comme suit :

- Comité consultatif scientifique : il s'agit d'un comité de supervision technique qui assure la supervision de la conduite générale de l'enquête. Le comité examine et approuve le protocole, le plan d'analyse des données de l'étude, la publication des résultats de l'étude et autres documents d'enquête. Dans le contexte des enquêtes sur la pharmacorésistance, la supervision technique est souvent assurée par des experts sur le sujet (tels que l'OMS, les LSR ou des organisations non gouvernementales) plutôt que par un comité consultatif scientifique officiel.
- Équipe de coordination de l'enquête : cette équipe est responsable de la supervision opérationnelle et de la gestion quotidienne de l'enquête. Selon le pays, l'équipe de coordination de l'enquête - choisie pour gérer l'enquête et la diriger - peut également être appelée comité de pilotage. De plus amples informations sont fournies à la section 5.3 (Former une équipe nationale de coordination de l'enquête).
- Équipe de terrain : cette équipe composée de personnel venant du niveau central, régional, de district ou périphérique, comme les employés des centres de santé ou des laboratoires, est chargée de mettre en œuvre l'enquête sur le terrain. L'équipe de terrain rend compte de l'avancement et des difficultés à l'équipe de coordination et s'assure de l'intégrité scientifique et éthique de l'enquête.

5.3 Former une équipe nationale de coordination de l'enquête

Une enquête concerne trois grands domaines opérationnels :

- la gestion de programme (logistique, formation, collecte d'informations cliniques, supervision et suivi de l'enquête) ;
- les techniques de diagnostic normalisées et l'assurance qualité des procédures ; et
- les données et statistiques (plan d'échantillonnage, gestion et analyse des données).

Il est nécessaire de créer une équipe nationale de coordination de l'enquête, comprenant des experts pour chaque domaine mentionné ci-dessus. En général, l'équipe de coordination comprend le responsable du programme national de lutte contre la tuberculose (ou des personnes désignées), le responsable du laboratoire central de référence (ou des personnes désignées), un épidémiologiste et / ou un statisticien, un logisticien et des représentants d'un institut universitaire ou de recherche. Cette équipe est responsable de l'assurance de la qualité tout au long de l'enquête, notamment en assurant la préparation nécessaire, en supervisant la

formation, la supervision et le suivi, en communiquant avec les partenaires techniques et en vérifiant l'analyse appropriée et en temps voulu des données et la communication des résultats. L'équipe de coordination aura besoin d'un soutien officiel solide de l'autorité gouvernementale responsable des services de santé. Une description claire des rôles et responsabilités spécifiques des membres de l'équipe doit être élaborée dans le cadre du plan de communication et du registre de délégation (voir section 5.1 : documents d'enquête et autres documents essentiels). La personne qui supervise et coordonne les activités quotidiennes de l'enquête (coordinateur de l'enquête) ne devra pas avoir de responsabilités concomitantes pour des activités en dehors de l'enquête.

5.4 Fixer les objectifs

L'identification des objectifs spécifiques de l'enquête est une composante essentielle du processus de planification initiale, car ces objectifs guideront la mise au point d'une enquête capable de recueillir des informations utiles. Ces objectifs devront être définis en fonction des ressources, des financements et des moyens de diagnostic disponibles dans la zone étudiée. Il importe de définir avec soin la population considérée, car des démarches particulières peuvent être nécessaires pour recueillir des données significatives pour certains sous-groupes, comme les enfants, les détenus ou les malades se faisant soigner auprès du secteur privé.

L'enquête de pharmacorésistance devra aussi avoir comme objectif secondaire de développer ou de renforcer un réseau de laboratoires délivrant des services de qualité garantie. Elle devra conduire à l'amélioration des capacités de diagnostic existantes dans le pays et poser les bases pour la mise en place à l'avenir d'un système de surveillance en continu (voir section 1.1 Systèmes de surveillance en continu basés sur des TDS systématiques).

Les objectifs spécifiques de l'enquête peuvent inclure notamment :

- la détermination de la prévalence de la résistance à la rifampicine, à l'isoniazide et à d'autres médicaments antituberculeux utilisés dans le traitement de la tuberculose parmi les cas de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement soit nouveaux soit précédemment traités ;
- la détermination de la prévalence de la résistance aux fluoroquinolones, aux nouveaux médicaments (par exemple bédaquiline et délamanide) et aux médicaments réorientés (par exemple clofazimine et linézolide) parmi les cas de tuberculose pulmonaire résistante à la rifampicine (TB-RR) ;
- la détermination de la prévalence de la résistance aux fluoroquinolones parmi les cas de tuberculose pulmonaire Hr ;
- l'étude des associations entre la résistance phénotypique et le génotype ;
- la description des caractéristiques génétiques des souches circulantes de *M. tuberculosis* qui pourra permettre l'identification des chaînes de transmission, des pôles d'infection et des flambées, ainsi que les mutations éventuellement manquées par les tests moléculaires disponibles dans le commerce ;

- l'évaluation des associations entre la pharmacorésistance et des caractéristiques telles que l'âge, le sexe et le statut VIH ainsi que d'autres facteurs sociodémographiques et cliniques (voir section 2.2 : Tranches d'âge, sexe, statut pour le VIH et autres facteurs biographiques et cliniques relatifs aux patients) ; ou
- le suivi des tendances de la pharmacorésistance au cours du temps.

Une enquête consiste généralement à recruter un échantillon de patients atteints de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement afin de caractériser le profil de pharmacorésistance d'une population. Un patient atteint d'une tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement est défini comme une personne chez qui les expectorations sont positives pour le complexe *M. tuberculosis* par microscopie de frottis, culture ou diagnostic rapide approuvé par l'OMS, tel que Xpert MTB / RIF. Le plus souvent, une personne est recrutée à une enquête sur le lieu du diagnostic initial, quel que soit le lieu du début du traitement (sur ce site ou non). Cependant, en fonction de l'organisation du système de soins de santé et du réseau de laboratoires, certains centres peuvent choisir de recruter les patients dans le centre où le traitement est initié, quel que soit le lieu du diagnostic initial.

5.5 Définition de l'algorithme de test diagnostique

Avec le développement et l'adoption en cours de nouvelles technologies moléculaires et du séquençage de prochaine génération, une gamme croissante de tests de laboratoire est disponible. En tenant compte des ressources, des financements et des capacités de diagnostic disponibles, et en consultation avec le LSR partenaire, il conviendra de définir un algorithme de diagnostic qui permettra d'atteindre les objectifs de l'enquête. Cet algorithme peut prévoir un ensemble d'examen microscopiques des frottis d'expectorations, de méthodes d'analyse reposant sur la mise en culture et de méthodes moléculaires et de séquençage, et il devra être respecté tout au long de l'enquête. Un organigramme est utile pour définir dans quel ordre, sur quels échantillons et à quel niveau (centre de santé, centres régionaux, laboratoire central de référence ou LSR) les différents tests devront être effectués. Des exemples d'algorithmes utilisés dans des enquêtes dans différents contextes sont donnés dans l'encadré ci-dessous et à l'annexe 1.

Le choix des médicaments à tester dépend des objectifs de l'enquête, des considérations logistiques et des schémas thérapeutiques utilisés dans un contexte donné. Dans l'idéal, le TDS devra être effectué pour tous les médicaments antituberculeux utilisés dans le contexte en utilisant un ensemble de méthodes phénotypiques, moléculaires ou basées sur le séquençage. Tous les cas de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement devront subir un TDS pour la rifampicine, l'isoniazide et autres médicaments de première intention. Tous les patients atteints de tuberculose pulmonaire résistante à la rifampicine ou à l'isoniazide devront être testés au moins pour leur sensibilité aux fluoroquinolones. De plus, les cas de tuberculose-RR devront être testés pour leur résistance à d'autres médicaments du groupe A recommandés par l'OMS pour le traitement de la TB-RR (comme la bédaquiline et le linézolide)(11) et à d'autres médicaments sélectionnés dans les groupes B et C.

ADAPTER LES ALGORITHMES DE DIAGNOSTIC D'ENQUÊTE À DIFFÉRENTS CONTEXTES (VOIR L'ANNEXE 1)

Eswatini : Xpert MTB / RIF, culture et WGS

La troisième enquête nationale sur la résistance aux médicaments menée en Eswatini (2017-2018) a utilisé un algorithme de diagnostic exhaustif qui incorporait des outils moléculaires rapides, la culture et le séquençage. Conformément aux directives nationales pour le diagnostic de la tuberculose, tous les patients atteints de tuberculose pulmonaire présumée ont été testés à l'aide du test Xpert MTB / RIF. Les échantillons positifs pour le complexe *M. tuberculosis* ont été cultivés dans un milieu liquide (MGIT), puis le WGS a été réalisé par le SRL. Un résultat essentiel de cette enquête est que la moitié des cas de tuberculose-RR dans le pays n'étaient pas détectés par Xpert MTB / RIF, en raison d'un clone circulant avec une mutation spécifique dans le gène *rpoB*. Le programme national de lutte contre la tuberculose a ensuite modifié son algorithme de diagnostic national en conséquence, pour améliorer la détection et garantir l'accès aux traitements et aux soins appropriés. Les résultats de cette enquête mettent en évidence les avantages offerts par le séquençage nouvelle-génération (NGS) pour la surveillance de la tuberculose pharmacorésistante, y compris les renseignements utiles sur la phylogénétique, l'évolution des souches et la transmission.

Myanmar : microscopie, Xpert MTB / RIF, culture, hybridation inverse sur bandelette (LPA) et WGS

Dans la quatrième enquête nationale sur la pharmacorésistance au Myanmar (en cours depuis 2020), des patients avec une tuberculose pulmonaire présumée ont été testés avec Xpert MTB / RIF, soit initialement, soit après un examen préalable par microscopie des frottis d'expectoration (quel que soit le résultat de la microscopie). L'approche hybride de l'enquête au niveau du point d'entrée (microscopie et / ou Xpert MTB / RIF, sans obligation des deux) a permis une approche flexible pour le recrutement des patients en fonction de la capacité de diagnostic du centre de santé local. Les échantillons qui étaient positifs au frottis d'expectoration ou positifs au complexe *M. tuberculosis* par Xpert MTB / RIF ont été cultivés en MGIT et en milieu solide (Löwenstein-Jensen) en parallèle dans deux laboratoires nationaux de référence. Un LPA de première et de deuxième intention sur les souches de culture est en cours dans ces laboratoires et le WGS sera effectué dans un laboratoire international.

République démocratique du Congo (RD Congo) : microscopie, Xpert MTB / RIF et NGS ciblé

La première enquête nationale menée en RD du Congo (2016-2017) a testé tous les patients atteints de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement avec Xpert MTB / RIF. Pour ceux qui étaient positifs au complexe *M. tuberculosis*, le NGS ciblé a été réalisé par le SRL directement sur les expectorations conservées dans l'éthanol. Il s'agissait de la première enquête nationale, s'appuyant entièrement sur le séquençage nouvelle-génération (NGS) provenant d'expectorations, qui a fourni des profils de résistance pour une gamme de médicaments tout en évitant le besoin de culture bactériologique. Cela démontre la preuve de principe pour d'autres contextes ne disposant pas encore de réseaux de transport rapide d'échantillons ou de capacité pour la culture bactériologique.

Togo : microscopie, Xpert MTB / RIF, culture et hybridation inverse sur bandelette (LPA)

La première enquête nationale menée au Togo (2017) a testé tous les patients atteints de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement par Xpert MTB / RIF. Les échantillons résistants à la rifampicine ont été cultivés sur des milieux solides (Löwenstein-Jensen) suivis d'un DST phénotypique de première intention. Les souches de culture qui étaient résistantes à la rifampicine par DST phénotypique, ou qui ont été obtenues à partir d'échantillons d'expectoration résistants par Xpert MTB / RIF, ont été envoyés au SRL pour un DST de première et de deuxième intention par des méthodes phénotypiques (MGIT) ainsi que pour tests d'hybridation inverse sur bandelette (LPA). En limitant la gamme complète de DST aux seuls échantillons présentant une résistance à la rifampicine, on a réduit les difficultés logistiques pour le transport des échantillons et la charge de travail. Cependant, seuls les schémas de résistance liés à la résistance à la rifampicine ont pu être étudiés.

5.6 Développement d'un protocole et d'un calendrier

Une liste complète de toutes les sections et sous-sections qui doivent être incluses dans le développement du protocole est donnée à l'annexe 2.

Une fois les centres de santé participants identifiés par la méthode d'échantillonnage choisie (voir section 5.8 : Échantillonnage des cas), il est possible d'établir un calendrier (annexe 2). La période de recrutement des patients se déroule généralement sur 6 à 12 mois, avec une durée totale de l'enquête depuis l'élaboration du protocole jusqu'à la diffusion des résultats d'environ 18 à 24 mois. Toutes les méthodes de diagnostic et le système de contrôle qualité et d'assurance qualité devront faire l'objet de discussions et d'un accord avec le LSR partenaire. En outre, le protocole devra exposer les questions éthiques et le calendrier établi devra prendre en considération le temps nécessaire pour l'approbation du protocole par les comités d'examen éthique. Un épidémiologiste ou un statisticien expérimenté doit contribuer à l'élaboration du protocole pour s'assurer que le schéma d'enquête répondra aux objectifs principaux.

L'OMS, les LSR et d'autres partenaires techniques (et le comité consultatif scientifique le cas échéant) peuvent aider à l'élaboration du protocole d'enquête et devront être appelés à l'examiner avant le lancement d'une enquête. Cela permettra de garantir que toutes les exigences ont été prises en compte et exposées de manière exhaustive, que des mesures de contrôle de la qualité sont en place, et que les données recueillies seront représentatives de la population étudiée géographiquement définie. Une fois finalisé, ce protocole devra être distribué à l'ensemble des membres de l'équipe de coordination, aux équipes de terrain et au personnel de santé participant à l'enquête.

5.7 Installations minimales requises dans une zone d'enquête

Le pays, la province ou la ville choisie comme zone géographique cible d'une enquête devra disposer d'au moins un laboratoire central bénéficiant d'un système d'assurance de la qualité pour les méthodes d'analyse choisies (c.-à-d. un laboratoire central de référence, qui est habituellement le laboratoire national de référence) en lien avec tous

les laboratoires intermédiaires travaillant sur la tuberculose, et la plupart des centres de santé devront avoir une capacité de diagnostic de la tuberculose. S'il n'existe pas encore de laboratoire central doté d'un système d'assurance de la qualité, on peut envisager d'expédier les échantillons d'expectorations à un laboratoire externe.

Centres de diagnostic et / ou de traitement

Les patients atteints d'une tuberculose pulmonaire présumée doivent être sélectionnés par échantillonnage dans des institutions de dépistage de la tuberculose. La plupart de ces institutions seront des centres de santé non spécialisés ou des services ambulatoires d'hôpitaux gérés par l'État. Un laboratoire de qualité garantie et un réseau de systèmes de référence pour une confirmation bactériologique correcte de la tuberculose est une condition préalable à la mise en œuvre d'une enquête sur la pharmacorésistance.

Les rôles de tous les prestataires de soins de santé concernés (informels, bénévoles, relevant du secteur public ou privé) dans le diagnostic et le traitement de la tuberculose devront être examinés avec soin. L'inclusion de prestataires de soins opérant à l'extérieur du programme national de lutte contre la tuberculose nécessitera une attention particulière pour s'assurer du respect des normes de qualité dans le diagnostic, l'échantillonnage, l'enregistrement et le rapport des données. Les pays dotés d'un secteur privé relativement important devront s'efforcer de faire participer à l'enquête des centres de santé privés afin d'obtenir des résultats représentatifs de l'ensemble de la population de patients atteints de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement. Des initiatives mixtes public/privé peuvent servir de base pour impliquer progressivement les laboratoires du secteur privé dans les activités de surveillance de la pharmacorésistance. Il faudra évaluer l'état de préparation des centres de santé en vue de leur participation à l'enquête avant la mise en œuvre des activités, et combler leurs lacunes éventuelles (voir annexe 12).

Laboratoire central de référence

Le laboratoire central de référence réalise l'identification de *M. tuberculosis* et pratique aussi des TDS, en utilisant des méthodes moléculaires ou de mise en culture. Le réseau peut aussi comprendre d'autres laboratoires intermédiaires capables de pratiquer des TDS par ces deux types de méthodes. L'une des principales missions du laboratoire central de référence est de garantir la qualité des examens microscopiques de frottis, des analyses moléculaires, des cultures et des TDS effectués par des unités régionales ou périphériques ; ceci est fait en mettant en place un programme de supervision « sur site » régulier pour ces unités et en assurant pour elles des formations et des systèmes d'assurance de la qualité pour les procédures de diagnostic. Un programme d'évaluation externe de la qualité, travaillant avec un LSR partenaire, validera les résultats des tests de sensibilité réalisés par le laboratoire central de référence ou tout autre laboratoire concerné.

Des équipements et du matériel de laboratoire de base doivent être disponibles et opérationnels dans le laboratoire central de référence avant la mise en œuvre de l'enquête. Les enquêtes de pharmacorésistance ne devront être entreprises que si l'on juge que les laboratoires disposent d'un niveau approprié de sécurité biologique

(19,20) et sont dotés d'un personnel convenablement formé, utilisant des modes opératoires standardisés clairs et produisant des données de qualité garantie. Il importe de noter que les enquêtes de pharmacorésistance augmenteront lourdement la charge de travail du laboratoire de référence et ne devront donc être entreprises que si les moyens sont suffisants. Une évaluation de l'état de préparation du réseau de laboratoires (laboratoire central de référence et / ou autres laboratoires concernés) doit être réalisée avant le début de l'enquête (voir l'annexe 11).

5.8 Échantillonnage des cas

La méthodologie statistique est un aspect fondamental dans la conception des enquêtes. En conséquence, un épidémiologiste ou un statisticien expérimenté doit être impliqué dès les premières étapes de la planification.

5.8.1 Définition du cadre d'échantillonnage

Le cadre d'échantillonnage pour une enquête dépend des objectifs de celle-ci et des méthodes d'analyse devant être utilisées. Pour mesurer la prévalence de la pharmacorésistance parmi les nouveaux cas, le cadre d'échantillonnage devra inclure tous les nouveaux patients atteints de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement dans le pays qui sont identifiés par l'algorithme de diagnostic national de routine (qui peut inclure une microscopie des frottis d'expectoration, un test de diagnostics rapides approuvé par l'OMS, ou une combinaison des deux).

Les initiatives de recherche active de cas devront être examinées au cours de la phase de planification de l'enquête. Les patients identifiés grâce à la recherche active de cas basée dans la communauté et liée à un centre de santé participant à l'enquête doivent être inclus dans l'enquête. Cependant, l'inclusion de cas issus du dépistage dans des groupes spécifiques pouvant présenter un risque plus élevé de pharmacorésistance que la population cible de l'enquête peut introduire un biais et, par conséquent, l'incorporation de ces cas doit être considérée avec soin. Tout patient identifié grâce à la recherche active de cas doit être identifié comme tel dans la base de données de l'enquête pour permettre les comparaisons avec les patients s'étant présentés eux-mêmes aux centres de santé avec des signes et symptômes évocateurs de tuberculose pulmonaire.

ÉCHANTILLONNAGE DES CAS PRÉCÉDEMMENT TRAITÉS

La surveillance continue de la pharmacorésistance chez les patients précédemment traités devra être définie comme prioritaire dans tous les pays. L'évaluation exacte de la résistance chez ces patients fournit des informations déterminantes pour la gestion du programme. Dans les contextes où la réalisation systématique de TDS chez les cas précédemment traités n'est pas encore en place, il faudra, dans l'idéal, calculer la taille d'un échantillon séparé pour réaliser une enquête sur les patients précédemment traités. Cependant, dans la plupart des contextes, atteindre cette taille d'échantillon peut nécessiter d'inclure un plus grand nombre de centres de santé dans l'enquête ou d'allonger la période de recrutement, ce qui ajoute à la complexité et au coût de l'enquête. Au lieu de cela, il est recommandé de recruter tous les

patients précédemment traités qui se présentent sur les sites d'étude pendant la période de recrutement pour les nouveaux patients. En raison du petit nombre de cas, les estimations concernant les cas précédemment traités seront moins précises en termes de probabilité que celles relatives aux nouveaux cas et il se peut que l'analyse par sous-catégories de cas précédemment traités ne soit pas possible.

5.8.2 Taille de l'échantillon

Le principal résultat d'intérêt dans les enquêtes est la prévalence de la tuberculose-RR parmi les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement. Les estimations de la prévalence de résistance pour les autres médicaments testés seront donc moins précises que celles pour la rifampicine.

Le calcul de la taille d'échantillon appropriée devra s'effectuer à partir des éléments suivants (34) :

- le nombre total de nouveaux cas tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement enregistrés au cours de l'année précédente dans le pays ou dans le cadre géographique à étudier ;
- la prévalence attendue de nouveaux cas pulmonaires confirmés bactériologiquement de tuberculose-RR, sur la base des données disponibles (en l'absence de données disponibles, une estimation informée devra être établie) ; et
- la précision souhaitée de l'estimation, devant être exprimée sous forme d'un intervalle de confiance à 95%. Il faut veiller à ce que l'incertitude d'échantillonnage soit aussi faible que possible, tout en s'assurant que la taille d'échantillon calculée correspondante soit atteignable sur le plan logistique. Par exemple, si l'on s'attend à une prévalence des nouveaux cas de tuberculose-RR de 4%, une précision absolue de 0,5% (0,005) signifie que l'estimation peut s'écarter de 0,5% de la prévalence vraie, ce qui correspond à un intervalle de confiance à 95% de 3,5 à 4,5%.

La formule suivante est applicable pour calculer la taille d'échantillon en supposant l'utilisation d'un échantillonnage (ou sondage) aléatoire simple, avec une correction pour population finie :

$$n = \frac{N * z^2 * p * (1 - p)}{d^2 * (N - 1) + z^2 * p * (1 - p)}$$

où :

N = nombre total de nouveaux cas de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement enregistrés pendant une année dans le pays ;

z = valeur z (de la distribution normale standard) qui correspond au niveau de confiance recherché (si intervalle de confiance = 95%, $z = 1,96$) ;

d = précision absolue (sous forme décimale, par exemple 2% doit être exprimé sous la forme 0,02) ;

p = prévalence attendue de tuberculose-RR dans la population cible (sous forme décimale, par exemple, 4% doit être exprimé sous la forme 0,04).

On peut calculer la précision relative par la formule, $\frac{d}{p} * 100$, cette précision ne devant, dans l'idéal, pas être supérieure à 25 % de p , et jamais supérieure à 50% de p . Par exemple, si la précision absolue est de 0,005 et la prévalence attendue des nouveaux cas de tuberculose-RR est de 0,04, la précision relative est de $0,005 / 0,04 * 100 = 12,5\%$.

Si on adopte la méthode d'échantillonnage en grappes (voir section 5.8.3 : Stratégies d'échantillonnage), il faut prendre en compte la corrélation entre les individus appartenant à une même grappe. En général, l'effet du schéma d'enquête reposant sur la constitution de grappes dans les études de pharmacorésistance se situe entre 1,5 et 3. À moins que cet effet du schéma d'enquête puisse être estimé à partir d'enquêtes antérieures, on supposera que sa valeur est de 2. Par conséquent, la taille d'échantillon calculée à partir de l'équation ci-dessus doit être multipliée par 2.

Il est recommandé de procéder à des imputations multiples pour réduire le biais dû aux données manquantes (voir section 7.2.1 : Imputation des valeurs manquantes), mais cette opération rendra plus imprécise l'estimation de la prévalence des patient porteurs d'une tuberculose RR. Il est donc recommandé de majorer la taille de l'échantillon calculée pour tenir compte des pertes. Ces pertes englobent les patients atteints de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement qui ne donnent pas leur consentement pour être recrutés dans l'enquête, ou qui ne produisent pas d'échantillon adéquat pour celle-ci, ou ceux dont les TDS ne donnent pas des résultats interprétables. Pour les enquêtes reposant sur le TDS phénotypique, il faudra tenir compte d'un taux de perte de 10 % à 20 % dans le calcul de la taille de l'échantillon ; pour les enquêtes reposant sur le TDS moléculaire pour au moins la rifampicine, ce chiffre est plutôt de 5 % à 10 %.

Comme mentionné dans la section 5.8.1 : Définition du cadre d'échantillonnage, il est peu probable que la taille d'échantillon calculée pour les cas précédemment traités puisse être atteinte en raison du faible nombre de cas précédemment traités notifiés. Au lieu de cela, les cas précédemment traités devront être recrutés les uns après les autres jusqu'à ce que la taille d'échantillon visée pour les nouveaux malades soit atteinte.

5.8.3 Stratégies d'échantillonnage

Pour chaque enquête répétée dans un même pays, il faut à chaque fois refaire l'échantillonnage en utilisant les données disponibles les plus récentes issues de la liste complète et mise à jour des centres de santé.

Il est nécessaire de sélectionner un échantillon représentatif de tous les patients atteints de tuberculose dans le pays pour garantir que les résultats de l'enquête soient applicables au niveau national. Les méthodes d'échantillonnage en grappes sont les mieux adaptées aux situations dans lesquelles il est difficile, sur le plan logistique, de couvrir tous les centres de santé du territoire national où des patients atteints de tuberculose sont diagnostiqués. Les patients du même centre de santé forment une grappe (ou cluster). Le nombre optimal m de grappes dépend de la variabilité de la prévalence de la pharmacorésistance entre les grappes et à l'intérieur des grappes,

ainsi que du coût d'inclusion d'une grappe supplémentaire par rapport au coût d'augmentation de la taille d'une grappe existante.

Bien que plus pratique, une approche d'échantillonnage en grappes entraîne des effets de schéma d'échantillonnage qui augmentent la variance des estimateurs par rapport à un échantillonnage aléatoire simple. En effet, les patients d'un même centre ont tendance à se ressembler davantage que les patients venant de différents centres. Par conséquent, la quantité totale d'informations fournies par n patients dans m grappes est inférieure à la quantité d'informations provenant du même nombre de patients sélectionnés par échantillonnage aléatoire simple. Plus la valeur de m est faible, plus l'effet de schéma d'échantillonnage est important. Pour conserver la précision souhaitée des estimateurs, il faut grossir la taille de l'échantillon dans la mesure prévue par l'effet de schéma d'échantillonnage.

On peut sélectionner les centres de santé de façon aléatoire à partir d'une liste recensant les centres au niveau national. Autrement, l'échantillonnage peut s'effectuer par étapes. Par exemple, s'il n'y a pas de liste nationale mise à jour, il peut être plus pratique de commencer par la sélection des districts puis de continuer par celle des centres dans les districts sélectionnés.

L'échantillonnage en grappes sera plus efficace (conduisant à des estimateurs plus précis pour une taille donnée) s'il est auto-pondéré, c'est-à-dire si tous les patients ont la même probabilité d'être inclus dans l'échantillon. Cela peut généralement se faire de deux manières. La première méthode consiste à échantillonner les centres de santé avec une approche de probabilité proportionnelle à la taille (PPT) (la taille est définie par le nombre de patients atteints de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement au cours de l'année précédente) suivi du recrutement d'un nombre fixe de patients dans chaque centre sélectionné (taille fixe de la grappe, n / m). La deuxième approche consiste à échantillonner les centres de santé en utilisant une probabilité égale, suivi du recrutement d'un nombre variable de patients par centre en proportion de sa taille (taille variable de la grappe) ; ceci s'obtient généralement en recrutant tous les patients les uns après les autres sur une période fixe de même durée dans tous les centres de santé sélectionnés.

Les stratégies d'échantillonnage les plus utiles sont décrites plus en détail ci-dessous. Il est possible de télécharger des exemples de codes à utiliser pour l'échantillonnage sur le site Web du Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS à l'adresse : <https://www.who.int/health-topics/tuberculosis> et à <https://github.com/GTB-DRS>

Échantillonnage exhaustif de tous les centres de santé

Cette méthode d'échantillonnage est celle qui convient le mieux aux petits pays avec un nombre relativement restreint de centres de santé diagnostiquant les patients atteints de tuberculose et avec des systèmes bien développés pour transporter les échantillons au laboratoire central de référence. Tous les patients répondant aux critères et se présentant dans l'un des centres de santé du pays sont recrutés pendant une période de temps définie. Les centres de santé diagnostiquant très peu de cas par an (par exemple, moins de 5 à 10 cas par an) peuvent être exclus sur la base de

considérations logistiques et de faisabilité, à condition que leur exclusion n'entraîne pas de biais d'échantillonnage tel que l'exclusion d'une grande proportion de la population de patients admissibles ou tel qu'une répartition disproportionnée des centres de santé acceptables sur le plan géographique ou du point de l'équilibre des secteurs privés-publics.

Le caractère auto-pondéré de ce schéma d'échantillonnage est garanti par l'inclusion de tous les centres et par l'utilisation de la même période de recrutement pour chacun d'entre eux. Cette approche n'entraînera pas les effets du schéma d'échantillonnage qui se produisent dans les enquêtes en grappes, et la taille de l'échantillon n'a pas besoin d'être augmentée. La période de recrutement est calculée en divisant la taille de l'échantillon n par le nombre total de patients confirmés bactériologiquement par an dans le pays. Par exemple, si l'on diagnostique chaque année environ 5 000 patients répondant aux critères et si l'on a calculé que l'échantillon devait comprendre $n = 700$ patients, la période de recrutement devra durer $700/5000 = 0,14$ année, soit presque de deux mois. Dans ce cas, tous les patients répondant aux critères et se présentant consécutivement dans un centre de santé sur une période de deux mois devront être recrutés jusqu'à ce que l'objectif national de 700 soit atteint ; ceci représentera une fraction d'échantillonnage de 14% des patients nouvellement diagnostiqués avec une tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée. Étant donné que la fraction d'échantillonnage est relativement élevée, on pourra réduire l'erreur-type et améliorer la précision des estimateurs en appliquant une correction de population finie.

Échantillonnage en grappes

Taille de grappe fixe

Cette technique implique un échantillonnage à partir d'une liste de centres de santé où la probabilité de sélection d'un centre est proportionnelle à sa charge de cas de tuberculose (approche PPT). L'échantillonnage sans remplacement des centres de santé conduira à des estimateurs plus précis que l'échantillonnage avec remplacement.

Cette stratégie d'échantillonnage convient lorsque le temps nécessaire pour recruter n / m patients ne dépasse pas 6 à 12 mois dans aucun des centres sélectionnés. Les très petits centres de santé avec seulement un faible nombre de cas notifiés devront être rattachés à d'autres centres avant l'échantillonnage, de sorte que tous les groupements aient une charge de cas de tuberculose d'au moins n / m pendant la période recrutement maximale souhaitée. On peut facilement implémenter l'échantillonnage à une taille de grappe fixe à l'aide d'un langage informatique tel que R.

Taille de grappe variable

Cette stratégie convient mieux s'il existe de nombreux centres avec un petit nombre de patients diagnostiqués au cours d'une année. Le nombre de patients à recruter dans chaque centre est proportionnel à sa charge de cas de tuberculose afin de garantir un l'échantillon final auto-pondéré. On l'effectue en veillant à ce que tous les centres de santé recrutent des patients pendant la même période de temps. Comme pour l'approche d'échantillonnage ci-dessus avec une taille de grappe fixe, on peut facilement implémenter l'échantillonnage à grappe variable à l'aide d'un langage informatique tel que R.

ÉCHANTILLONNAGE EN GRAPPES : ADAPTATIONS POUR LES CENTRES DE SANTÉ À FAIBLE CHARGE DE CAS DE TUBERCULOSE

Les enquêtes sur la pharmacorésistance sont des études transversales ponctuelles dans lesquelles le recrutement des patients est effectué dans un délai relativement court. Si de petits centres de santé avec seulement un faible nombre de nouveaux cas diagnostiqués (par exemple, moins de dix par an) sont sélectionnés comme grappes, la taille d'échantillon requise ne sera pas atteinte. Si les petits centres sont très rares, ces centres peuvent être exclus du cadre d'échantillonnage avant la sélection des grappes, à condition que cela n'entraîne pas l'exclusion de plus de 10% des patients éligibles et que le cadre d'échantillonnage final reste géographiquement représentatif.

Si les petites installations sont courantes, on peut introduire un biais de sélection en les supprimant. Dans ce cas, différentes stratégies pourront être envisagées :

1. Les petits centres voisins devront être regroupés entre eux et considérés comme une unité au sein du cadre d'échantillonnage, avant la sélection des grappes par PPT.
2. Les unités géographiques (par exemple, les districts) peuvent être échantillonnées à l'aide du PPT, et tous les centres de santé dans ce groupe doivent contribuer à atteindre la taille visée d'échantillon de la grappe (unité géographique) en recrutant les patients qui se présenteront consécutivement. Cela exigera une communication et une coordination de bonne qualité entre les centres appartenant à une même grappe.
3. Une approche de taille de grappe variable pourra être envisagée, car elle peut être moins difficile sur le plan logistique et moins exigeante en ressources qu'une taille de grappe fixe.

Échantillonnage à plusieurs degrés

Pour minimiser les difficultés logistiques qui peuvent survenir dans les grands pays avec des populations géographiquement dispersées, une approche d'échantillonnage en grappes à plusieurs degrés peut être appropriée. On divise d'abord la population en grands groupes, puis on prélève un échantillon de ces groupes, et on effectue un échantillonnage progressif d'unités plus petites parmi les groupes sélectionnés. Par exemple, on peut d'abord sélectionner les provinces ou les districts comme unité d'échantillonnage primaire, ensuite on sélectionne les centres de santé au sein de ces unités comme unités d'échantillonnage secondaires, puis on recrute les patients consécutivement dans les centres sélectionnés. Le schéma d'échantillonnage à plusieurs degrés optimal dépend du contexte et doit être considéré au cas par cas. L'échantillonnage à plusieurs degrés peut impliquer une combinaison de différentes approches telles que l'échantillonnage avec ou sans remplacement des unités d'échantillonnage, PPT ou échantillonnage probabiliste constant, et taille des grappes fixe ou variable.

Stratification

Dans certains contextes, il peut être approprié de diviser les centres de santé en deux ou plusieurs strates en fonction de leur charge de cas de tuberculose annuelle (par

exemple, petits centres, centres moyens et grands centres). La taille de l'échantillon national est répartie proportionnellement à chaque strate en fonction de sa part de la charge de cas de tuberculose annuelle. Au sein de chaque strate, on effectue ensuite l'échantillonnage des centres de santé indépendamment en utilisant soit un échantillonnage aléatoire simple, soit une PPT. On peut utiliser des combinaisons de différentes stratégies d'échantillonnage selon le cas. Par exemple, dans une strate de grands centres de santé, la PPT avec remplacement peut être une approche appropriée pour sélectionner des grappes de taille fixe. Dans une strate de petits centres de santé, un échantillonnage aléatoire simple sans remplacement ou un échantillonnage exhaustif de tous les centres de santé peut convenir, chaque centre recrutant des patients pendant la même période de temps jusqu'à ce que la taille de l'échantillon pour la strate soit atteinte (taille de grappe variable). La sélection d'un plus grand nombre de centres par strate se traduira par un achèvement plus rapide du recrutement, mais peut être plus difficile sur le plan logistique.

S'il existe des preuves ou des présomptions d'importantes différences dans la prévalence de la pharmacorésistance entre des zones géographiques spécifiques (nord par rapport au sud, ou capitale par rapport au reste du pays) ou des populations (détenus par rapport à la population générale), on améliorera la précision des estimateurs en stratifiant par ces facteurs.

Il peut être nécessaire d'inclure certains centres de santé ou régions géographiques dans l'enquête en raison du rôle essentiel qu'ils joueront dans l'algorithme de diagnostic et le flux de travail. Par exemple, les installations équipées d'instruments GeneXpert peuvent être conçues comme des centres régionaux d'analyses, décentralisant ainsi le travail du laboratoire central de référence. Dans cette situation, on pourra stratifier l'échantillon en deux groupes : (i) sites GeneXpert, (ii) autres centres de santé.

Exemple

Une enquête est en cours d'élaboration sur la base de 40 grappes de taille variable, à sélectionner parmi un total de 200 centres de santé dans un pays, pour atteindre un échantillon cible de 2000 nouveaux patients atteints de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement. Dix de ces installations sont équipées de GeneXpert et, pour des raisons logistiques, elles devront être incluses parmi les 40 grappes sélectionnées. Comme ces 10 centres représentaient 20% des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement notifiés l'année précédente, ils devront collectivement recruter $0,20 \times 2000 = 400$ nouveaux cas dans l'enquête. Les 30 grappes restantes doivent être choisies parmi les 190 autres centres de santé et doivent collectivement recruter $0,8 \times 2000 = 1600$ nouveaux cas.

5.8.4 Enquêtes répétées

En général, l'objectif d'une nouvelle enquête est simplement d'obtenir une estimation actualisée de la prévalence de la pharmacorésistance parmi les cas de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement à des fins de planification. Si l'objectif était plutôt de détecter un changement significatif de la prévalence entre les enquêtes, la taille d'échantillon nécessaire serait généralement beaucoup plus élevée - plus la

différence à détecter est petite, plus la taille d'échantillon nécessaire est grande. Cette approche est un défi logistique et n'est pas recommandée.

Avec la gamme croissante de tests de diagnostic de laboratoire disponibles et leur incorporation dans les algorithmes nationaux révisés de diagnostic de la tuberculose, les méthodes de diagnostic utilisées dans les enquêtes répétées sont susceptibles de différer de celles d'une enquête précédente. Pour obtenir une estimation actualisée, on réduira les biais grâce à l'intégration des technologies moléculaires : (i) en augmentant la sensibilité du diagnostic de la tuberculose, reflétant ainsi plus précisément la population de patients atteint de tuberculose ; (ii) en réduisant les pertes résultant de cultures négatives ou contaminées.

5.9 Budgétisation

Le budget nécessaire doit être calculé avec soin et tous les fonds requis pour toute la période d'enquête (planification, mise en œuvre, analyse et diffusion des résultats) doivent être disponibles avant le début de l'enquête afin d'éviter toute interruption pendant la mise en œuvre de l'enquête. Voir l'annexe 6 pour un modèle de budget d'enquête.

Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose devront envisager les enquêtes non seulement comme un moyen d'estimer l'ampleur du problème de la pharmacorésistance, mais aussi comme un outil important pour suivre l'efficacité du programme et pour renforcer la capacité du laboratoire central de référence, le réseau de laboratoires, les dispositifs de transmission des échantillons, et la gestion des données. Par conséquent, l'affectation de fonds aux enquêtes devra faire partie intégrante de la budgétisation des programmes.

Le coût moyen actuel des enquêtes nationales est d'environ 200 000 à 400 000 dollars US, en tablant sur une taille d'échantillon moyenne d'environ 1 000 à 2 000 patients. Cependant, ce coût varie en fonction du contexte et des méthodes de diagnostic utilisées. L'inclusion de NGS peut augmenter le budget au-delà de cette fourchette, mais il est possible que ces coûts diminuent à l'avenir.

Tous les budgets devront inclure les coûts de l'assistance technique d'un LSR, y compris les coûts de contre-vérification des analyses de souches et ceux découlant de tous les autres travaux de diagnostic, ainsi que le coût d'envois à l'intention ou en provenance de ces laboratoires pour l'évaluation de la qualité des échantillons ou souches. Des coûts importants peuvent aussi résulter des moyens humains nécessaires pour traiter les échantillons et des frais de fonctionnement du laboratoire.

Il faudra prévoir également dans le budget les coûts de coordination globale de l'enquête. Ce poste peut inclure les salaires du personnel ainsi que les coûts de formation, de réunions de coordination, de visites de suivi et de supervision dans les centres de santé, et de communication entre centres périphériques, laboratoire central de référence et unité de gestion des données. Il faudra aussi inscrire au budget les coûts d'assistance technique externe, le cas échéant.

5.10 Formation

Pour aider à dispenser efficacement la formation, on pourra développer un plan décrivant les besoins de formation initiale et continue (sujets à couvrir, critères d'une formation de recyclage, etc.) détaillant le comment, quand et par qui. Il faudra élaborer des modules de formation sur les processus et procédures d'enquête en tenant dûment compte des aspects pertinents liés à l'éthique et aux bonnes pratiques cliniques et aux bonnes pratiques de gestion des données (33). La formation pourra être déléguée à des formateurs qualifiés à la suite d'une formation des formateurs. Pour suivre la formation initiale et continue du personnel, toutes les activités de formation devront être consignées dans des registres de formation. Dans la mesure du possible, on devra faire une évaluation des compétences pour mesurer l'efficacité de la formation et s'assurer que les objectifs d'apprentissage ont été atteints. Cela pourra prendre la forme d'un simple quiz ou d'une démonstration et évaluation réelles des compétences dans le laboratoire.

La formation devra se focaliser sur les volets essentiels suivants :

- recrutement dans l'enquête de patients répondant aux critères, et obtention de données fiables et comparables sur leurs antécédents de traitement;
- consentement éclairé ou assentiment éclairé, le cas échéant, et respect de la confidentialité ;
- recueil et transport des échantillons ;
- utilisation des formulaires de collecte des données ;
- techniques de diagnostic ;
- retour des résultats au centre de santé (puis au patient) ;
- saisie, validation et analyse des données ;
- supervision de l'enquête, suivi et stratégie de communication ; et
- SOP adéquates spécifiques au rôle de chaque personne dans la conduite de l'enquête.

La participation du programme national de lutte contre la tuberculose à toutes les activités de formation améliorera l'engagement des agents de santé concernés. L'équipe de coordination de l'enquête, ainsi que les équipes de terrain centrales, régionales / de district et périphériques, devront recevoir une formation pour assurer la supervision et la communication avec les centres. Les médecins ou infirmiers chargés de l'accueil des patients et des entretiens doivent être identifiés et correctement formés dans chaque centre de santé impliqué dans l'enquête. Une réunion peut être un moyen efficace d'informer, de former et de motiver les agents impliqués. Il est également utile d'utiliser le matériel de formation à distance pour les nouveaux membres du personnel qui rejoignent les centres de santé au cours de la mise en œuvre de l'enquête, après la formation initiale.

Il faudra envisager des cours de formation dans les laboratoires périphériques concernant l'enregistrement des échantillons, la microscopie des frottis d'expectoration, les méthodes d'analyse moléculaire, la décontamination des

échantillons d'expectoration avant la mise en culture, le stockage et le transport des échantillons, et l'enregistrement des résultats. Le suivi des indicateurs de qualité aidera à informer les décideurs sur les besoins de formation et les actions nécessaires à tout moment pendant l'enquête.

5.11 État de préparation du réseau de laboratoires

Le laboratoire central de référence devra établir un programme complet d'assurance de la qualité pour garantir la qualité des analyses des échantillons. Avec le soutien des équipes régionales, le cas échéant, le laboratoire central de référence devra effectuer des visites dans les laboratoires périphériques du réseau pour évaluer l'état de préparation avant l'enquête et pour suivre la mise en œuvre de l'enquête, et pour dispenser une formation si les procédures de contrôle de qualité interne sont insuffisantes. Il faudra contrôler et suivre attentivement le recueil d'échantillons d'expectations (y compris leur quantité et qualité), les examens des frottis d'expectation, les analyses moléculaires périphériques, et le transport des échantillons et des formulaires.

Le fait d'entreprendre une enquête peut imposer une pression considérable aux laboratoires périphériques et au laboratoire central de référence. La logistique, les installations et les moyens de diagnostic nécessaires pour mener une enquête doivent être envisagées à l'avance afin que le réseau de laboratoires ne soit pas débordé par la surcharge de travail et que les activités de routine n'en pâtissent pas.

Avant le début de l'enquête, le laboratoire central de référence devra entreprendre, en collaboration avec un LSR partenaire, une évaluation de l'état de préparation (annexe 11) pour vérifier tous les aspects essentiels du programme d'assurance de la qualité et s'assurer que certaines mesures soient en place. Les éléments suivants doivent être garantis :

adequate biosafety measures are in place according to the testing algorithm;

- mesures de biosécurité adéquates sont en place conformément à l'algorithme de diagnostic ;
- tout l'équipement requis pour les analyses et pour la conservation des échantillons de l'enquête est opérationnel et correctement entretenu et calibré ;
- des fournitures de laboratoire adéquates sont disponibles ;
- les SOP couvrant toutes les étapes et procédures de l'algorithme de diagnostic sont en place ;
- le personnel concerné par l'enquête est jugé compétent pour ses fonctions ;
- le système de référence des échantillons est fonctionnel et efficace ; et
- des contrôles de qualité internes adéquats sont en place.

En outre, les évaluateurs doivent examiner et analyser les indicateurs de qualité de routine du laboratoire central de référence pour toutes les méthodologies d'analyse qui seront utilisées dans l'enquête. Ils devront également examiner et analyser les résultats des analyses externes d'assurance de la qualité, en s'assurant que des mesures correctives efficaces aient été mises en place chaque fois que nécessaire.

Des épreuves de compétences coordonnées par le LSR pour les TDS phénotypiques et génotypiques devront donner de bons résultats avant le début de l'enquête. La relation entre le laboratoire central de référence et le LSR partenaire doit être continue et une réponse adaptée devra être trouvée rapidement si une performance inférieure aux normes est détectée pendant l'une enquête. Un LSR peut être amené à revérifier plus ou moins d'échantillons que prévu initialement, en fonction des performances du laboratoire central de référence.

5.12 Étude pilote

En fonction des conditions locales, il peut être utile d'organiser une étude pilote pendant un temps limité (sur un mois par exemple) sur plusieurs sites choisis pour tester l'ensemble du processus d'identification et de classification des patients, de recueil des expectorations, de traitement et d'expédition des échantillons, d'analyse en laboratoire, de documentation et de coordination ainsi que la qualité de la formation. Cette étude pilote peut servir à déceler et à résoudre des problèmes inattendus avant que l'enquête ne soit lancée sur tous les sites. Si l'on ne rencontre aucun problème notable pendant la phase pilote, il sera possible d'inclure les données collectées pour constituer une partie des données d'enquête et contribuer à atteindre la taille d'échantillon nécessaire.

6 Mise en œuvre de l'enquête

Les aspects logistiques de l'enquête dépendront des critères d'inclusion et d'exclusion des patients et de l'algorithme de test diagnostique utilisé.

6.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont définis en fonction de la population à laquelle on s'intéresse, décrite dans les objectifs de l'enquête. Le plus souvent, un patient répond aux critères pour être inclus dans l'enquête s'il est diagnostiqué et enregistré comme un cas nouveau ou précédemment traité de tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée (voir section 2.1 : Classifications des antécédents de traitement des patients) dans un centre de santé sélectionné pour participer à l'enquête, qu'il reçoive ou non un traitement dans cet établissement. Cela peut également inclure les patients détectés dans le cadre d'initiatives actives de recherche de cas (voir section 5.8 : Définition du cadre d'échantillonnage). Il faudra exclure de l'enquête les patients qui ont commencé leur traitement antituberculeux actuel plus d'une semaine plus tôt (c'est-à-dire si leur traitement actuel a commencé depuis plus de sept jours).

La tuberculose-RR chez les enfants peut être un indicateur de la transmission récente de souches résistantes aux médicaments par des personnes contacts présentes dans leur environnement (35). Les enfants de moins de 15 ans répondant aux critères de recrutement devront donc être inclus dans les enquêtes sous réserve de l'assentiment du participant et conformément aux lois nationales du pays. L'utilisation de Xpert

MTB / RIF et d'autres tests moléculaires rapides peut réduire certaines difficultés de diagnostic chez les enfants (18, 19).

Les cas de tuberculose extrapulmonaire et les cas de tuberculose pulmonaire diagnostiqués cliniquement (c.-à-d. ceux qui n'ont pas de confirmation bactériologique mais reçoivent un traitement complet basé sur les signes et symptômes cliniques) sont exclus des enquêtes en raison de difficultés de diagnostic et de moyens restreints.

6.2 Recrutement des patients

On affectera à chaque patient, qui remplit les critères d'inclusion et donne son consentement éclairé ou son assentiment pour participer à l'enquête, un numéro unique d'identification pour l'enquête ; ce numéro sera utilisé sur tous les formulaires du patient, y compris le formulaire de renseignements cliniques, les formulaires de diagnostic (par exemple, les formulaires d'expédition d'échantillons d'expectorations et de résultats), et le récipient d'échantillons. Par exemple, le numéro d'identification dans l'enquête pourra être basé sur un code représentant le centre de santé où le patient a été recruté, suivi de son numéro d'arrivée dans ce centre. Chaque numéro d'identification dans l'enquête est associé à une seule personne et chaque participant est repéré par un numéro unique. S'assurer de l'enregistrement, dans chaque formulaire, des informations essentielles concernant le patient telles que l'âge et le sexe peuvent être importantes pour l'identification, notamment lorsqu'un numéro d'identification est attribué par erreur à deux patients différents dans la même enquête.

Le numéro d'identification dans l'enquête permet de mettre en relation les données recueillies sur les différents formulaires dans la base de données de l'enquête. Il permet aussi l'identification du patient au niveau du centre de diagnostic dans le cas où il serait porteur d'une souche pharmacorésistante ou si des informations supplémentaires devenaient nécessaires. Pour la prise en charge clinique il faudra établir un registre de recrutement (33) reliant les numéros d'identification des patients de l'enquête avec leurs coordonnées dans les registres de routine du centre de santé de recrutement. Si des codes spécifiques sont déjà en usage pour identifier les zones administratives des centres de santé, ces codes peuvent être inclus comme composante des numéros uniques d'identification pour l'enquête.

Tous les patients répondant aux critères d'inclusion doivent se voir offrir la possibilité de participer à l'enquête et être recrutés s'ils donnent leur consentement éclairé ou assentiment. Le processus de recrutement comprend les éléments suivants : informer le patient de l'enquête, obtenir le consentement ou l'assentiment du patient, proposer un test de dépistage du VIH conformément aux politiques nationales existantes, avoir un entretien avec le patient et examiner ses dossiers médicaux pour remplir le formulaire de renseignements cliniques du patient (voir l'annexe 7), attribuer le numéro unique d'identification dans l'enquête, enregistrer le patient dans le registre approprié pour assurer sa traçabilité (par exemple le registre de recrutement), et recueillir et soumettre les échantillons d'expectorations à utiliser dans l'enquête avant le début du traitement. Le nombre d'échantillons d'expectorations nécessaire peut varier en fonction des méthodes de diagnostic utilisées (voir section 6.3 : Recueil, stockage et transport des échantillons). En tant que mesure de contrôle de la qualité,

le nombre de patients répondant aux critères (calculé d'après les registres de routine détenus dans le centre de santé) et le nombre de patients effectivement recruté sur chaque site d'enquête doivent être comparés régulièrement pendant la période de recrutement (voir les annexes 12 et 13). Cela peut aider à identifier les raisons pour lesquelles certains patients n'auront pas été recrutés dans l'enquête et à réduire la probabilité de laisser de côté des patients susceptibles d'y participer.

Les enquêtes peuvent être mises en œuvre de sorte que le recrutement commence simultanément dans tous les centres de santé ou soit échelonné avec certains centres commençant à des moments différents. Dans une enquête utilisant un échantillonnage exhaustif de tous les centres de santé, le recrutement pourra être entrepris soit au cours du même mois, soit en rotation - par exemple, les centres de la zone 1 pendant les deux premiers mois, les centres de la zone 2 pendant les deux mois suivants, et ainsi de suite. De cette manière, le nombre d'échantillons d'expectorations à tester par le laboratoire central de référence restera stable tout au long de l'année, pour éviter de surcharger le personnel et l'équipement. Les pays qui ont récemment terminé des enquêtes qui utilisaient un échantillonnage exhaustif de tous les centres de santé selon une approche échelonnée sont le Malawi et le Mali.

Dans les schémas d'échantillonnage d'enquêtes en grappes, une approche échelonnée peut être utilisée pour augmenter progressivement le nombre de patients recruté dans l'enquête chaque semaine, afin de permettre au laboratoire central de référence de passer progressivement aux procédures d'enquête. Comme la durée de la période de recrutement peut varier considérablement entre les grappes avec des tailles d'échantillons fixes, une approche échelonnée peut garantir qu'un nombre relativement similaire de patients soient recrutés chaque mois, en maintenant une charge de travail stable et réalisable. Cette approche a été suivie dans les enquêtes récentes menées au Myanmar et aux Philippines. Toutefois, l'impact de toute variation saisonnière de la charge de cas de tuberculose doit être soigneusement pris en compte avant d'adopter une approche échelonnée et le temps total nécessaire pour terminer le recrutement ne doit pas dépasser un an.

6.2.1 Formulaire de renseignements cliniques

Le formulaire de renseignements cliniques est un document imprimé ou électronique conçu pour saisir toutes les informations importantes relatives au participant. Dans le cadre d'une enquête sur la pharmacorésistance, l'objectif principal est d'identifier correctement tout traitement antérieur contre la tuberculose que le patient a pu recevoir.

Le formulaire de renseignements cliniques (voir l'annexe 7) comprend quatre catégories d'informations :

- les données d'identification du patient ;
- des informations biographiques, y compris l'âge et le sexe ;
- d'autres informations cliniques pertinentes telles que le statut VIH ; et
- les antécédents de traitement antituberculeux, déterminés par un entretien et l'examen des dossiers médicaux, y compris tout schéma thérapeutique reçu et le lieu du traitement (par exemple centre public ou privé).

Ce formulaire recueille un ensemble minimal d'informations nécessaires pour le suivi programmatique de la classification des antécédents de traitement et pour l'analyse éventuelle des facteurs de risque de pharmacorésistance. Ces informations doivent être collectées pour chaque enquête. Les pays peuvent décider de collecter des informations supplémentaires comme décrit dans la section 2.2 : Tranches d'âge, sexe, statut pour le VIH et autres facteurs biographiques et cliniques relatifs aux patients. En principe, seules les informations qui peuvent aider à l'analyse et qui sont accessibles, fiables et utiles d'un point de vue programmatique devront être incluses ; toutes les informations incluses doivent être bien décrites dans le protocole d'enquête. Le dénominateur doit être connu pour chaque variable recueillie. Par exemple, si les données sur les patients atteints de tuberculose pulmonaire doivent être ventilées par pays d'origine, il faut inviter tous les patients à fournir cette information.

Si la collecte des données se fait sur papier plutôt que par voie électronique, une copie du formulaire de renseignements cliniques rempli devra être envoyée au personnel de l'équipe de coordination responsable de la gestion des données de l'enquête, l'original étant conservé dans le centre de santé et conservé conformément aux principes de confidentialité convenus avec le comité d'éthique local. Des livrets contenant chaque formulaire en double séparé par du papier carbone peuvent être un moyen simple et rapide de faire des copies.

Dans le contexte des enquêtes sur la pharmacorésistance, le formulaire de renseignements cliniques est généralement accessible uniquement par le personnel d'enquête qui fait également partie de la prise en charge programmatique et clinique de la tuberculose (par exemple, les agents de santé, le personnel du programme national de lutte contre la tuberculose, le personnel du laboratoire). Selon le pays, il est autorisé d'ajouter les informations d'identification du patient au formulaire de renseignements cliniques pour assurer la traçabilité des dossiers cliniques. Les données d'identification ne doivent jamais être partagées en dehors des équipes programmatiques et cliniques et doivent être stockées de manière sécurisée. Leur inclusion dans le formulaire de renseignements cliniques doit être clairement justifiée comme étant essentielle et est soumise à l'approbation des comités d'éthique compétents.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DE LA CLASSIFICATION DES ANTÉCÉDENTS DE TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX

La classification des patients entre nouvellement ou précédemment traités est essentielle et a des implications importantes pour l'analyse et l'interprétation des données. Des efforts particuliers sont donc nécessaires pendant l'enquête pour garantir la fiabilité des données cliniques et permettre de saisir toute information mise à jour dans la base de données de l'enquête.

Plusieurs questions devront figurer dans les formulaires de renseignements cliniques en vue d'aider à expliciter précisément les antécédents de traitement par le biais d'entretiens avec les patients et d'un examen des dossiers médicaux. Une fois collectés, les formulaires devront être soigneusement contrôlés pour éviter les erreurs et la fiabilité des informations

enregistrées devra être évaluée régulièrement. Réinterroger les patients est une méthode d'une grande utilité pour vérifier les antécédents de traitement. Tous les patients présentant une résistance à la rifampicine doivent être réinterrogés, en particulier les nouveaux patients. On devra prendre des mesures pour offrir un environnement agréable pour l'entretien et pour éliminer tout obstacle ou stigmatisation qui pourrait empêcher un patient de divulguer des antécédents de traitement véridiques. Il est possible que lorsque les patients commencent à se sentir mieux après le début du traitement, ils soient plus disposés à fournir des détails sur leurs antécédents de traitement.

Il importe de noter qu'on trouve fréquemment dans les enquêtes un pourcentage de cas classés comme précédemment traités plus élevé que ne l'indiquent les données enregistrées en routine par les programmes. En effet, la consignation détaillée des antécédents de traitement pendant l'enquête peut limiter les erreurs de classification.

6.3 Recueil, stockage et transport des échantillons

6.3.1 Recueil, stockage et transport des échantillons d'expectoration

Le recueil, le stockage, la transmission et le traitement corrects des échantillons d'expectorations par les laboratoires participant à l'enquête sont essentiels pour garantir la qualité des résultats. Les membres du personnel soignant doivent être bien formés à fournir aux patients des instructions claires afin de recueillir de bons échantillons d'expectorations. Des aérosols contenant *M. tuberculosis* peuvent se former lorsque les patients toussent pour produire l'échantillon d'expectorations (36). Ceux-ci devront donc produire des expectorations (et non de la salive) soit à l'extérieur à l'air libre, soit dans des pièces spécialement affectées au recueil des échantillons, disposant d'une ventilation appropriée ou d'autres procédés pour détruire les bacilles tels que l'irradiation par des rayons ultraviolets (36), et toujours à distance des autres personnes. La collecte des expectorations ne devra pas être pratiquée dans des espaces confinés tels qu'une pièce du laboratoire ou dans les toilettes. Dans l'idéal, on devra prélever au moins deux échantillons d'expectorations sur chaque patient recruté dans l'enquête, avec un volume d'échantillon souhaité de 2 à 5 ml, en fonction des tests utilisés. Cependant, il est possible que de plus petits volumes permettent quand-même d'obtenir des résultats et de tels d'échantillons ne doivent pas être éliminés.

Les expectorations devront toujours être traitées avec précautions. Les récipients destinés à les contenir doivent être rigides pour éviter d'être écrasés pendant le transit et doivent être équipés d'un bouchon vissé, large et étanche, afin de prévenir les fuites et la contamination. Ces récipients devront être emballés dans un matériau capable d'absorber toute fuite éventuelle en cas d'incident. Avant le transport, les échantillons d'expectorations devront être conservés dans un endroit frais, de préférence réfrigéré à +4° C. On utilisera des glacières et des emballages triples (voir l'annexe 9) pour transporter les échantillons du centre de santé au laboratoire. On ne devra pas dépasser les délais d'exécution recommandés entre le recueil des échantillons et leur traitement. Pour les échantillons refroidis non traités, ils sont ≤ 3 jours pour la culture liquide, ≤ 5 jours pour la culture solide et ≤ 7 jours pour les dosages moléculaires.

On utilisera de préférence des codes-barres pour identifier et tracer les échantillons et pour les relier aux formulaires papier et aux outils de saisie de données électroniques. Si les codes-barres ne peuvent pas être utilisés, on devra inscrire le numéro unique d'identification du patient dans l'enquête sur chaque récipient (et pas sur le couvercle), ainsi que sur les formulaires de recueil d'expectorations et de demande d'analyse. Il est recommandé que chaque échantillon du même patient soit identifié de manière unique en combinant le numéro d'identification du patient avec un code pour identifier l'échantillon spécifique (par exemple, premier échantillon, deuxième échantillon, etc.). On modifiera, le cas échéant, les formulaires de diagnostic standard qui accompagnent les échantillons d'expectoration pendant leur expédition et la demande d'analyse de laboratoire pour pouvoir les utiliser pendant l'enquête. Pour garantir la traçabilité, le centre de santé doit tenir un registre dans lequel il consigne les éléments suivants : numéro d'identification dans l'enquête, date de prélèvement des échantillons, date d'expédition de l'échantillon, date des analyses de laboratoire (si disponible) et de réception des résultats de laboratoire, et date de transmission des résultats au patient. Il est nécessaire d'avoir un système permettant de suivre les échantillons reçus, traités, stockés, perdus ou non traités au niveau du laboratoire central de référence ou expédiés ensuite au LSR. Le laboratoire central de référence doit également enregistrer quand les résultats des analyses sont disponibles et envoyés aux centres de santé pour la prise en charge clinique des patients. À cette fin, le laboratoire central de référence pourra utiliser les procédures de routine pour enregistrer la réception des échantillons mais devra également remplir un registre détaillant le traitement, le stockage, l'expédition et la communication des résultats de l'enquête.

Des informations plus détaillées sur les besoins relatifs au recueil, au stockage, à l'emballage, au transport et à la documentation des échantillons sont disponibles dans le Guide de la GLI *Guide to TB specimen referral systems and integrated networks* (37).

SOLUTIONS DE TRANSPORT ET PRODUITS DE TRANSPORT COMMERCIAL

Les problèmes de biosécurité, la préservation de la viabilité des mycobactéries et l'inhibition de la croissance d'une flore contaminante sont des facteurs clés à prendre en compte lors de la planification de l'acheminement d'échantillons d'expectorations pour la culture. Si l'on s'attend à un manque de la fiabilité de la chaîne du froid et à des délais importants dans le stockage et le transport (plus de 3-4 jours), on ajoutera un volume de chlorure de cétylpyridinium (CPC). Les échantillons traités par une solution de CPC ne devront jamais être réfrigérés en raison de la probabilité de cristallisation et d'inactivation à basse température. Les échantillons avec CPC doivent être expédiés au laboratoire d'analyse de préférence dans les 7 jours. L'ajout de CPC doit être indiqué sur les documents d'accompagnement, car le CPC doit être éliminé par centrifugation avant le traitement de l'échantillon pour une culture ou un test moléculaire. Les expectorations mélangées au CPC ne peuvent être cultivées que sur des milieux à base d'œuf, et non sur des milieux liquides ou à base de gélose. Il n'y a actuellement aucune preuve solide que les produits commerciaux améliorent les performances des tests moléculaires

(38). Cependant, pour les échantillons d'expectorations transportés uniquement pour des tests moléculaires rapides, on pourra considérer des options pour maintenir la stabilité des acides nucléiques mais pas la viabilité des mycobactéries. Les échantillons d'expectorations peuvent être inactivés et l'ADN stabilisé en ajoutant de l'éthanol (concentration finale de 70%), comme cela a été utilisé avec succès dans certaines enquêtes (39). Les échantillons inactivés peuvent être conservés et transportés à température ambiante ou entre 2 et 8 ° C avec des restrictions minimales de biosécurité (voir l'annexe 9).

Il faudra mettre en place des mesures d'atténuation de risques visant à minimiser les pertes d'échantillons ou l'incapacité à produire des résultats de TDS interprétables au niveau du laboratoire central de référence ou du LSR. Les risques incluent l'interruption de l'alimentation électrique, l'arrêt soudain des équipements essentiels, les ruptures de stock de réactifs de laboratoire ou les dommages et pertes des échantillons pendant leur acheminement. Il est essentiel de garantir une alimentation électrique ininterrompue.

Il est recommandé de stocker systématiquement les échantillons d'expectorations et les résidus excédentaires pour permettre de faire des tests répétés ou supplémentaires si nécessaire. Si l'espace le permet, les résidus d'expectorations et les échantillons d'expectorations devront de préférence être stockés dans un congélateur à 20° C, ou à 80 ° C si les conditions de stockage à cette température peuvent être assurées (par exemple, une alimentation électrique stable afin de ne pas endommager le moteur de refroidissement), jusqu'à ce que la culture finale et les résultats du TDS soient disponibles (voir l'annexe 8). Ainsi la viabilité de *M. tuberculosis* est maintenue de sorte que la culture et le TDS puissent être répétés en cas de contamination. Cela permet également le stockage à long terme d'échantillons d'expectorations ou de résidus pour des tests moléculaires ultérieurs, y compris le NGS. En présence d'éthanol, les échantillons d'expectorations peuvent être conservés à température ambiante, à l'abri de la lumière.

6.3.2 Stockage et acheminement des souches bactériennes

Bien que les mycobactéries restent viables sur des milieux solides ou liquides à température ambiante pendant des semaines voire des mois, on les récupère de manière plus fiable à partir de cultures fraîches ou en croissance active. Les bactéries peuvent être repiquées sur des milieux frais avant l'expédition, mais il faut noter que des repiquages répétés peuvent modifier la proportion de bactéries résistantes. Les souches bactériennes peuvent également être réfrigérées entre 2 et 8 ° C ou conservées à long terme dans un congélateur à une température d'au moins 20 ° C mais de préférence de 80 ° C. La congélation des souches bactériennes doit être réalisée dans un bouillon liquide (par exemple 7H9) en présence de 20% de glycérol (annexe 8).

Avant de stocker ou d'expédier une souche bactérienne pour un TDS, la pureté de la culture positive doit d'abord être confirmée et la présence de mycobactéries non tuberculeuses ou d'autres bactéries doit être exclues.

Les souches bactériennes devront être expédiées à température ambiante dans un tube cryogénique incassable avec bouchon à vis à filetage externe comme récipients étanches primaires (option privilégiée pour l'expédition internationale) et emballées selon les normes nationales et internationales. Les cultures en boîte de Pétri et les grands volumes de cultures liquides ne doivent pas être expédiés. Si des tubes en verre (tels que ceux provenant de cultures Löwenstein Jensen) sont expédiés, ils doivent être emballés pour éviter tout bris.

Les souches bactériennes sont classées comme matières infectieuses de catégorie A (ONU 2814) et doivent être emballées conformément aux critères applicables (P620, Association internationale du transport aérien, IATA), en particulier lors du transport par voie aérienne (voir l'annexe 9). Cependant, pour le transport terrestre, conformément à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (40), les cultures peuvent être classées comme matières infectieuses de catégorie B lorsqu'elles sont destinées à des fins diagnostiques ou cliniques.

Des informations plus détaillées sur la réglementation du transport des matières infectieuses sont présentées dans le Guide de l'OMS : *Guide pratique sur l'application du Règlement relatif au Transport des matières infectieuses 2019–2020* (41).

Les souches bactériennes destinées au WGS peuvent être inactivées avant d'être expédiées au laboratoire de référence. Les échantillons inactivés peuvent ne pas exiger la conformité avec les critères relatifs au transport de matériel infectieux, ce qui entraîne une réduction significative des coûts pour l'expédition internationale (voir l'annexe 9). Il existe différentes méthodes d'inactivation qui n'interfèrent pas avec les tests moléculaires en aval (voir l'annexe 9). Il est important de noter que le laboratoire central de référence est chargé de stocker dans un congélateur une aliquote de sauvegarde de la souche viable au moins jusqu'à ce que la contre-vérification des analyses au LSR soit terminée ou que la souche soit exclue de la nécessité de tests supplémentaires.

6.4 Suivi et évaluation

Un calendrier des visites de suivi dans tous les centres de santé participants devra être établi dans le cadre du plan de suivi (voir section 5.1 : Documents d'enquête et autres documents essentiels) et budgétisé avant le début de l'enquête. Au minimum, toutes les installations participant à l'enquête devront recevoir la visite de l'équipe centrale de coordination et / ou des équipes régionales de terrain au moins une fois pendant la période de recrutement. Un formulaire de suivi peut être élaboré à l'avance, ce qui peut être utile lors des visites de suivi pour évaluer l'adhésion du personnel aux procédures d'enquête (voir l'exemple à l'annexe 12). Après les visites, une approche flexible de surveillance basée sur les risques doit être utilisée. Par exemple, les centres de santé peuvent être contactés par téléphone toutes les 1 à 2 semaines pour identifier à distance ceux qui nécessitent une supervision additionnelle par le biais de visites de contrôle supplémentaires et d'appels téléphoniques plus fréquents. Une liste de contrôle peut également être élaborée pour garantir que la surveillance à distance est effectuée de manière systématique (voir l'exemple à l'annexe 13). Les établissements

qui fonctionnent bien peuvent continuer à être suivis à distance après la visite initiale pendant toute la durée de la période de recrutement.

À intervalles réguliers (par exemple une fois par mois) pendant la période de recrutement, toutes les données produites par les centres de santé et les laboratoires doivent être compilées et examinées. On peut augmenter la fréquence de l'examen des données après l'identification de tout incident, en adoptant une approche de suivi basée sur les risques. L'épidémiologiste de l'équipe de coordination devra faire des rapports réguliers basés sur ces tableaux à l'équipe de coordination de l'enquête. Ces rapports devront inclure une sélection d'indicateurs de qualité et de progression de l'enquête liés au recrutement, à l'exhaustivité des données, au transport et à la logistique, aux résultats de laboratoire et autres questions (voir l'annexe 14 pour une liste d'exemples complète).

Si les activités de suivi ou les examens des données identifient des problèmes importants, l'équipe de coordination de l'enquête devra élaborer un plan détaillé pour y remédier. On devra réclamer les informations manquantes auprès des centres respectifs dès que possible après la réception des échantillons. Les membres de la coordination de l'enquête ou des équipes de terrain (selon les rôles délégués) devront rendre visite aux centres de santé ayant un faible taux de recrutement de patients, des formulaires de collecte de données incomplets ou des retards dans l'envoi des échantillons.

À mi-parcours dans la réalisation de l'enquête, l'équipe nationale de coordination de l'enquête devra tenir une réunion de bilan intermédiaire pour discuter de la qualité de la collecte des données, des procédures de laboratoire, des résultats du contrôle de la qualité et des résultats d'enquête préliminaires, y compris l'interprétation des données. En outre, des experts ne faisant pas partie de l'équipe de coordination de l'enquête devront mener un bilan de suivi externe (par exemple, des experts thématiques parmi les parties prenantes fournissant une assistance technique ; voir la section 5.2 : Gouvernance de l'enquête) peu après la date de début de la période de recrutement mais en veillant à avoir recueilli suffisamment de données pour permettre un examen significatif.

7 Gestion des données, analyse et diffusion des résultats d'enquête

7.1 Gestion de données

La gestion des données a pour but de produire des données de qualité concernant des caractéristiques individuelles et des indicateurs agrégés. Gérer les données d'enquête de manière appropriée permet de s'assurer que les données soient complètes, fiables et traitées correctement et que leur intégrité soit préservée. La gestion des données couvre l'ensemble des processus et opérations de collecte, de manipulation, de nettoyage, de validation, d'analyse, de stockage et d'archivage des données tout au long de l'étude.

Les systèmes de gestion des données d'enquête doivent s'acquitter des tâches suivantes :

- acquisition des données,
- confidentialité des données,
- formation à la gestion des données,
- remplissage des formulaires de renseignements cliniques et autres documents liés à l'enquête, et procédures pour corriger les erreurs éventuelles dans ces documents,
- codage et terminologie pour enregistrer les caractéristiques des patients et leurs antécédents médicaux (dictionnaires de données),
- codage électronique des valeurs manquantes,
- conception et test de bases de données,
- programmation de la vérifications des modifications et des plages de valeurs,
- saisie et vérification des données (par exemple contrôles aléatoires pour détecter des d'erreurs),
- assurance de la qualité pour la qualité et la validité des données,
- validation de la base de données,
- stockage sûr, efficace et accessible des données (y compris des systèmes pour le stockage régulier des sauvegardes des enregistrements électroniques avec contrôle de version),
- clôture de la base de données,
- stockage des dossiers papier et archivage des données électroniques après la fin de l'étude, et
- politiques de propriété et de partage des données.

Des conseils détaillés sur ce sujet sont disponibles dans le document de l'OMS *Guide pour garantir de bonnes pratiques cliniques et de gestion des données pour les enquêtes nationales sur la tuberculose* et <https://github.com/GTB-DRS> (33). Un gestionnaire de base de données devra être nommé pour prendre en charge le processus, y compris le l'établissement d'une base de données à gestion centralisée. Un plan documentant les systèmes de gestion des données appropriés, qui intègrent les principes de bonnes pratiques de gestion des données, devra être élaboré à l'avance (voir section 5.1 : Documents d'enquête et autres documents essentiels). L'équipe de coordination de l'enquête devra assumer la responsabilité de la mise en œuvre de ces systèmes pour s'assurer de la préservation de l'intégrité des données. Le plan de gestion des données décrit les opérations et processus permettant de s'assurer que les données soient conformes aux principes ALCOAC (par exemple attribuables, lisibles, contemporains, originaux, exacts et complets) et vérifiables avec des documents sources (données primaires) qui correspondent aux protocoles de données de l'enquête, ainsi que de rendre ces données disponibles pour l'analyse. Cela prend notamment en compte les volets suivants : le suivi de l'enquête, le transfert, tri, saisie, validation et nettoyage des données, et leur mise à disposition pour l'analyse.

Tous les patients recrutés dans l'enquête devront être enregistrés dans la base de données, que leurs résultats d'analyse soient ou non disponibles. Figureront donc aussi dans cette base les patients dont les échantillons ont été perdus ou contaminés. Les données détenues dans la base de données doivent être suffisamment complètes pour permettre l'exécution des opérations et analyses spécifiées dans le protocole d'enquête, telles que le rapport du pourcentage de patients ne disposant pas de données de TDS, pour permettre la communication des indicateurs de qualité et de progression essentiels de l'enquête à des fins de suivi et pour éclairer la prise de décision lors d'imputations multiples en cas de données manquantes (voir la section 7.2.1 : Imputation des valeurs manquantes). Toutes les données enregistrées dans des formulaires et dans la base de données devront l'être à l'aide du même numéro d'identification dans l'enquête pour identifier de manière univoque chaque patient et permettre la mise en relation des différents formulaires. L'utilisation d'étiquettes avec des codes-barres et de scanners à main est recommandée car elle permet de limiter les erreurs de transcription. Les étiquettes devront être préparées à l'avance et fixées sur les formulaires et les tubes nécessaires pour chaque patient. Lorsque des systèmes sont déjà en place pour la saisie électronique automatique des résultats des tests, par exemple à partir des systèmes de gestion des informations de diagnostic dans les laboratoires centraux de référence ou des solutions de connectivité pour les instruments GeneXpert, les résultats doivent être directement importés de ces bases de données à l'aide du numéro unique d'identification dans l'enquête.

Une base de données relationnelle permettra de garantir l'intégrité des références. Une telle base de données permet de stocker les informations provenant de différents formulaires de recueil des données (par exemple le formulaire de renseignements cliniques sur le patient et celui contenant les résultats de laboratoire) dans des tableaux séparés, tout en garantissant que ces données soient en permanence reliées entre les tableaux à l'aide du numéro unique d'identification dans l'enquête du patient. Des contrôles de validité automatiques devront être installés dans la base de données pour identifier immédiatement les erreurs lors de la saisie, par exemple sous forme de restrictions concernant les valeurs pouvant être entrées dans un champ donné. D'autres contrôles de routine, susceptibles d'être régulièrement mis en œuvre, devront aussi être inclus, comme l'identification des valeurs aberrantes nécessitant des investigations et des vérifications plus poussées. Microsoft Excel n'est pas un logiciel adapté à la saisie, au stockage et à la gestion de données d'enquête et il ne fournit pas de pistes d'audit.

Les équipes d'enquête sont encouragées à utiliser un logiciel de base de données qui leur est familier. Un outil électronique de saisie de données entièrement personnalisable pour les enquêtes sur la pharmacorésistance aux médicaments antituberculeux est disponible avec le logiciel *District Health Information Software 2* (DHIS2) dans le cadre du programme national de lutte contre la tuberculose. DHIS2 (42) est une plateforme de système d'information pour la gestion de la santé en ligne et est en code source ouvert conçue conformément aux normes de l'OMS pour la prestation de services et la mise en œuvre des programmes. L'outil d'enquête comprend des tableaux de bord pour les visualisations et les résumés des données, y compris pour les indicateurs de qualité et d'avancement recommandés. L'utilisateur

n'a pas besoin d'expertise particulière dans la configuration et la conception de bases de données. Tous les pays sont encouragés à s'orienter vers la mise en place de systèmes électroniques d'enregistrement et de notification des données de surveillance de routine de la tuberculose, et l'utilisation de cet outil d'enquête peut constituer un premier pas vers l'établissement de ce principe. Pour plus d'informations sur la gestion des données, voir la publication de l'OMS de 2011 *Tuberculosis prevalence surveys: a handbook* (15) (édition révisée prévue en 2021).

7.2 Analyse des données

La première étape dans l'analyse des données consiste à établir un diagramme de circulation des flux présentant les résultats de l'ensemble des patients qui répondent aux critères recrutés dans l'étude (voir l'exemple à l'annexe 4). Cela permet d'identifier les étapes dans lesquelles des patients répondant aux critères ont été perdus de vue, ce qui introduit un risque de biais. Ce diagramme de circulation des flux devra être désagrégé en fonction des antécédents de traitement des patients et comprendre des cadres renfermant les informations suivantes : nombre de patients recrutés, nombre de patients pour lesquels on ne dispose pas d'échantillons pour poursuivre les analyses (échantillons perdus, par exemple), nombre de patients pour lesquels des analyses ont été réalisées mais dont les résultats ne sont pas disponibles (échantillons contaminés, par exemple), et nombre de patients pour lesquels on dispose des résultats définitifs de TDS.

Les données de pharmacorésistance devront être soumises aux analyses suivantes :

- *Analyse du recrutement des patients.* Il est important de dresser un tableau comparant le nombre de patients recrutés sur chaque site avec le nombre attendu d'après la méthode d'échantillonnage, désagrégé en fonction des antécédents de traitement. La tabulation des données par site permet une évaluation de l'ampleur des lacunes en matière de données.
- *Analyse des schémas de valeurs manquantes.* Les résultats de TDS peuvent faire défaut pour diverses raisons, dont la perte ou la contamination d'échantillons, l'obtention de résultats négatifs pour *M. Tuberculosis* par des méthodes moléculaires ou la culture d'échantillons ou le développement insuffisant des souches pour réaliser des tests de sensibilité. Le pourcentage de patients recrutés avec une tuberculose confirmée bactériologiquement mais pour lesquels les données de pharmacorésistance à la rifampicine ou à l'isoniazide sont manquantes devra être récapitulé par tranches d'âge, sexe, antécédents de traitement et site.
- *Analyse des profils de pharmacorésistance.* Il est essentiel d'établir des tableaux indiquant la prévalence de résistance, et les intervalles de confiance associés, par médicaments individuels et par différentes combinaisons de médicaments pour les cas nouveaux et précédemment traités (la plus importante étant la résistance à la rifampicine, la résistance aux fluoroquinolones parmi les cas de tuberculose-RR, et résistance aux fluoroquinolones parmi les cas de tuberculose-Hr). Des tableaux de nombres agrégés de cas sont présentés à l'annexe 5. Néanmoins, une estimation de la proportion de cas présentant une pharmacorésistance qui n'est établie qu'à

partir des patients pour lesquels on dispose de résultats de test peut être biaisée, car elle suppose que les patients pour lesquels on a des résultats constituent un sous-groupe aléatoire de l'ensemble des patients recrutés dans l'enquête, ce qui peut ne pas être le cas. Par conséquent, il est parfois nécessaire de faire appel à des méthodes statistiques comme l'imputation multiple pour réduire le risque de biais (voir la section 7.2.1 : Imputation des valeurs manquantes).

- *Analyse des déterminants de la résistance.* En fonction des données biographiques et cliniques collectées, d'autres comparaisons en fonction du sexe, de la tranche d'âge, du statut VIH, du pays d'origine, etc. devront être évaluées (voir les tableaux à l'annexe 5).

Un logiciel statistique spécialisé est nécessaire pour analyser les données de pharmacorésistance issues d'enquêtes nationales avec échantillonnage en grappes. Il faut en effet prendre en compte les données manquantes et les effets du schéma d'échantillonnage sur les estimations et les écarts types associés.

Il est possible de télécharger les étapes pratiques pour analyser un jeu de données d'enquête par échantillonnage en grappes sur le site Web du Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS à l'adresse : <https://www.who.int/health-topics/tuberculosis>.

7.2.1 Imputation des valeurs manquantes

L'imputation multiple des données manquantes peut permettre de réduire les biais par rapport à une analyse ne reposant que sur les patients pour lesquels on dispose de résultats de TDS. Néanmoins, l'imputation multiple ne devra jamais être considérée comme un substitut de la collecte initiale de données de qualité.

Dans les enquêtes, les données sont susceptibles d'être « manquantes aléatoirement » (MAR). Cela signifie que la probabilité que la donnée correspondant à une variable de résultat soit manquante pour un individu est liée à des caractéristiques de cet individu telles que l'âge ou le sexe ; néanmoins, à l'intérieur des groupes d'individus de même âge, de même sexe ou ayant d'autres caractéristiques en commun, la probabilité qu'une donnée soit manquante pour la variable de résultat n'est pas associée à la valeur de celle-ci (tuberculose-RR ou tuberculose sensible à la rifampicine). En présence de données MAR, l'imputation multiple des données manquantes doit être effectuée et les résultats comparés avec ceux d'une analyse sans imputation.

Si les données sont « manquantes non aléatoirement », la probabilité pour qu'une donnée de résultat soit manquante pour un individu est différente entre les individus atteints d'une tuberculose pharmacosensible et ceux dont la tuberculose est pharmacorésistante. Dans un tel cas, il ne faut pas pratiquer d'imputations multiples et une analyse de sensibilité s'impose, car les résultats de l'enquête peuvent être biaisés.

L'imputation multiple suppose d'utiliser les schémas sous-jacents aux données disponibles pour affecter des résultats aux patients pour lesquels il manque des données. On peut ensuite analyser les données avec la méthode statistique qu'on aurait utilisée s'il n'y avait pas de valeurs manquantes (régression logistique, par exemple).

En général, on peut être sûr d'obtenir une estimation non biaisée de la prévalence

de la pharmacorésistance parmi les cas de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement si certaines conditions sont remplies.

- (i) Le pourcentage de patients pour lequel il manque des données est faible.
- (ii) Les données sont « manquantes aléatoirement » (MAR).
- (iii) On utilise des modèles d'imputation appropriés.
- (iv) Les données provenant de jeux de données imputés sont combinées de façon appropriée.

Les intervalles de confiance à 95 % devront être calculés en tenant compte de l'incertitude introduite par l'imputation. Dans le contexte des enquêtes, l'imputation n'est généralement effectuée que pour le résultat principal concernant la tuberculose-RR, pour lequel les prédicteurs possibles sont mieux compris. L'imputation peut également être effectuée pour d'autres médicaments, sous réserve de la proportion des données manquantes et de leurs tendances associées sur l'ensemble de la base de données ainsi que de la probabilité de pouvoir construire un modèle d'imputation biologiquement solide fondé sur des variables explicatives pertinentes.

7.2.2 Effets du schéma d'échantillonnage sur les écarts types

Outre les possibilités de biais créées par les données manquantes, le deuxième inconvénient majeur des enquêtes par échantillonnage en grappes auquel il faut pallier dans l'analyse est le manque d'indépendance statistique des observations provenant de la même grappe. Ce manque d'indépendance tient à ce que les individus appartenant à une même grappe présentent probablement entre eux plus de similitudes qu'avec les individus des autres grappes. La corrélation intra-grappe (équivalente à la variation inter-grappe) doit être prise en compte en augmentant les écarts types (et donc en élargissant les intervalles de confiance) autour de la proportion estimée de résistance à la rifampicine.

7.2.3 Échantillonnage pondéré

Dans les enquêtes impliquant un échantillonnage exhaustif de tous les centres de santé ou des plans d'échantillonnage avec taille de grappe variable où la durée de la période de recrutement est identique pour tous les centres de santé, le nombre de patients recrutés doit être proportionnel à la charge de cas de tuberculose dans chaque centre de santé. Si ce n'est pas le cas, une pondération doit être appliquée pour tenir compte des différences entre le nombre attendu et observé de cas recrutés. Le nombre attendu peut être déduit des données de notification de routine des centres de santé pendant une même période de l'année en cours ou de l'année précédente.

Dans les plans d'échantillonnage avec taille de grappe fixe, on peut également appliquer une pondération si la taille de grappe cible n'est pas atteinte. Par exemple, si la taille de grappe prévue était de 30 nouveaux patients par grappe mais qu'il y a une grande variation dans le nombre de patients recrutés dans certaines grappes, le poids attribué à chaque nouveau patient dans une grappe donnée sera égal à 30 divisé par le nombre de nouveaux patients recrutés (par exemple $30/20 = 1,5$). Il faudra inclure dans le dénominateur tous les cas répondant aux critères, indépendamment

de leurs résultats de TDS, réussis et disponibles ou non. On devra effectuer l'analyse finale avec et sans la pondération, puis examiner attentivement les différences entre les coefficients du modèle. Si l'on craint que le nombre de patients recrutés dans une grappe puisse être associé à la proportion de cas présentant une résistance à la rifampicine, il sera important d'apporter une correction à l'analyse pour tenir compte de ce biais potentiel.

7.3 Diffusion des résultats de l'enquête et implications politiques et pratiques

Les résultats fiables et complets générés par une enquête sur la pharmacorésistance donnent l'occasion d'encourager l'engagement multisectoriel et la discussion politique, de promouvoir le renforcement des capacités, d'informer la planification stratégique, et de déclencher des interventions appropriées. Pour traduire efficacement les résultats de l'enquête en actions nationales concrètes, des consultations avec les parties prenantes doivent avoir lieu pour examiner les résultats de l'enquête en vue d'une interprétation contextualisée et d'une planification d'actions. Le programme national de lutte contre la tuberculose et le chercheur principal peuvent commencer par organiser de petites réunions techniques pour examiner les résultats en détail, discuter des défis opérationnels, des biais potentiels, des limites de l'enquête et des enseignements tirés et pour interpréter conjointement les résultats dans le contexte des progrès d'ensemble à l'échelle du pays orientés vers la gestion et l'élimination de la tuberculose. Lors de ces premières consultations techniques, on devra identifier les principales interventions pour renforcer les systèmes de surveillance, étendre les réseaux de laboratoires, améliorer la couverture de TDS et optimiser le traitement et les soins des patients atteints de tuberculose pharmacorésistante.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE

Pharmacorésistance par groupe d'âge

Les personnes plus jeunes ont une plus grande probabilité d'avoir été infectées récemment que les personnes plus âgées. La proportion de nouveaux cas présentant une pharmacorésistance parmi les tranches d'âge plus jeunes peut donc fournir des informations plus fiables sur les schémas de transmission récents des tuberculoses pharmacorésistantes et sur la qualité générale d'un programme national de lutte contre la tuberculose. Néanmoins, les nombres de patients atteints de tuberculose pharmacorésistante dans les différentes classes d'âge sont souvent trop faibles pour permettre de déceler des différences significatives.

Pharmacorésistance par antécédents de traitement antituberculeux

Les cas précédemment traités constituent un groupe hétérogène. La pharmacorésistance parmi les cas précédemment traités peut être le résultat d'une transmission primaire ; elle peut avoir été manquée au moment du diagnostic initial de la tuberculose ou acquise pendant le traitement. De nombreux facteurs favorisent l'acquisition de résistance acquise parmi les cas précédemment traités. Il peut s'agir notamment de l'absence de supervision du traitement, de la prescription de schémas thérapeutiques inadaptés, de la possibilité d'obtenir des

antituberculeux sans la prescription ou sans la supervision d'un médecin, de la mauvaise qualité des médicaments fournis, et des carences dans les méthodes pour déclarer les malades guéris avec succès. Une analyse par sous-groupe (voir section 2.1 : Classifications des antécédents de traitement des patients) peut aboutir à des conclusions et à des recommandations plus ciblées, même si cela peut être impossible dans certaines enquêtes, en raison des nombres trop faibles de patients.

Tendances de la pharmacorésistance au cours du temps

On devra de préférence mener les enquêtes tous les cinq ans et toujours interpréter les tendances au cours du temps dans le contexte du programme global. Cela supposera de prendre en compte certains autres indicateurs tels que les résultats thérapeutiques, les évolutions de l'incidence globale de la tuberculose, la prévalence du VIH, les modifications des schémas thérapeutiques standardisés ou empiriques, l'ampleur et l'engagement du secteur privé, les événements socioéconomiques importants, et les pénuries de médicaments. Il est ainsi possible de faire une interprétation plus robuste des données de surveillance de la pharmacorésistance dans un contexte donné.

Profils de pharmacorésistance

Les enquêtes fournissent des profils complets de pharmacorésistance pour différents groupes de patients et, selon l'algorithme de tests diagnostiques utilisé, les mécanismes moléculaires sous-jacents. Ces informations devront être utilisées pour identifier toutes les modifications nécessaires à l'algorithme national de diagnostic de la tuberculose, y compris les médicaments spécifiques à tester, le type de tests à utiliser, ainsi que l'ordre et la hiérarchisation des tests. Elles fournissent également des preuves pour évaluer la pertinence des schémas thérapeutiques actuels et la faisabilité de futurs schémas modifiés. Les enseignements tirés au cours de l'enquête doivent être utilisés pour renforcer les systèmes de transmission des échantillons et élargir les réseaux de laboratoires tout en s'efforçant d'établir des systèmes de surveillance en continu basés sur les TDS de routine.

Il sera nécessaire d'élaborer une ébauche de rapport d'enquête, comprenant les sections contexte, objectifs, méthodes, résultats et discussion. Il faudra décrire en détails dans le rapport les implications en matière de service et de politiques avec un ensemble de recommandations d'actions spécifiques. Des consultations plus larges avec les parties prenantes devront suivre pour diffuser et discuter des principales conclusions, garantir un engagement politique et plaider en faveur de l'action. Elles viseront à définir les interventions prioritaires, les rôles et les responsabilités des principales parties prenantes et les échéanciers, et ces informations devront être incorporées dans le rapport final de l'enquête.

En plus du rapport d'enquête complet, d'autres matériels ciblant différents publics devront être développés pour diffuser les résultats de l'enquête et ses messages clés. Par exemple, cela pourra inclure des manuscrits scientifiques, un résumé technique, un communiqué à l'intention des décideurs, des supports de communication médiatiques, une fiche d'information ou des infographies.

Références

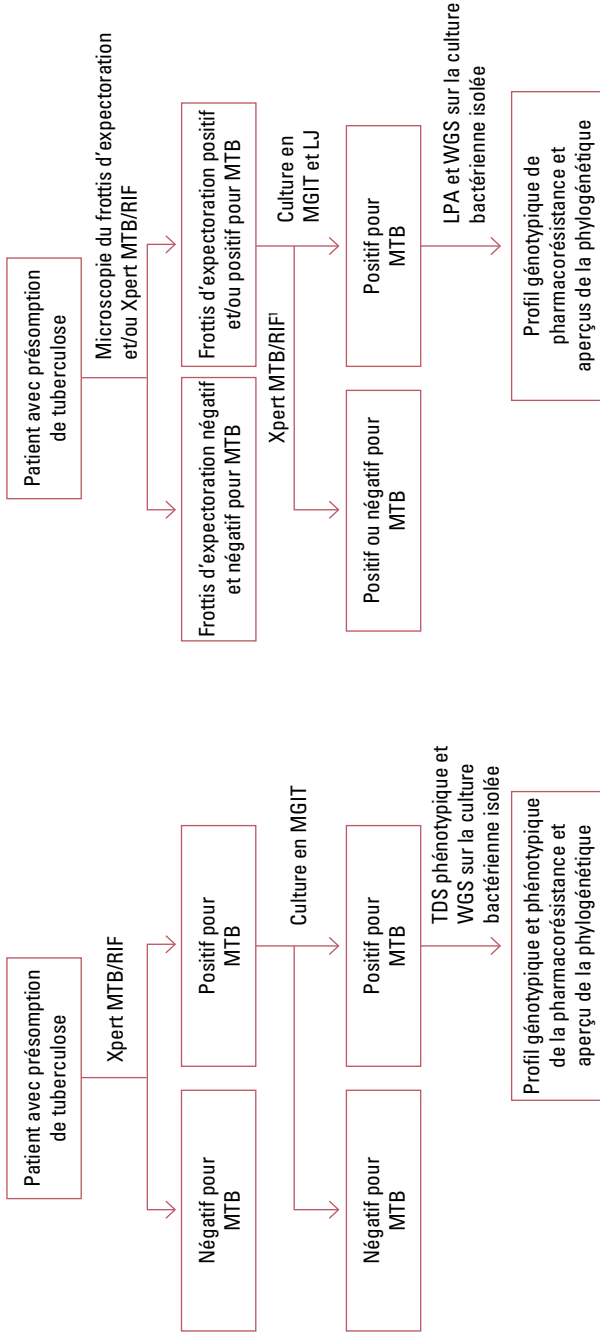
1. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis - First edition. Geneva: World Health Organization; 1994.
2. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis - Second edition. Geneva: World Health Organization; 1997.
3. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis - Third edition. Geneva: World Health Organization; 2003.
4. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis - Fourth edition [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009. Available from: https://www.who.int/tb/publications/surveillance_guidelines/en/
5. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis - Fifth edition [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: https://www.who.int/tb/publications/2015/drs_guidelines/en/
6. United Nations. Progress towards the achievement of global tuberculosis targets and implementation of the political declaration of the high-level meeting of the general Assembly on the fight against tuberculosis. A/75/236. [Internet]. 2020. Available from: <https://undocs.org/en/A/75/236>
7. The End TB strategy [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014. Available from: <https://www.who.int/tb/strategy/en/>
8. Seventy-second World Health Assembly. Seventh plenary meeting. Agenda item 11.8. Antimicrobial resistance. [Internet]. 2019. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_R5-en.pdf
9. Gilpin C, Mirzayev F. Tuberculosis supranational reference laboratories: a global approach. Clin Chest Med [Internet]. 2019 Dec 1;40(4): 755–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31731982>
10. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.
11. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>
12. Global Laboratory Initiative. GLI quick guide to TB diagnostics connectivity solutions [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from: http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/gli_connectivity_guide.pdf
13. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision (updated December 2014 and January 2020) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from: <https://www.who.int/tb/publications/definitions/en/>
14. Lönnroth K, Holtz TH, Cobelens F, Chua J, van Leth F, Tupasi T, et al. Inclusion of information on risk factors, socio-economic status and health seeking in a tuberculosis prevalence survey. Int J Tuberc Lung Dis [Internet]. 2009 Feb;13(2): 171–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19146743/>

15. Tuberculosis prevalence surveys: a handbook [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from: https://www.who.int/tb/advisory_bodies/impact_measurement_taskforce/resources_documents/thelimebook/en/
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection>
17. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection in WHO operational handbook on tuberculosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-operational-handbook-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection>
18. Global Laboratory Initiative. Mycobacteriology laboratory manual [Internet]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2014. Available from: <https://www.who.int/tb/laboratory/mycobacteriology-laboratory-manual.pdf>
19. Tuberculosis laboratory biosafety manual [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012. Available from: https://www.who.int/tb/publications/2012/tb_biosafety/en/
20. Global Laboratory Initiative. Tuberculosis laboratory safety: the handbook, global edition [Internet]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2019. Available from: http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/TB%20Safety_RGB_lo_res%20%20pdf%20FINAL.pdf. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_report_concentrations_TB_drug_susceptibility/en/
22. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_drug_susceptibility_testing/en/
23. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274443>
24. Colman RE, Schupp JM, Hicks ND, Smith DE, Buchhagen JL, Valafar F, et al. Detection of low-level mixed-population drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* using high fidelity amplicon sequencing. PLoS One [Internet]. 2015;10(5): e0126626. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126626>
25. Practical considerations for implementing next generation sequencing in national TB programmes. Geneva: World Health Organisation; in press.

26. Dolinger DL, Colman RE, Engelthaler DM, Rodwell TC. Next-generation sequencing-based user-friendly platforms for drug-resistant tuberculosis diagnosis: a promise for the near future. *Int J Mycobacteriology* [Internet]. 2016;5: S27–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28043592>
27. Global Laboratory Initiative. GLI Practical guide to TB laboratory strengthening [Internet]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2017. Available from: http://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_practical_guide.pdf
28. Global Laboratory Initiative. Practical guide to implementing a quality assurance system for Xpert MTB/RIF testing (“Xpert QA Guide”) [Internet]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2019. Available from: <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Xpert-QA-guide-2019.pdf>
29. WHO guidelines on ethical issues in public health surveillance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255721/1/9789241512657-eng.pdf>
30. Ethical issues to be considered in second generation surveillance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2004. Available from: https://www.who.int/ethics/topics/ethics_2nd_gen_surveillance_en_2004.pdf
31. Ethical considerations in developing a public health response to pandemic influenza [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2007. Available from: https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_GIP_2007_2/en/
32. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for epidemiological studies [Internet]. Geneva: CIOMS/WHO; 2009. Available from: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/International_Ethical_Guidelines_LR.pdf
33. Guidance for ensuring good clinical and data management practices for national TB surveys / Guide pour garantir de bonnes pratiques cliniques et de gestion des données pour les enquêtes nationales sur la tuberculose . Geneva: World Health Organization; 2021.
34. Lwanga SK, Lemeshow S, World Health Organization. Sample size determination in health studies : a practical manual [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1991. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40062>
35. Zignol M, Sismanidis C, Falzon D, Glaziou P, Dara M, Floyd K. Multidrug-resistant tuberculosis in children: evidence from global surveillance. *Eur Respir J* [Internet]. 2013 Sep 1;42(3): 701–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222872>
36. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: <https://www.who.int/tb/publications/2019/guidelines-tuberculosis-infection-prevention-2019/en/>

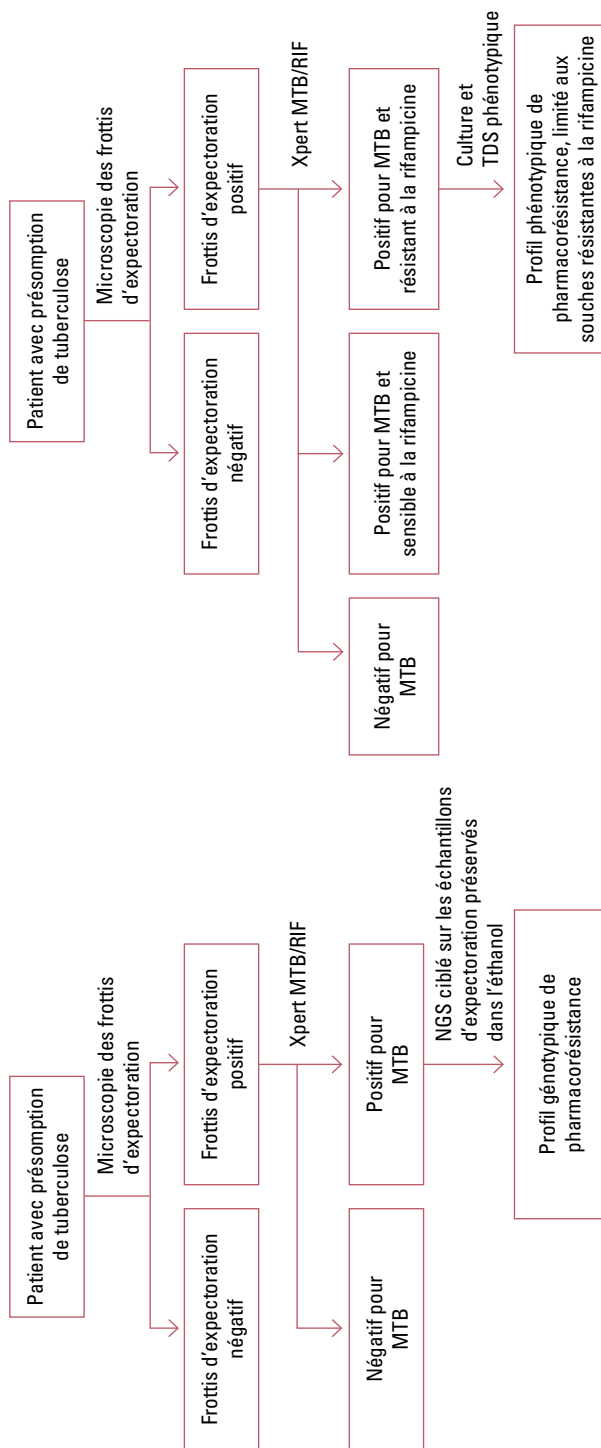
37. Global Laboratory Initiative. GLI Guide to TB specimen referral systems and integrated networks [Internet]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2018. Available from: http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_Guide_specimens_web_ready.pdf
38. Technical expert group meeting report: commercial products for preserving clinical specimens for the diagnosis of tuberculosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: https://www.who.int/tb/publications/2017/commercialproducts_preservation/en/
39. Kayomo MK, Mbula VN, Aloni M, André E, Rigouts L, Boutachkourt F, et al. Targeted next-generation sequencing of sputum for diagnosis of drug-resistant TB: results of a national survey in Democratic Republic of the Congo. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 1;10(1): 10786. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-020-67479-4>
40. European Agreement concerning the International Carriage of Dangerous Goods by Road (ADR) and Protocol of Signature, done at Geneva on 30 September 1957 [Internet]. Available from: https://www.unece.org/index.php?id=50858&no_cache=1
41. Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2019–2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: <https://www.who.int/ihr/publications/WHO-WHE-CPI-2019.20/en/>
42. District Health Information Software 2 (DHIS2) [Internet]. Available from: <https://www.dhis2.org/>

Annexe 1 – Exemples de conceptions d’algorithmes d’enquête



Myanmar

Eswatini



Voir l'encadré de la section 5.5 pour plus d'explications.

LJ - Löwenstein Jensen ; MTB - complexe *Mycobacterium tuberculosis* ; NGS - séquençage nouvelle-génération ; TDS - test de sensibilité aux médicaments ; WGS - séquençage du génome entier.

¹ Pour les cas à frottis positif pour lesquels Xpert MTB / RIF n'a pas été réalisé initialement

² Kayomo MK, et al. Targeted next-generation sequencing of sputum for diagnosis of drug-resistant TB: results of a national survey in Democratic Republic of the Congo. Sci Rep [Internet]. 2020 Dec 1;10(1):10786. Disponible sur : <http://www.nature.com/articles/s41598-020-67479-4>

Annexe 2 –

Guide pour l'élaboration d'un protocole d'enquête

1 Chercheur principal et ressources humaines

- 1.1 Comité de coordination / de pilotage
- 1.2 Equipe terrain et autres acteurs de terrain
- 1.3 Assistance technique d'experts de sujets

2 Introduction

- 2.1 Situation épidémiologique actuelle de la tuberculose, y compris la charge de tuberculose, de tuberculose et VIH, et de tuberculose pharmacorésistante
- 2.2 Structure du programme national de lutte contre la tuberculose et des prestataires de soins de santé concernés
- 2.3 Laboratoire central de référence et réseau de laboratoires
- 2.4 Prise en charge programmatique de la tuberculose pharmacorésistante
- 2.5 Enjeux pour la mise en œuvre de l'enquête dans le contexte local

3 Justification

4 But et objectifs

- 4.1 But
- 4.2 Objectifs

5 Matériels et méthodes

- 5.1 Définitions de cas
- 5.2 Conception de l'enquête
 - 5.2.1 Schéma d'échantillonnage
 - 5.2.2 Stratégie d'échantillonnage
 - 5.2.3 Calcul de la taille de l'échantillon
- 5.3 Période de recrutement et mise en œuvre de l'enquête

6 Prise en charge des patients

- 6.1 Critère d'inclusion
- 6.2 Critère d'exclusion

7 Recueil, stockage, transport et analyse des expectorations

- 7.1 Algorithme de test diagnostique
- 7.2 Vue d'ensemble du processus de recrutement des patients
- 7.3 Recueil et examen des échantillons d'expectorations dans les centres de santé
- 7.4 Stockage et transport des échantillons d'expectorations
 - 7.4.1 Des centres de santé aux laboratoires régionaux (le cas échéant)

- 7.4.2 Des laboratoires régionaux au laboratoire central de référence (le cas échéant)
- 7.4.3 Du laboratoire central de référence au LSR (le cas échéant)
- 7.5 Traitement et analyse en laboratoire des échantillons d'expectorations
 - 7.5.1 Laboratoires régionaux (le cas échéant)
 - 7.5.2 Laboratoire central de référence
 - 7.5.3 LSR (le cas échéant)
- 8 Capture, suivi et gestion (CSG) des échantillons et des données**
 - 8.1 CSG dans les centres de santé
 - 8.2 CSG dans les laboratoires régionaux (le cas échéant)
 - 8.3 CSG au laboratoire central de référence
 - 8.4 CSG au laboratoire supranational de référence (le cas échéant)
- 9 Base de données électronique et gestion des dossiers électroniques**
- 10 Analyse des données de l'enquête**
- 11 Planification de l'enquête**
 - 11.1 Formation
 - 11.2 Évaluation de l'état de préparation de l'enquête
 - 11.3 Phase pilote
- 12 Contrôle et évaluation**
 - 12.1 Assurance de la qualité et contrôle de la qualité des procédures de diagnostic
 - 12.1.1 Microscopie (le cas échéant)
 - 12.1.2 Méthodes moléculaires (le cas échéant)
 - 12.1.3 Culture et TDS phénotypique (le cas échéant)
 - 12.1.4 Séquençage de nouvelle génération (le cas échéant)
 - 12.2 Suivi des activités de terrain
 - 12.2.1 Visites de suivi et suivi à distance
 - 12.2.2 Rapports d'avancement et de qualité
- 13 Gouvernance de l'enquête**
- 14 Plan de diffusion des résultats**
- 15 Considérations éthiques**
- 16 Chronologie**
- 17 Budget**
- 18 Liste des autres documents de l'enquête**
- 19 Références**
- Annexes**

Section	Points à considérer
1.1	Noms et intitulés de poste du personnel de l'équipe de coordination de l'enquête, y compris chercheur principal, coordonnateur de l'enquête, gestionnaire des données, épidémiologiste ou statisticien, autre.
1.2	Noms et intitulés de poste du personnel de l'équipe de terrain, y compris agents de santé, techniciens de laboratoire, personnel du programme national de lutte contre la tuberculose, personnel des points focaux régionaux de lutte contre la tuberculose.
1.3	OMS, LSR, organisations non gouvernementales, organisations universitaires, autres collaborateurs.
2.1	Profil du pays, y compris géographie, population, situation épidémiologique de la tuberculose et du VIH ; données des enquêtes précédentes sur la pharmacorésistance si disponibles ; données des analyses de cohorte précédentes (y compris les données sur le dépistage des cas et les résultats du traitement) si disponibles.
2.2	Informations sur le programme national de lutte contre la tuberculose, y compris stratégie et conception opérationnelle ; cartographie de tous les prestataires de soins de santé concernés non officiellement liés au programme national de lutte contre la tuberculose (public, bénévole, privé et institutionnel).
2.3	Description du laboratoire central de référence et du réseau national de laboratoires, détaillant les systèmes de contrôle interne de qualité et d'évaluation externe de la qualité et indiquant la relation avec un LSR ; description de tout laboratoire hors programme dont la qualité est garantie et désireux de participer à des activités de surveillance.
2.4	Prise en charge programmatique de la tuberculose pharmacorésistante, y compris schémas thérapeutiques offrant des soins aux patients présentant une résistance à la rifampicine ou une tuberculose-Hr.
3	Les raisons pour lesquelles une enquête sur la pharmacorésistance est menée, y compris toute faiblesse de surveillance et de gestion programmatique de la tuberculose pharmacorésistance et la manière dont cette enquête les abordera.
4.1	Déclaration d'intention générale sur ce que l'étude vise globalement à réaliser.
4.2	Énoncés spécifiques, réalisables, réalistes et limités dans le temps, qui définissent des résultats mesurables en fonction du schéma d'enquête choisi et du contexte.
5.1	Définitions de cas appropriées dans le cadre de l'enquête, y compris ce que signifie tuberculose bactériologiquement confirmée, nouveaux cas et cas précédemment traités (et leur sous-catégories).
5.2	Description du choix de la stratégie d'échantillonnage (échantillonnage à 100% ou en grappes) ; formule et paramètres utilisés pour calculer la taille globale de l'échantillon et par centre de santé.
5.3	Durée prévue du recrutement des patients, y compris une estimation de la durée de la période de recrutement ; Spécifier si le recrutement débutera simultanément dans tous les centres de santé ou si une approche échelonnée sera utilisée.
6.1	Conditions à remplir pour être recruté dans l'enquête.
6.2	Conditions qui disqualifient l'inclusion dans l'enquête.
7.1	Bref aperçu de l'algorithme de diagnostic de l'enquête (combinaison des tests de diagnostic à utiliser pour la confirmation bactériologique de la tuberculose et du TDS, y compris l'ordre des tests et le site où ces tests seront effectués). Un organigramme est recommandé.
7.2	Brève introduction sur le flux de travail du recrutement des patients après la confirmation bactériologique de la tuberculose (consentement ou assentiment éclairé adapté à l'âge, dépistage du VIH et conseil, entretien avec le patient, prélèvement d'échantillons, attribution d'un identifiant d'enquête unique et enregistrement du patient dans le registre de recrutement).

7.3	Méthodes de diagnostic bactériologique initial de la tuberculose dans les centres de santé ; méthodes de prélèvement et de stabilisation des échantillons d'expectorations à utiliser dans l'enquête.
7.4	Stockage des échantillons avant expédition, calendrier d'expédition, mode de transport (courrier, véhicules des centres de santé, autres), températures d'emballage et de transport nécessaires, délais de transport prévus, aspects logistiques.
7.5	Méthodes de diagnostic détaillées pour les TDS dans les laboratoires de référence ; précautions de biosécurité ; méthodes de préparation, de manipulation et de stockage des échantillons (à court et à long terme).
8.1	Processus de saisie des données et description des formulaires utilisés à ce niveau pour enregistrer les patients recrutés dans l'enquête et pour suivre les échantillons de l'enquête, par exemple formulaire de consentement, formulaire de renseignements cliniques pour classer les cas en fonction des antécédents de traitement antituberculeux, registre de recrutement des patients, formulaires d'expédition, registres de stockage des échantillons ; comment étiqueter les échantillons ; comment attribuer des codes d'identification uniques aux centres de santé, aux patients et aux échantillons ; formulaires de collecte de données et de suivi conçus spécifiquement pour l'enquête (à inclure en annexes).
8.2 – 8.4	Selon 8.1, selon le site, ainsi que procédures de retour des résultats des tests vers les centres de santé.
9	Conception de bases de données, saisie des données, sauvegarde des données, validation des données et assurance de la qualité, gestion confidentielle des dossiers et des formulaires pendant et après l'enquête, tout document supplémentaire fournissant un plan de gestion des données plus détaillé.
10	Plan d'analyse des données provisoire et définitif, résultats essentiels à analyser, analyses statistiques à réaliser.
11.1	Calendrier, lieu et contenu des formations ainsi que participants avec leurs rôles et responsabilités. Cette section doit se référer à des documents supplémentaires pour donner plus de détails sur les modules de formation.
11.2	Les listes de contrôle correspondantes sont à fournir sous forme d'annexes.
11.3	Calendrier et conception du pilote, y compris sélection des centres de santé.
12.1	Processus d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité des laboratoires internes et externes, y compris référence à des documents supplémentaires tels que le plan qualité, le cas échéant.
12.2.1	Responsabilités pour les activités de suivi internes et externes, description des activités de suivi, fréquence et calendrier de suivi prévus. Les listes de contrôle et les formulaires de suivi correspondants sont à fournir sous forme d'annexes ou de plan de suivi séparé.
12.2.2	Indicateurs à utiliser pour informer la qualité et l'avancement de l'enquête lors des réunions de gestion de l'enquête et pour déclencher des actions correctives. La liste des indicateurs de qualité et d'avancement spécifiques à l'enquête sont à fournir sous forme d'annexes ou de plan de qualité de l'enquête.
13	Gestion de l'enquête et capacités de l'équipe d'enquête, rôles et responsabilités du personnel, calendriers des réunions, plans de communication et de supervision. Il est possible de se référer à des documents supplémentaires donnant plus de détails sur l'organigramme de l'enquête, les spécifications et conditions d'emploi des postes, tels qu'un plan de communication ou un registre de délégation de responsabilité.
14	Diffusion des résultats aux principales parties prenantes et à la communauté scientifique, qui peut inclure des réunions, des rapports, des présentations de conférence et des articles de journaux scientifiques.

15	Processus de consentement éclairé ou d'assentiment adapté à l'âge, principes de confidentialité, mesures pour garantir que les patients reçoivent des soins appropriés, examen du protocole par les comités d'éthique compétents.
16	Calendrier mensuel (un diagramme de Gantt est recommandé - voir l'exemple ci-dessous) pour la planification et la mise en œuvre de l'enquête, ainsi que l'analyse et la diffusion des résultats.
17	Budget détaillé comprenant les consommables et les fournitures de laboratoire ; ressources humaines pour toute la période de planification, de mise en œuvre, d'analyse et de diffusion des résultats de l'enquête ; transport d'échantillons, suivi de l'enquête, tests du LSR, assistance technique, autre.
18	Ce sont des documents séparés qui peuvent inclure des procédures opérationnelles normalisées (SOP), plan de communication, plan de gestion des risques, plan de gestion de la qualité ; plan de suivi de l'enquête, plans de gestion et d'analyse des données ; politiques de propriété, d'accès et de réutilisation des spécimens et des données d'enquête ; accords financiers et techniques, y compris les accords de transfert de matériel entre laboratoires. Certaines des rubriques mentionnées ci-dessus peuvent être directement incorporées dans le protocole (texte principal ou annexes), plutôt que décrits dans un document séparé.
Annexes	Grappes inclus dans l'enquête, organigramme d'algorithmes de diagnostic, schéma de CSG, fiche d'information des participants, formulaires de consentement ou d'assentiment, formulaires de collecte de données, listes de contrôle pour les évaluations de préparation et la mise en œuvre de l'enquête de suivi dans les centres de santé et les laboratoires, registres de délégation de responsabilité, indicateurs de qualité et d'avancement.

Des modèles pour guider l'élaboration de documents et d'outils d'enquête sont disponibles dans le guide de l'OMS *Guidance for ensuring good clinical and data management practices for national TB surveys*; 2021.

Un exemple de calendrier :

	MOIS*																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Formation de l'équipe de coordination de l'enquête																									
Développement du protocole																									
Développement d'autres documents d'enquête																									
Approbation éthique																									
Achat et distribution de matériels																									
Développement et test des bases de données																									
Formation du personnel de terrain																									
Pilote sur plusieurs sites																									
Lancement de l'enquête complète sur tous les sites																									
Recrutement continu des patients dans tous les sites																									
Activités de laboratoire																									
Gestion de données																									
Évaluation de l'état de préparation de l'enquête et suivi																									
Mission de suivi externe à mi-parcours																									
Contre-vérification des échantillons par le LSR pour une assurance de la qualité externe																									
Analyse et diffusion des résultats																									

* Les chiffres doivent être remplacés par le mois et l'année réels, par exemple janvier 2021.

Annexe 3 – Guide pour la fiche d’information des participants à l’enquête

Les informations suivantes doivent être développées pour chaque enquête et fournies par écrit aux participants répondant aux critères (et à leur représentant légal ou à un témoin impartial, le cas échéant) comme première étape du processus de consentement éclairé ou d’assentiment. Les informations doivent être rédigées dans un langage adapté à un public général. La fiche d’information doit être adaptée à l’âge. Voir également le document de l’OMS *Guidance for ensuring good clinical and data management practices for national TB surveys / Guide pour garantir de bonnes pratiques cliniques et de gestion des données pour les enquêtes nationales sur la tuberculose ; 2021*

Paragraphe d’invitation

Première partie - objectif de cette enquête et implications si la participation est acceptée

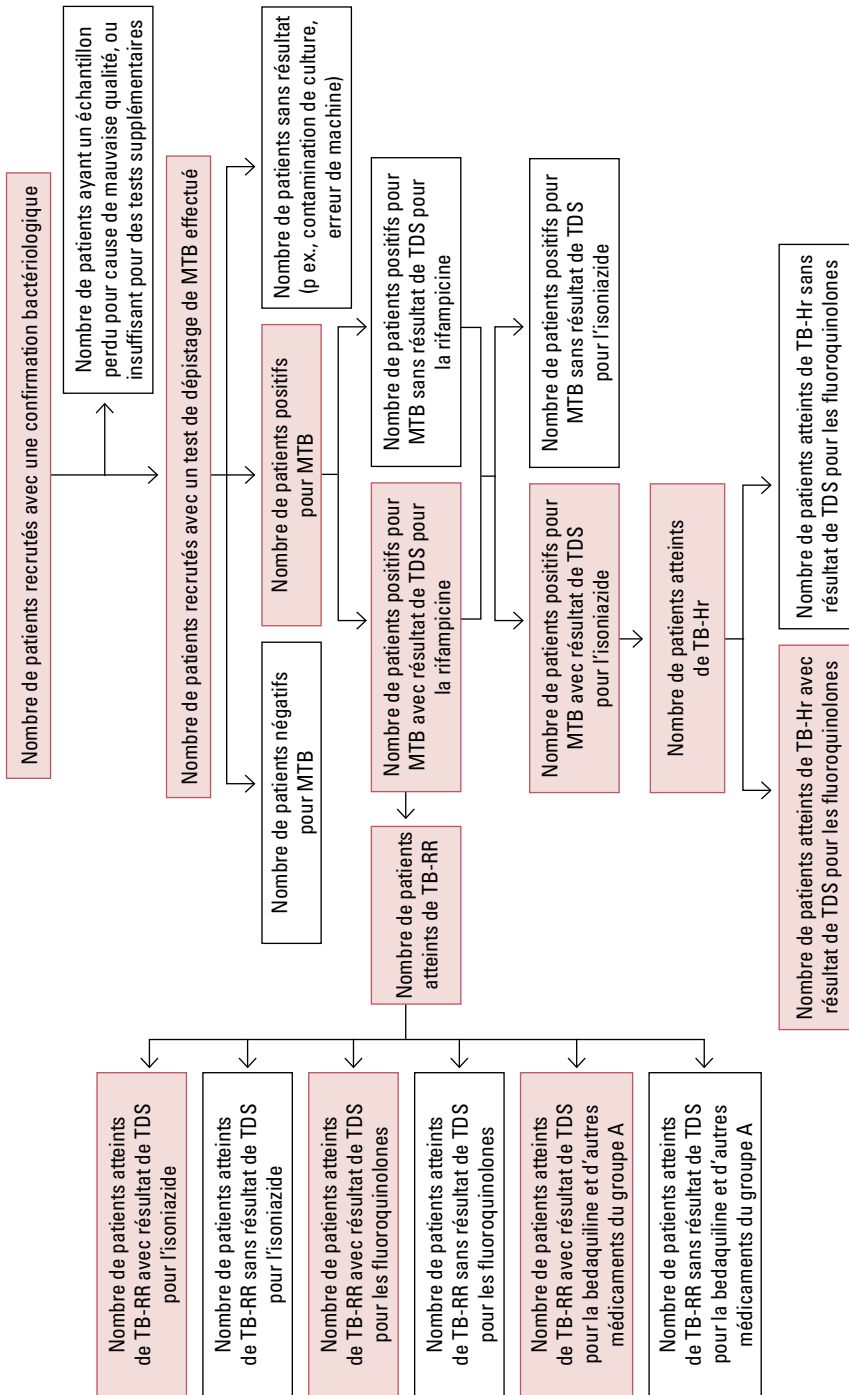
- Pourquoi a-t-on besoin de cette étude ?
- Quel est le but de l’étude ?
- Pourquoi y suis-je invité(e) ?
- Est-ce que je dois y participer et est-ce que je peux changer d’avis ?
- Que se passera-t-il si je participe ?
- Qu’arrivera-t-il à mes échantillons et informations recueillies ?

Deuxième partie - informations détaillées sur la manière dont l’enquête sera menée

- Quels sont les inconvénients et risques possibles de la participation ?
- Quels sont les avantages possibles de la participation ?
- Qu’arrivera-t-il à mes informations ?
- Mon prestataire de soins de santé sera-t-il contacté ?
- Où mes échantillons seront-ils envoyés et mes échantillons resteront-ils confidentiels ?
- Que se passera-t-il si je suis atteint de tuberculose pharmacorésistante ?
- Que faire s’il y a un problème ou si j’ai une inquiétude concernant cette enquête ? (Qui dois-je contacter ?)
- Que se passera-t-il à la fin de l’enquête ?
 - Qu’arrivera-t-il à mes échantillons ?
 - Qu’arrivera-t-il à mes informations ?
 - Qu’arrivera-t-il à mes échantillons et à mes informations si je décide plus tard que je ne souhaite pas participer ?

- Qui organise et finance l'enquête ?
- Qui a contrôlé l'enquête ?
- Informations complémentaires, clarifications et questions.
- Coordonnées du chercheur principal et des autres membres du personnel d'enquête concernés.

Annexe 4 – Exemple de flowchart de patients recrutés



MTB – complexe du *Mycobacterium tuberculosis*; TB-Hr – tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide ; TB-RR – tuberculose résistante à la rifampicine ; TDS – test de sensibilité aux médicaments. L'organigramme doit être modifié pour correspondre aux critères d'inclusion et aux méthodes d'analyse de laboratoire utilisées. Le nombre de patients dans chaque case doit être ventilé par antécédents de traitement (cas nouveaux ou précédemment traités). Le cas échéant, le nombre de patients avec des résultats de TDS pour les médicaments concernés dans le schéma thérapeutique court et entièrement par voie orale ou le schéma individualisé plus long, doit être rapporté pour chaque médicament individuellement. La sélection des médicaments pris en compte dans l'algorithme de diagnostic pour l'enquête dépend de la disponibilité d'un TDS fiable et de la capacité à effectuer les dosages nécessaires.

Annexe 5 – Tableaux récapitulatifs des principaux résultats

Prévalence de la résistance à la rifampicine et / ou à l'isoniazide

	Nouveaux patients		Patients précédemment traités	
	% (n / N)	IC à 95% *	% (n / N)	IC à 95% *
TB-RR ⁺				
Tuberculose résistante à l'isoniazide				
TB-Hr				
TB-MR				
Autre ^y				

Prévalence de la résistance à d'autres médicaments chez les patients présentant une tuberculose pharmacorésistante

	TB-RR		TB-Hr	
	% (n / N)	IC à 95% *	% (n / N)	IC à 95% *
Lévofloxacine				
Moxifloxacine				
Toute fluoroquinolone	++	++		
Bédaquiline				
Linézolide				
Toute fluoroquinolone et au moins un autre médicament du groupe A	**	**		
Autre ^y				

IC - intervalle de confiance ; n - nombre de patients résistants à un médicament donné ; N - nombre de patients pour lesquels un résultat TDS est disponible pour un médicament donné ; TB-Hr - tuberculose sensible à la rifampicine, résistante à l'isoniazide ; TB-MR - tuberculose multirésistante ; TB-RR - tuberculose résistante à la rifampicine, y compris la tuberculose-MR

⁺ Une imputation multiple des résultats TDS manquants parmi les cas de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement peut être nécessaire (voir section 7.2 : Analyse des données).

^{*} Les intervalles de confiance à 95% doivent tenir compte d'un plan d'enquête en grappes, le cas échéant (voir section 7.2 : Analyse des données).

⁺⁺ Cela correspond à la définition révisée de la tuberculose pré-pharmacorésistance (pré-XR) à partir de 2021.

^{**} Cela correspond à la définition révisée de la tuberculose ultrarésistante (TB-UR) à partir de 2021. Le dénominateur doit être limité aux patients pour lesquels un TDS a été réalisé pour tous les médicaments du groupe A.

^y La prévalence de la résistance doit être calculée pour chaque médicament individuel supplémentaire pour lequel les résultats du TDS sont disponibles. Tous les autres médicaments testés chez des patients nouveaux et précédemment traités ou parmi des patients atteints de tuberculose pharmacorésistante peuvent être ajoutés aux tableaux ci-dessus, y compris ceux des schémas thérapeutiques de première ou de deuxième intention.

Nombre de patients avec la TB-RR

Antécédents de traitement

	Nouveau	Précédemment traité	Inconnu	Total
TB-RR				
TB sensible à la rifampicine				
Total				

Statut VIH

	VIH Séropositif	VIH Séronégatif	Inconnu	Total
TB-RR				
TB sensible à la rifampicine				
Total				

Sexe

	Masculin	Féminin	Inconnu	Total
TB-RR				
TB sensible à la rifampicine				
Total				

Âge (années)

	0-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-55	55-64	≥65	Inconnu	Total
TB-RR										
TB sensible à la rifampicine										
Total										

Annexe 6 – Modèle de budget de l'enquête

Ce modèle est fourni à titre indicatif et nécessitera des modifications pour chaque enquête. Les composantes différeront selon le schéma d'enquête et les besoins de chaque pays.

Article	Type d'unité	Coût par unité	Nombre d'unités	Total
Ressources humaines				
Chercheur (s) principal (s)				
Superviseur des activités de diagnostic				
Coordonnateur d'enquête				
Concepteur de base de données				
Gestionnaire (s) de données				
Technicien (s) de laboratoire				
Personnel logistique (par exemple chauffeurs, secrétaire)				
Sous-total				
Réunions de coordination (niveaux central et périphérique)				
Per diem				
Transport des participants				
Location de salle de réunion et restauration				
Sous-total				
Cours de formation				
Per diem				
Transport des participants				
Location de salle de réunion et restauration				
Sous-total				
Système de gestion des données				
Logiciels				
Serveurs ou hébergement sur cloud, système de sauvegarde				
Connexion Internet				
Sous-total				
Suivi et supervision				
Per diem				
Transport des superviseurs vers les sites d'enquête				
Sous-total				

Article	Type d'unité	Coût par unité	Nombre d'unités	Total
Communication				
Général (par exemple papeterie, impression)				
Ordinateur (s)				
Crédit de téléphone mobile				
Sous-total				
Laboratoire				
Récipients pour les échantillons d'expectorations				
Armoire de sécurité, si nécessaire				
Centrifugeuse, si nécessaire				
Réactifs, cartouches Xpert, etc.				
Autres (par exemple réfrigérateurs ; matériels et réactifs pour le stockage des échantillons)				
Sous-total				
Collecte et transport à l'échelle nationale des échantillons				
Récipients de transport, conditionnement				
Coûts de transport				
Sous-total				
Collecte et transport à l'échelle internationale des échantillons vers le LSR				
Récipients de transport, conditionnement				
Coûts de transport				
Sous-total				
Assistance technique fournie par le LSR				
Visites en vue de la planification et du suivi de l'enquête				
Coûts des d'épreuves de compétences analytiques en laboratoire				
Transport et contre-vérification des analyses pour l'assurance de la qualité externe des résultats				
Tout autre test à effectuer				
Sous-total				
Assistance technique sur le plan épidémiologique				
Visites en vue de la planification et du suivi de l'enquête				
Subtotal				
Finalisation et diffusion des résultats				
Nettoyage et analyse des données				
Rédaction et publication de rapports				
Réunion de communication des résultats				
Sous-total				
				TOTAL

Annexe 7 – Modèle de formulaire de renseignements cliniques

Numéro d'identification du patient dans l'enquête :

Nom du centre de santé : Code du centre de santé :

Nom de la personne menant l'entretien :

Si le patient est déjà inscrit dans le registre
de la tuberculose, numéro dans ce registre :

A. IDENTIFICATION DU PATIENT

1. Prénom ^a : Nom de famille ^a :

2. Date de l'entretien : / / (Jour/ Mois/ Année)

3. Sexe : Homme Femme

4. Date de naissance : / / (Jour/ Mois/ Année) 5. Âge : ans

6. Date du recueil de l'échantillon échantillon 1 / / (Jour/ Mois/ Année)
d'expectorations : échantillon 2 / / (Jour/ Mois/ Année)

Données spécifiques au pays (sur décision de l'équipe de coordination), par exemple :

7. Statut VIH : Négatif Positif Inconnu

[Questions supplémentaires relatives aux autres facteurs de risque possibles tels que décrits dans le protocole (voir section 2.2)]

B. ANTÉCÉDENTS INDIQUÉS PAR LE PATIENT

8. Précédemment traité contre la tuberculose ? Non Oui Ne sait pas

S'il a été répondu « Non » à la question 8, passer à la question 9^b. S'il a été répondu « Oui » à la question 8, passez à la question 17.

9. Depuis combien de temps êtes-vous malade ?

10. Avez-vous déjà présenté les mêmes symptômes avant cet épisode ?

Non Oui Ne sait pas

11. Avez-vous déjà présenté d'autres symptômes de maladie pulmonaire avant cet épisode

(hémoptysie, douleurs thoraciques, toux) ? Non Oui Ne sait pas

12. Avez-vous déjà subi un examen des expectorations avant cet épisode ?

Non Oui Ne sait pas

13. Avez-vous déjà pris des médicaments contre la tuberculose pendant plus d'un mois ?

Non Oui Ne sait pas

14. Si oui, quel était leur nom ?

15. Avez-vous déjà reçu des injections pendant plus d'un mois ?

Non Oui Ne sait pas

16. Le patient s'est-il souvenu d'un traitement antituberculeux antérieur après ces questions ?

Non Oui Ne sait pas

C. DOSSIERS MÉDICAUX

17. Après un contrôle approfondi des dossiers médicaux et autres documents disponibles au centre de santé, avez-vous découvert que le patient avait déjà été enregistré pour un traitement antituberculeux ?

Non Oui Ne sait pas

18. Numéro d'enregistrement antérieur dans le registre de la tuberculose

D. DÉCISION FINALE

19. Le patient a été précédemment traité contre la tuberculose pendant plus d'un mois :

Non

Oui (la réponse aux questions 8, 16 et / ou 17 était « Oui »)

Ne sait pas

20. S'il a été répondu « Oui » à la question 19, quel a été le type le plus récent de schéma thérapeutique reçu et la date de début de traitement ?

Schéma thérapeutique contre tuberculose pharmacosensible :

Nouveau Précédemment traité

Schéma thérapeutique contre tuberculose pharmacorésistante :

Nouveau Précédemment traité

Date : / / (Jour/ Mois/ Année)

21. S'il a été répondu « Oui » à la question 19, quelle a été l'issue du traitement précédent ?

Guérison

Achèvement du traitement

Echec du traitement

Perdu de vue

Non évalué

^a Selon le pays, il peut être approprié que le formulaire de renseignements cliniques contienne des informations d'identification du patient pour assurer la traçabilité des dossiers cliniques. Les données d'identification ne doivent jamais être partagées en dehors des équipes programmatiques et cliniques et doivent être stockées de façon sûre. Leur inclusion dans le formulaire de renseignements cliniques doit être clairement justifiée comme étant essentielle et est soumise à l'approbation du comité d'éthique compétent.

^b Certains patients peuvent ne pas se rappeler immédiatement leur traitement antérieur contre la tuberculose ou ne pas être conscients qu'un traitement précédent était destiné à traiter cette maladie. Les questions 9 à 15 sont utilisables par l'enquêteur pour aider le patient à se remémorer les traitements déjà reçus. Des réponses positives doivent inciter l'enquêteur à poser des questions supplémentaires sur le point évoqué pour déterminer si un traitement antérieur pourrait avoir visé la tuberculose. Pour en savoir plus, voir la section 6.2.1 Formulaire de renseignements cliniques. Seule la décision finale concernant les antécédents de traitement (questions 18 à 19) doit être saisie dans la base de données électronique de l'enquête.

Annexe 8 – Stockage des échantillons d'expectorations et des souches bactériennes

Contexte

Les échantillons d'expectorations restants, les échantillons digérés-décontaminés et les souches bactériennes du complexe *M. tuberculosis* doivent être conservés systématiquement pendant toute la durée de l'enquête jusqu'à ce qu'un profil de pharmacorésistance définitif et complet soit obtenu. Les conditions de stockage décrites dans ce document favorisent la préservation de la viabilité des bactéries et maintiennent l'information génétique intacte au cours du temps.

Équipement et matériel

- Armoire de sécurité biologique, classe I ou II, qui doit être certifiée annuellement
- Autoclave
- Congélateur à 20 ° C et / ou 80 ° C
- Fioles cryogéniques stériles de 2 ml avec bouchon à vis à filetage externe
- Boucles stériles jetables
- Pipettes en plastique stériles
- Support pour tube à essais
- Conteneurs à déchets séparés (autoclavables) pour pipettes et jetables
- Boîtes de stockage cryogéniques

Réactifs et solutions

- Bouillon Middlebrook 7H9, préparé selon les instructions du fabricant et enrichi en OADC ou ADC
- Glycérol stérile pour biologie moléculaire, ≥99,0% (par exemple Sigma-Aldrich Cat Nr. G5516-500ml)
- Comme alternative au milieu 7H9 enrichi en OADC / ADC plus glycérol (20%), on peut utiliser du lait écrémé stérile à 10% comme milieu de stockage. Il est préparé en mélangeant 100ml de lait écrémé en poudre avec 1L d'eau distillée puis en autoclavant à 121 ° C pendant 15 minutes. Ce milieu peut être utilisé pour conserver les souches du complexe *M. tuberculosis* pendant 2 ans à 20 ° C ou pendant 10 ans à 80 ° C.

Biosécurité et critères en matière de biosécurité

- Équipement de protection individuelle approprié
- Désinfectant approprié utilisé à la bonne concentration et avant la date limite

- Armoire de sécurité biologique de classe II avec certification annuelle
- Élimination après autoclavage de toutes les cultures et matériaux contaminés.

Stockage à court et moyen terme des souches bactériennes

Les cultures sur milieu solide à base d'œuf (par exemple, le milieu Löwenstein Jensen) doivent être conservées de préférence entre 2 et 8 ° C et peuvent ainsi être maintenues viables pendant un an. Ces cultures peuvent également être conservées à température ambiante (maximum 20 ° C, dans des locaux climatisés si nécessaire) à l'abri de la lumière, mais la qualité du milieu peut se détériorer et leur viabilité peut être affectée.

Pour éviter de multiples cycles de décongélation-congélation qui compromettraient la viabilité des bacilles si l'alimentation électrique est peu fiable, des sous-cultures successives de souches peuvent être effectuées jusqu'à cinq fois, à des intervalles de quatre mois.

Le stockage des cultures liquides au delà d'un mois n'est pas recommandé car la qualité du milieu se détériore rapidement et affecte la viabilité, tandis que l'agglutination dans les liquides rend la détermination de la concentration bactérienne hautement imprévisible. De plus, les milieux liquides sont plus sujets à contamination.

Stockage à long terme des souches bactériennes

- La viabilité des organismes diminue beaucoup plus rapidement à 20 ° C qu'à 80 ° C. Seulement 1% des bactéries sont encore viables après deux ans à 20 ° C contre 100% à 80 ° C. Il est donc essentiel de stocker la charge bactérienne la plus importante possible afin de compenser la perte de viabilité.

Stockage de cultures solides

1. Préparer le milieu Middlebrook 7H9 avec du glycérol à une concentration finale de 20% et autoclaver. Il peut être conservé à 4 ° C pendant six mois.
2. Sélectionner des colonies présentant une croissance saine, confluyente et pure du complexe *M. tuberculosis* sur une pente de Löwenstein Jensen (LJ) dans les 10-15 jours suivant leur première apparition. Les cultures plus anciennes ne fourniront pas une viabilité fiable à long terme.
3. Étiqueter les tubes cryogéniques avec le numéro d'identification de la souche qui peut être lié au numéro d'identification unique du patient dans l'enquête.
4. À l'aide d'une boucle stérile, gratter soigneusement autant de colonies que possible du LJ ou du milieu gélosé sans prendre de milieu de culture. Suspendre les colonies dans un tube cryogénique de 2 ml contenant 1,5 ml de milieu stérile Middlebrook 7H9 avec 20% de glycérol préparé à l'étape 1.
5. Conserver à 80 ° C pendant plusieurs décennies (ou à 20 ° C pendant plusieurs années) dans des boîtes de stockage cryogéniques.
6. Enregistrer l'emplacement et les identifiants de la souche dans le registre de stockage du congélateur et dans la base de données de l'enquête.

Conservation des cultures liquides

1. Sélectionner une culture liquide bien développée et non contaminée (tube MGIT ou bouillon Middlebrook 7H9 enrichi en OADC / ADC) pour chaque souche à conserver.
2. Agiter le tube au vortex pendant au moins une minute. S'assurer que la suspension est bien distribuée et très trouble (supérieure à la norme McFarland 1,0). Laisser reposer la suspension pendant 20 minutes.
3. Étiqueter les tubes cryogéniques avec le numéro d'identification de la souche qui peut être lié au numéro d'identification unique du patient dans l'enquête
4. Ajouter 0,3 ml de glycérol stérile ($\geq 99,0\%$) dans le tube.
5. Transférer 1,2 ml de suspension de culture liquide dans le tube cryogénique étiqueté.
6. Conserver à 80 ° C pendant plusieurs décennies (ou à 20 ° C pendant plusieurs années) dans des boîtes de stockage cryogéniques.
7. Enregistrer l'emplacement et les identifiants de la souche dans le registre de stockage du congélateur et dans la base de données de l'enquête.

Stockage des échantillons d'expectorations restants et des échantillons d'expectorations digérés et décontaminés

Les échantillons d'expectorations restants devront être systématiquement stockés soit à -20 ° C, soit de préférence à 80 ° C, sans ajout de conservateurs chimiques, pendant toute la durée de l'enquête et jusqu'à l'obtention des résultats définitifs du TDS. On maintient ainsi la viabilité des bactéries.

De même, les restes d'échantillons d'expectorations digérés et décontaminés devront être transférés dans des cryotubes stériles et conservés à 20 ° C ou 80 ° C, pour permettre de répéter les tests en cas de contamination de la culture. En outre, les échantillons d'expectorations et les échantillons d'expectorations digérés-décontaminés pourront servir de matière première pour l'extraction d'ADN pour le séquençage de prochaine génération ciblé (NGS).

Gestion des déchets

Autoclaver toutes les cultures solides et liquides et autres matériaux contaminés avant élimination.

Annexe 9 – Expédition sécurisée des échantillons

Partie I - Expédition des souches bactériennes et des échantillons d'expectorations

Une substance infectieuse est définie comme tout matériel contenant un agent biologique capable de provoquer une maladie chez l'homme ou l'animal. Toutes les matières infectieuses sont désignées comme marchandises dangereuses de la classe 6, division 6.2. Un numéro ONU spécifique leur est attribué (par exemple ONU3373, ONU2814) qui détermine le type d'emballage, le marquage, l'étiquetage et la documentation nécessaires à l'expédition.

Classification des matières infectieuses contenant le complexe *M. tuberculosis*

Catégorie A : Ces agents sont transportés sous une forme qui pourrait provoquer une invalidité permanente ou une maladie potentiellement mortelle ou mortelle chez l'homme ou l'animal exposé mais jusque-là en bonne santé. Les cultures du complexe *M. tuberculosis* répondent à cette définition. Ils reçoivent le numéro ONU 2814 et sont expédiés en tant que « Matière infectieuse pour l'homme ».

Catégorie B : Ces agents sont susceptibles de provoquer une infection chez l'homme ou l'animal, sans répondre aux critères de la catégorie A - les conséquences d'une infection ne sont pas considérées comme gravement invalidantes ou potentiellement mortelles. Les substances contenant *M. tuberculosis* sous toute forme autre que la culture (par exemple un échantillon d'expectoration ou des résidus d'expectoration) répond à cette définition. Ils reçoivent le numéro ONU 3373 et sont expédiés en tant que « Matière biologique ». Une exception importante à cette classification est lorsque les cultures du complexe *M. tuberculosis* destinées à des fins diagnostiques ou cliniques sont transportées vers le laboratoire d'analyses par transport terrestre (par exemple transport routier d'un laboratoire périphérique au laboratoire central de référence). Dans ces circonstances, ils peuvent être classés dans la catégorie B selon *l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (1)*.

Transport et emballage des matières infectieuses contenant le complexe *M. tuberculosis*

Pour assurer un transport sûr et rapide, des réglementations nationales et internationales spécifiques doivent être respectées. Le respect de ces prescriptions d'expédition est de la responsabilité de l'expéditeur, qui doit être familiarisé avec la réglementation. Le non-respect de cette consigne peut entraîner des amendes et d'autres sanctions.

Transport terrestre local

Cela peut se faire par divers moyens - par coursier, véhicules des centres de santé, autres

moyens de transport tels que les motos ou « remise en main propre » par le personnel des centres de santé. Toutes les personnes transportant des échantillons devront recevoir une formation sur la sécurité biologique et disposer de kits de déversement accessibles en cas d'accident. Tous les transporteurs doivent suivre les réglementations locales, le cas échéant. Le système d'emballage de base pour le transport de surface local de tous les échantillons contenant le complexe *M. tuberculosis* spécimens se compose de trois couches :

- **Réceptacle primaire** – le réceptacle pour échantillons, emballé avec suffisamment de matériau absorbant pour absorber tout le liquide en cas de rupture. Il n'y a pas de quantité maximale d'échantillons par colis.
- **Emballage secondaire** – un deuxième emballage durable, étanche et à l'épreuve des fuites pour enfermer et protéger le ou les réceptacles primaires. Plusieurs réceptacles primaires protégés par un rembourrage peuvent être placés dans un même emballage secondaire, mais il faut utiliser suffisamment de matériau absorbant supplémentaire pour absorber tout le fluide en cas de bris. Pour les conditions de transport refroidies, de la glace ou de la neige carbonique doit être placée à l'extérieur du réceptacle secondaire. Un réceptacle étanche doit être utilisé si de la glace ordinaire est utilisée.
- **Emballage extérieur** – l'emballage secondaire est placé dans un emballage d'expédition extérieur avec un matériau de rembourrage adapté. L'emballage extérieur protège le contenu des influences extérieures, telles que les dommages physiques, pendant le transport.

Transport aérien

Pour les vols nationaux à l'intérieur d'un même pays, les autorités nationales de l'aviation civile appliquent la législation nationale. Pour les vols internationaux, les réglementations IATA doivent être respectées (2).

Emballage de matières infectieuses de catégorie A (ONU 2814) (P620) : Les matières infectieuses ONU 2814 doivent être emballées conformément à l'instruction d'emballage P620 (IATA). Un exemple de réceptacle principal adapté à l'expédition de souches bactériennes est le tube en plastique incassable de 1,5 à 2 ml à bouchon à vis sécurisé par du Parafilm. Les trois couches d'emballage doivent répondre à des critères spécifiques. Les matériaux d'emballage conformes P620 doivent être achetés uniquement auprès de fabricants capables de démontrer la conformité à ces critères et doivent être identifiés par une marque de spécification ONU. Pour une description détaillée du matériau d'emballage P620 et un exemple d'emballage P620, se reporter au guide de l'OMS *Guide pratique sur l'application du Règlement relatif au transport des matières infectieuses 2019–2020* (3). Pour le transport aérien d'agents infectieux de catégorie A, différentes limites de quantité s'appliquent en fonction de l'appareil. Pour les envois transportés dans la soute des avions de passagers, pas plus de 50 ml ou 50 g de matière infectieuse de catégorie A par colis ne sont autorisés. Pour les envois transportés à bord d'un avion transportant uniquement du cargo, pas plus de 4 L ou 4 kg de matière infectieuse de catégorie A par colis ne sont autorisés. Les souches bactériennes de *M. tuberculosis* peuvent être expédiées à température ambiante.

En règle générale, une formation aux règles de transport de l'IATA en matière d'emballage, d'étiquetage et de transport est requise.

Emballage de matières infectieuses de catégorie B (ONU3373) (P650) : Les matières infectieuses ONU 3373 doivent être emballées conformément à l'instruction d'emballage P650 (IATA), qui fournit un ensemble légèrement plus détaillé de prescription de triple emballage que ce n'est le cas pour le système de triple emballage de base décrit ci-dessus pour le transport terrestre local. Il est généralement possible de se procurer des matériaux d'emballage conformes P650 auprès de fabricants ou de fournisseurs locaux. Dans ce cas, les fabricants ou fournisseurs doivent fournir des instructions claires à l'utilisateur (transporteur, expéditeur ou destinataire) sur la manière de remplir et de fermer correctement le colis afin de garantir sa conformité totale avec P650. Pour une description détaillée du matériau d'emballage P650 et un exemple d'emballage P650, se reporter au guide de l'OMS *Guide pratique sur l'application du Règlement relatif au transport des matières infectieuses 2019–2020* (3). Pour le transport aérien d'agents infectieux de catégorie B, le récipient primaire ne doit pas dépasser 1 L pour les liquides ou la masse limite de l'emballage extérieur pour les solides. Le volume expédié par colis ne doit pas dépasser 4 L ou 4 kg. Ces quantités excluent la glace, la neige carbonique ou l'azote liquide qui peuvent être utilisés pour conserver les échantillons au froid. Pour les échantillons d'expectorations, l'ajout d'accumulateurs de froid est généralement suffisant pour préserver la qualité des échantillons pendant le transport, à condition que le délai entre la collecte du colis et son arrivée au laboratoire de référence ne dépasse pas 5 à 7 jours. En règle générale, une formation aux règles de transport de l'IATA en matière d'emballage, d'étiquetage et de transport est requise.

Pour plus d'informations, voir la formation de l'OMS *Infectious substances shipping training* (4) et le document du GLI *Guide to TB specimen referral systems and integrated networks* (5).

Références

1. European Agreement concerning the International Carriage of Dangerous Goods by Road (ADR) and Protocol of Signature, done at Geneva on 30 September 1957 [Internet]. Available from: https://www.unece.org/index.php?id=50858&no_cache=1
2. International Air Transport Association (IATA). Dangerous Goods Regulations (DGR), 62nd edition. Montreal: IATA; 2021. Available from: <https://www.iata.org/en/publications/dgr/>
3. Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2019–2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: <https://www.who.int/ihr/publications/WHO-WHE-CPI-2019.20/en/>
4. Infectious substances shipping training - a course for shippers. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: https://www.who.int/ihr/i_s_shipping_training/en/
5. Global Laboratory Initiative. GLI Guide to TB specimen referral systems and integrated networks [Internet]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2018. Available from: http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_Guide_specimens_web_ready.pdf

Partie II - Inactivation et expédition d'échantillons non infectieux pour tests moléculaires

Contexte

Des instructions sont données pour : i) l'inactivation thermique des souches bactériennes du complexe *M. tuberculosis* et des échantillons d'expectorations, et ii) la conservation à l'éthanol des échantillons d'expectorations.

À noter que pour chaque souche envoyée au LSR partenaire, le laboratoire central de référence sera responsable de la conservation d'une aliquote de réserve de la souche viable à 80 ° C (voir l'annexe 8), au moins pendant toute la durée de l'étude et jusqu'à ce que le profil de pharmacorésistance définitif soit obtenu.

Équipement et matériel

- Armoire de sécurité biologique, classe I ou II, qui doit être certifiée annuellement
- Bain-marie ou thermomixer
- Pipettes Pasteur
- Flacons à bouchon à vis de 1,5 ml
- Tube cryogénique de 2 ml avec bouchon à vis à filetage externe
- Boucles stériles
- Milieu solide (LJ ou LJ supplémenté en pyruvate) ou milieu liquide (MGIT ou MBACT)
- Eau de qualité moléculaire ou eau distillée stérile
- Éthanol 95-100%
- Parafilm
- Boîtes de stockage de tubes cryogéniques
- Matériau absorbant (par exemple essuie-tout ou papier absorbant)

Mise en garde : avant l'inactivation, des installations de confinement appropriées et un équipement de protection individuelle doivent être utilisés pour la manipulation des échantillons.

Inactivation thermique des souches bactériennes

1. Complexe *M. tuberculosis* isolé sur support solide : à l'aide d'une boucle stérile, gratter soigneusement autant de colonies que possible sans prendre de milieu de culture et transférer dans un flacon de 1,5 ml dans un flacon à bouchon à vis contenant 1 ml d'eau distillée ou de qualité moléculaire.

Complexe *M. tuberculosis* isolé en milieu liquide : s'assurer que les bactéries soient bien développées en laissant les tubes à 37 ° C pendant 5 à 7 jours supplémentaires à partir du premier jour de positivité pour enrichir la population bactérienne dans les milieux de culture. Les agrégats cellulaires du complexe *M. tuberculosis* doivent être clairement visibles dans le milieu transparent. Transférer au moins 1 ml de la culture liquide dans un flacon à bouchon à vis de 1,5 ml.

2. Tuer les cellules en les chauffant pendant 30 min à 95 ° C en utilisant soit un bloc thermique soit un bain-marie et laisser refroidir à température ambiante. Le matériel est donc considéré comme non infectieux et peut être manipulé à l'extérieur de la salle de confinement (1, 2).
3. S'assurer que les échantillons soient correctement étiquetés avec le numéro d'identification de la souche pouvant être lié au numéro d'identification unique du patient dans l'enquête.

Inactivation des bactéries dans les échantillons d'expectorations

Les cellules bactériennes des échantillons d'expectorations peuvent être inactivées en utilisant différentes méthodes : i) par chauffage thermique ; ou ii) en ajoutant de l'éthanol à une concentration finale de 70%. Les échantillons d'expectorations doivent d'abord être homogénéisés en les laissant reposer pendant une nuit à température ambiante.

1. Pour l'inactivation thermique, transférer 1 ml d'expectorations liquéfiés homogénéisés dans un flacon à bouchon à vis de 2 ml et incuber pendant 30 min à 95 ° C en utilisant un bloc thermique ou un bain-marie. Laisser les flacons refroidir à température ambiante.
2. Pour l'inactivation par l'éthanol, transférer 0,3 ml d'expectorations liquéfiées homogénéisées dans un flacon à bouchon à vis de 2 ml contenant 0,7 ml d'éthanol à 95-100%.
3. Bien fermer le bouchon.
4. S'assurer que les échantillons soient correctement étiquetés (numéro unique d'identification du patient sur le côté du tube).
5. Conserver à 2-8 ° C ou à température ambiante jusqu'à l'expédition.

Préparation à l'expédition

1. Emballage de l'échantillon :
 - Placer les flacons à bouchon à vis dans une boîte de stockage cryogénique et envelopper chaque boîte avec suffisamment de papier absorbant pour absorber, au besoin, le contenu liquide du récipient.
 - Sceller la boîte avec du ruban adhésif et la placer dans un sac en plastique secondaire étanche et scellable, en évacuant le plus d'air possible.
 - Placer la boîte dans un récipient isolé en polystyrène expansé (styrofoam) de taille adéquate (facultatif).
 - Le matériel est maintenant prêt à être expédié.
2. Créer un fichier Excel avec la liste des numéros d'identification des échantillons assurant le lien entre le numéro unique d'identification du patient et l'identifiant de l'échantillon ou de la souche.
3. Confirmer que le fichier correspond aux échantillons expédiés.

4. Envoyer le fichier Excel rempli par courrier électronique au LSR au moment de l'envoi et imprimer une copie papier pour accompagner l'envoi.

Expédition d'échantillons inactivés

Expédition de cultures ou d'échantillons d'expectorations inactivés par la chaleur

Les souches inactivées par la chaleur peuvent être expédiées en tant que marchandises non dangereuses ou matières non infectieuses. À cette fin, une certification pour les marchandises non dangereuses comme indiqué dans les « Documents connexes » ci-dessous doit être incluse. La déclaration doit être envoyée par courrier électronique au laboratoire associé et une copie papier doit être imprimée pour accompagner l'envoi. Le matériel peut être expédié à température ambiante en utilisant un service ordinaire de transporteurs.

Expédition d'échantillons d'expectorations inactivés à l'éthanol

Selon la réglementation IATA, l'éthanol est classé comme une marchandise dangereuse appartenant à la classe de danger 3 (ONU1170) et, à ce titre, le transport doit être réglementé. Cependant, pour les solutions contenant de l'éthanol, des exceptions peuvent s'appliquer en fonction de la quantité totale (volume total) de matière expédiée par colis.

En particulier, des réglementations de quantité restreinte existent pour les expéditions internationales (appelées IATA « Marchandises dangereuses en quantités exceptées / *Dangerous Goods in Excepted Quantities* »). Les concentrations d'éthanol comprises entre 10% et 80% appartiennent au groupe d'emballage III. Pour ce groupe, les quantités suivantes s'appliquent :

- la quantité nette maximale par récipient principal (comme les tubes individuels) est de 30 ml ;
- la quantité nette maximale par emballage extérieur (boîte d'expédition) est de 1L.

Dans ce cas, une étiquette de quantité exceptée doit être apposée sur le colis et la lettre de transport aérien doit indiquer « marchandises dangereuses en quantités exceptées / *dangerous goods in excepted quantities* ». Une déclaration de l'expéditeur pour les marchandises dangereuses n'est pas nécessaire.

Lorsque le produit répond aux critères de « quantités minimales / *De Minimis Quantities* » (IATA 2.6.10) comme spécifié ci-dessous, le colis n'est plus soumis aux réglementations IATA et n'est pas considéré comme une marchandise dangereuse :

- quantité maximale nette par récipient primaire (comme un tube à bouchon à vis) est de 1 ml ;
- quantité maximale nette par emballage extérieur (boîte d'expédition) est de 100 ml.

Les échantillons d'expectorations inactivés à l'éthanol peuvent être expédiés à température ambiante au laboratoire associés en utilisant un service ordinaire de transporteurs.

Documents connexes- Déclaration de l'expéditeur pour les marchandises

[Papier à en-tête de l'expéditeur]

Date :

Destination :

Objet : Envoi de flacons n ° [] contenant de l'ADN (volume : maximum 1 ml chacun)

Madame, Monsieur,

CERTIFICATION POUR LES MARCHANDISES NON DANGEREUSES (NON INFECTIEUSES)

Je certifie par la présente que les marchandises mentionnées ci-dessus sont des matières non dangereuses pour le transport aérien, terrestre ou maritime de quelque nature que ce soit. L'envoi est décrit intégralement avec les désignations officielles de transport et est emballé, étiqueté et en bon état pour le transport par Air, Terre ou Mer. Je certifie en outre par la présente que le contenu de l'envoi susmentionné n'est pas pathogène et qu'il ne renferme ni tissus, ni sérum, ni plasma provenant de ruminants domestiques ou sauvages, de porcs ou d'équidés. Le matériel contenu dans cet envoi n'est pas infectieux-contagieux-toxique-corrosif-inflammable-explosif et il n'est classé comme marchandises dangereuses ni dans l'édition actuelle de la réglementation IATA sur les marchandises dangereuses (*Réglementation pour le transport des marchandises dangereuses de l'IATA / IATA Dangerous Goods Regulations (IATA DGR)*) ni dans aucun des règlements applicables des transporteurs ou du gouvernement. Aucun sous-produit animal de quelque nature que ce soit n'est présent dans cet envoi.

Ce matériel n'a aucune valeur commerciale et sera utilisé à des fins de recherche uniquement.

Je reconnais également que je peux être responsable des dommages résultant de toute inexactitude ou omission et j'accepte en outre que tout transporteur aérien impliqué dans le transport de cet envoi puisse se fier à cette certification.

Signature

Références

1. Doig C, Seagar AL, Watt B, Forbes KJ. The efficacy of the heat killing of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Pathol. 2002; 55:778-9.
2. Blackwood KS, Burdz TV, Turenne CY, Sharma MK, Kabani AM, Wolfe JN. Viability testing of material derived from *Mycobacterium tuberculosis* prior to removal from a containment level-III laboratory as part of a Laboratory Risk Assessment Program. BMC Infect Dis. 2005; 5:4.

Annexe 10 – Modèle pour l'évaluation de l'état de préparation et du suivi de l'enquête

Cette annexe traite principalement des aspects de gestion de haut niveau qui devront être évalués avant le début de l'enquête. Des éléments choisis peuvent également faire l'objet d'un suivi régulier pendant l'enquête (pour des conseils plus détaillés sur le suivi sur le terrain, voir l'annexe 12). Le formulaire peut être utilisé par les équipes de coordination de l'enquête et de terrain à des fins d'auto-évaluation ou à des fins de suivi externe. Des listes de contrôle génériques sont également disponibles dans le document de l'OMS *Guide pour garantir de bonnes pratiques cliniques et de gestion des données pour les enquêtes nationales sur la tuberculose (1)*. Des éléments choisis peuvent être adaptés pour compléter l'outil présenté ici. Ce formulaire doit être adapté au contexte spécifique de l'enquête et peuvent être reformatés pour saisir les réponses fermées (« oui », « non », « sans objet ») en plus des résumés narratifs des observations.

1. Gestion de l'enquête	Commentaires
Le protocole, les outils de collecte de données et les autres documents d'enquête ont-ils été présentés et discutés avec l'équipe d'enquête (équipe de coordination et équipe de terrain) ?	
Existe-t-il un plan de gestion des ressources humaines et une documentation détaillant la délégation possible des rôles et des responsabilités du personnel ? Documenter tout écart par rapport au plan.	
Existe-t-il un budget détaillé et un plan de gestion financière ? Documenter tout écart par rapport au plan.	
Existe-t-il un plan de gestion des risques ? Documenter tout écart par rapport au plan.	
Existe-t-il un plan traitant des aspects de gestion de la qualité de l'enquête, y compris la gestion et le contrôle de version des documents d'enquête ainsi que les rôles du personnel en ce qui concerne l'assurance de la qualité ?	
Existe-t-il un système de suivi des incidents ou des écarts par rapport au protocole, et un système d'information du comité d'éthique concerné ? Des écarts de protocole ont-ils été identifiés ? Si oui, vérifier les raisons et les actions entreprises.	
Existe-t-il un plan de communication détaillant les stratégies de communication entre l'équipe de coordination de l'enquête, l'équipe de terrain, les centres de santé, le laboratoire central de référence et le LSR ?	

Des téléphones professionnels et des crédits pour téléphones portables sont-ils fournis ?	
L'équipe de coordination de l'enquête tient-elle des réunions régulières ? Passer en revue les comptes-rendus des réunions récentes et leurs actions associées.	
Le cas échéant, existe-t-il des politiques documentées pour la propriété, l'accès et la réutilisation des échantillons et des données ?	
2. Processus de consentement éclairé / d'assentiment	Commentaires
La conception et le contenu de la fiche d'information du participant et du formulaire d'assentiment / de consentement sont-ils adéquats ?	
La procédure de consentement éclairé / d'assentiment est-elle appropriée, y compris la formation ? Comment les participants potentiels seront-ils abordés ? Qui informera les participants et obtiendra leur consentement ?	
3. Sélection des centres de santé	Commentaires
La sélection des centres de santé a-t-elle été effectuée de manière appropriée ?	
Comment la formation dans les centres de santé et les laboratoires est-elle organisée ? Des programmes, du matériel de formation et des formateurs sont-ils disponibles ?	
Des lacunes d'infrastructure ont-elles été identifiées et existe-t-il un plan pour y remédier ?	
4. Supervision et suivi	Commentaires
Existe-t-il un plan de suivi pour les visites de sites et les évaluations à distance, y compris les rôles des différentes équipes, les indicateurs de qualité, les listes de contrôle / guides ?	
Les ressources financières et humaines sont-elles suffisantes pour effectuer les tâches de suivi requises ?	
Existe-t-il un système de rapports réguliers sur les activités de suivi (par exemple des réunions régulières) ?	
Existe-t-il du matériel de formation et des activités pour ceux qui effectuent le suivi ?	
5. Gestion et analyse des données	Commentaires
Les données, les échantillons et les participants sont-ils traçables aux documents sources (tels que les notes cliniques et les registres des centres de santé) ? Les données, échantillons et participants peuvent-ils être correctement liés par un identifiant unique ?	

Un personnel dédié est-il affecté à la gestion des données, avec des rôles et des responsabilités clairs ?	
Existe-t-il un gestionnaire de données qualifié et formé ?	
La base de données électronique est-elle appropriée ? Existe-t-il des modèles de sauts, des plages et des contrôles de validation intégrés pour garantir des données de bonne qualité ? Cela a-t-il été testé en essai pilote pour évaluer les performances et valider la structure de la base de données ?	
Un plan de gestion des données clair est-il documenté et respecté ?	
Les données sont-elles protégées par un mot de passe avec un accès limité à quelques membres autorisés de l'équipe d'enquête ?	
Existe-t-il des solutions de substitut à la pénurie d'électricité et d'Internet lors de l'utilisation de systèmes électroniques ? Existe-t-il une politique de copie de sauvegarde des données électroniques ?	
Quelles mesures de contrôle de la qualité sont en place pour garantir la qualité des données depuis la collecte jusqu'à la préparation de la base de données pour l'analyse ?	
Les archives physiques et électroniques garantissent-elles des conditions d'archivage sûres et sécurisées ?	
6. Rapports et publications	Commentaires
Existe-t-il une stratégie de diffusion des résultats détaillée, avec une allocation de ressources suffisante ?	
7. Commentaires / remarques supplémentaires	Commentaires
Y a-t-il d'autres problèmes identifiés et intensifiés par l'équipe d'enquête ? Recueillir les commentaires et les retours.	

Références

1. Guidance for ensuring good clinical and data management practices for national TB surveys / Guide pour garantir de bonnes pratiques cliniques et de gestion des données pour les enquêtes nationales sur la tuberculose. Geneva: World Health Organization; 2021.

Annexe 11 – Modèle pour l'évaluation de l'état de préparation et du suivi du laboratoire central de référence

Les éléments de base qui doivent être en place au laboratoire central de référence avant le début de l'enquête sur la pharmacorésistance comprennent l'engagement et la capacité à entreprendre l'enquête, l'existence d'un programme d'assurance de la qualité et d'un système de référence fonctionnel pour les échantillons. Les évaluateurs devront être des membres du personnel expérimentés d'un LSR ayant une compréhension spécifique de l'enquête. Ils devront connaître le protocole d'enquête et de l'algorithme de diagnostic du pays et, de préférence, avoir contribué à leur développement.

Cette annexe fournit un ensemble minimal de questions pour aider les évaluateurs à évaluer l'état de préparation du laboratoire pour chacun des éléments essentiels décrits ci-dessus. Des éléments choisis peuvent également être contrôlés régulièrement pendant l'enquête. Les évaluateurs devront vérifier les différentes sources d'informations pendant leur passage en revue, y compris les documents de laboratoire, l'observation directe des procédures de diagnostic et les questions ouvertes au personnel du laboratoire. Dans son format actuel, cet outil saisit une brève réponse factuelle pour chaque élément de la colonne « Évaluation », ainsi que des commentaires supplémentaires pour aider à contextualiser et à interpréter les résultats. Des listes de contrôle génériques sont également disponibles dans le document de l'OMS *Guide pour garantir de bonnes pratiques cliniques et de gestion des données pour les enquêtes nationales sur la tuberculose (1)*. Les éléments choisis peuvent être adaptés pour compléter l'outil présenté ici. Le formulaire doit être adapté au contexte spécifique de l'enquête et peuvent être reformatés pour saisir les réponses fermées (« oui », « non », « sans objet ») en plus des résumés narratifs des observations.

1. Engagement à mener l'enquête		
Question	Évaluation	Commentaires, y compris source d'information
Le cas échéant, un protocole d'accord (MoU) a-t-il été signé entre le programme national de lutte contre la tuberculose et le laboratoire central de référence ?		
Le rôle et les responsabilités du laboratoire central de référence sont-ils clairement définis dans le protocole d'accord ou dans le protocole d'enquête ?		
S'il est prévu d'envoyer des échantillons hors du pays pour des tests supplémentaires, existe-t-il un projet d'accord de transfert de matériel (ATM) disponible ou en cours de discussion ?		

S'il est prévu d'envoyer des échantillons hors du pays pour des tests supplémentaires, un budget a-t-il été préparé ?		
S'il est prévu d'envoyer des échantillons hors du pays pour des tests supplémentaires, des transporteurs ont-ils été sélectionnés pour l'expédition des échantillons au LSR ?		
2. Capacité à entreprendre l'enquête		
Question	Évaluation	Commentaires, y compris source d'information
Capacité et compétence des ressources humaines		
Rôle et nombre d'employés au Laboratoire central de référence effectuant les tests sur échantillons (ventiler par type de test, par exemple test moléculaire, culture et test phénotypique)		
Rôle et nombre d'employés au Laboratoire central de référence menant d'autres activités d'enquête (ventiler par type d'activité, par exemple gestion des données, contrôle de l'assurance de la qualité, formation, visites sur le site des laboratoires périphériques)		
Rôle et nombre d'employés nouvellement embauchés pour l'enquête par rapport à ceux qui travaillaient auparavant au Laboratoire central de référence		
Des évaluations de compétences ont-elles été menées pour l'ensemble du personnel impliqué dans l'enquête selon des critères définis ?		
Une formation a-t-elle été dispensée pour familiariser le personnel avec le protocole d'enquête ?		
Le personnel impliqué dans l'enquête connaît-il l'algorithme de diagnostic de l'enquête ?		
Infrastructure et espace du laboratoire		
La conception et la taille du laboratoire sont-elles adaptées à la charge de travail supplémentaire estimée ?		
L'infrastructure du laboratoire est-elle ajustée aux besoins de TDS phénotypiques et moléculaires ?		

Disponibilité de l'équipement		
L'équipement essentiel pour le traitement et l'analyse des échantillons est-il disponible et en nombre suffisant pour éviter de perturber les activités de routine ?		
L'équipement du laboratoire est-il validé et régulièrement entretenu ?		
Existe-t-il un plan d'urgence pour assurer la continuité des tests des échantillons de benquête en cas de panne de l'équipement essentiel ?		
3. Programme d'assurance de la qualité		
Question	Évaluation	Commentaires, y compris source d'information
Procédures opérationnelles normalisées (SOP)		
Les POS couvrant toutes les technologies de diagnostic de la tuberculose utilisées dans l'algorithme de l'enquête sont-elles disponibles et conformes à la pratique internationale ?		
Indicateurs de performance		
Les indicateurs de qualité et les mesures de performance sont-ils suivis et évalués pour tous les tests de tuberculose ? (voir l'annexe 14)		
Si les indicateurs de performance sont inférieurs aux objectifs préétablis, des raisons ont-elles été identifiées et des mesures correctives ont-elles été mises en place ?		
Contrôles de qualité internes		
Des contrôles de qualité internes sont-ils en place pour tous les tests de tuberculose inclus dans l'algorithme de l'enquête ?		
Résultats des d'épreuves de compétences et rapports de visites sur site		
Le laboratoire participe-t-il à un programme international d'évaluation externe de la qualité pour évaluer la maîtrise des TDS phénotypiques et moléculaires ?		
Le laboratoire a-t-il reçu une visite sur site par le personnel du LSR au cours des 12 derniers mois, et les recommandations ont-elles été prises en compte de façon adéquate ?		

Biosécurité et pratiques de travail sûres		
Le laboratoire fait-il l'objet d'un entretien régulier et y a-t-il une disponibilité ininterrompue des services généraux (c'est-à-dire un approvisionnement stable, fiable et adéquat en électricité et en eau ; les lignes de communication sont-elles stables) ?		
Les critères en matière de biosécurité et de sûreté biologique sont-ils incorporés dans les SOP conformément aux normes internationales ?		
Y a-t-il un nombre adéquat d'enceintes de biosécurité certifiées ?		
S'il est en place, le système de traitement de l'air est-il entretenu annuellement, y compris le filtre à air particulière à haute efficacité (HEPA) ?		
Un équipement de sécurité est-il disponible pour manipuler en toute sécurité les échantillons et les souches bactériennes (par exemple, équipement de protection individuelle) ?		
Consommables et réactifs		
La prévision des fournitures de laboratoire nécessaires est-elle adéquate ? (y compris 10 à 15% de tests supplémentaires répétés)		
Existe-t-il un plan d'urgence pour assurer la continuité des tests des échantillons en cas d'événements imprévus affectant l'achat de fournitures de laboratoire ?		
Gestion des données		
Existe-t-il un gestionnaire de données dûment formé chargé de la collecte, de l'analyse et de la communication des données de diagnostic générées pendant l'enquête ?		
Existe-t-il un système en place qui permet le suivi en temps réel de l'avancement de l'enquête (par exemple le nombre de cas de tuberculose-RR diagnostiquée) et de la performance du réseau de diagnostic (par exemple le nombre cas de tuberculose-RR testés pour les médicaments de deuxième intention au Laboratoire central de référence) ?		

Existe-t-il un système en place qui permet de suivre un échantillon du laboratoire référant au laboratoire de référence pour des tests supplémentaires et pour le partage des résultats ?		
Existe-t-il des procédures pour garantir la sécurité des données de diagnostic et la confidentialité des données des patients ?		
4. Système fonctionnel de référence des échantillons		
Question	Évaluation	Commentaires, y compris source d'information
Les SOP couvrant la collecte, le stockage et la transmission des échantillons sont-ils disponibles et conformes aux normes internationales en termes de mesures de biosécurité et de sûreté biologique, d'emballage et de transport ?		
Les formulaires de transmission, carnets de bord, registres de transport et fiches de traçage requis existent-ils ?		
Y a-t-il un système en place pour suivre les indicateurs de performance essentiels du système de transmission des échantillons ? Par exemple, i) nombre d'échantillons transmis testés au laboratoire central de référence ; ii) proportion des expéditions qui arrivent dans le délai de transport spécifié ; iii) proportion d'échantillons rejetés en raison d'un transport, d'un emballage ou d'une documentation inadéquats ou inappropriés (ventilés par site référants) ; iv) proportion des résultats qui ont été transmis au laboratoire référant dans le temps de rendu des résultats (TAT) spécifié après leur mise à disposition.		

Références

1. Guidance for ensuring good clinical and data management practices for national TB surveys / Guide pour garantir de bonnes pratiques cliniques et de gestion des données pour les enquêtes nationales sur la tuberculose . Geneva: World Health Organization; 2021.

Annexe 12 – Modèle pour l'évaluation sur site de l'état de préparation et du suivi des installations de santé

Cette annexe fournit un formulaire pour évaluer l'état de préparation ou effectuer une visite de suivi dans un centre de santé participant. Certaines questions du formulaire ne s'appliquent pas lors de l'évaluation initiale et ne sont pertinentes que pour le suivi de la mise en œuvre de l'enquête, telles que celles relatives au recrutement des patients ou à l'examen des dossiers d'enquête. Des listes de contrôle génériques sont également disponibles dans le document de l'OMS *Guide pour garantir de bonnes pratiques cliniques et de gestion des données pour les enquêtes nationales sur la tuberculose* (1). Des éléments choisis peuvent être adaptés pour compléter l'outil présenté ici. Le formulaire doit être adapté au contexte spécifique de l'enquête et peuvent être reformatés pour saisir les réponses fermées (« oui », « non », « sans objet ») en plus des résumés narratifs des observations.

1. Formation	Commentaires
Combien de personnes points focaux de l'enquête ayant suivi une formation occupent toujours leur poste et sont actuellement en charge des procédures d'enquête ?	
Les nouveaux employés reçoivent-ils une formation pour l'enquête sur place ?	
Y a-t-il du personnel de remplacement formé qui peut entreprendre des tâches de l'enquête si les personnes points focaux ne sont pas disponibles ?	
2. Compréhension des procédures et disponibilité des SOPs	Commentaires
Le personnel concerné peut-il décrire correctement les définitions de cas ?	
Le personnel concerné peut-il décrire correctement les critères d'inclusion et d'exclusion ?	
Le personnel concerné peut-il décrire correctement le recrutement et le déroulement des travaux du laboratoire ?	
Les POS sont-elles disponibles et accessibles au personnel concerné ?	
3. Processus de consentement éclairé / d'assentiment	Commentaires
Le processus est-il acceptable selon les principes éthiques de l'OMS ?	

Si des enfants ont été recrutés, le processus de consentement a-t-il été correctement suivi (formulaire de consentement signé par le mineur et formulaire de consentement signé par le parent ou tuteur légal) ?	
Si des participants analphabètes ont été recrutés, une personne témoin était-elle présente et a-t-elle signé le formulaire de consentement ?	
Après vérification d'un sous-ensemble de formulaires, les formulaires sont-ils signés ou marqués avec le pouce par toutes les parties concernées ? Une signature de témoin a-t-elle été obtenue le cas échéant ? Les détails du participant correspondent-ils à ceux du registre de recrutement ? Le consentement a-t-il été obtenu par un personnel qualifié autorisé ? Les dates des signatures des participants et du personnel correspondent-elles ?	
4. Transport d'échantillons	Commentaires
Le personnel concerné peut-il décrire correctement les processus de stockage, d'emballage et de transport des échantillons ?	
Les techniciens de laboratoire connaissent-ils les adresses d'expédition et les points de contact concernés dans les laboratoires de référence ?	
Un calendrier d'expédition des échantillons clair et adéquat est-il disponible et respecté ?	
Les modalités de transport des échantillons sont-elles bien établies et fiables ?	
5. Équipement et alimentation en électricité	Commentaires
L'équipement de diagnostic nécessaire est-il fonctionnel et fiable et disponible sur place ?	
L'entretien et l'étalonnage de l'équipement sont-ils adéquats et l'équipement est-il situé de manière appropriée (voir par exemple ventilation, température, autres critères) ?	
Des équipements de chaîne du froid fonctionnels et fiables sont-ils disponibles sur place (le cas échéant) ?	
Quelles sont les dispositions pour faire face aux coupures d'électricité ?	
6. Inventaire	Commentaires
Y a-t-il eu une rupture de stock de réactifs ou de consommables depuis le début de l'enquête ? Cela comprend le matériel requis pour le prélèvement des échantillons d'expectorations, les tests de diagnostic pour la tuberculose et le VIH, la conservation et le transport des échantillons.	

Les formulaires d'enquête et les registres nécessaires sont-ils disponibles et utilisés sur place (par exemple, formulaires de consentement, formulaires de renseignements cliniques, autres) ?			
7. Plan et stratégie de communication	Commentaires		
Des canaux de communication sont-ils en place entre les centres de santé et les points focaux régionaux et centraux de l'enquête ?			
Le personnel sait-il qui contacter en cas de problème ou de questions ?			
Existe-t-il un registre de délégation de tâches clair en cas d'absence des personnes points focaux de l'enquête ?			
Les téléphones professionnels et les crédits pour téléphones mobiles sont-ils disponibles ?			
8. Recrutement	Nouveaux patients	Patients précédemment traités	Total
Nombre de patients atteints de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et répondant aux critères de recrutement depuis la date de début de l'enquête, d'après les registres de routine			
Nombre de patients recrutés dans l'enquête			
9. Retour des résultats de diagnostic	Commentaires		
Les résultats de diagnostic sont-ils transmis en temps voulu au centre de santé et au patient par les laboratoires de référence ?			
10. Inspection des registres et des formulaires	Commentaires		
La tenue de registres est-elle adéquate et à jour dans les registres de routine et de l'enquête ?			
L'identification des participants à l'enquête est-elle adéquate dans tous les formulaires et registres concernés, et les références croisées sont-elles cohérentes ?			
Les raisons des recrutements manqués sont-elles systématiquement documentées ?			
L'enregistrement des résultats de diagnostic est-il adéquat ?			
Existe-t-il un système de classement approprié pour les formulaires d'enquête et les registres, en accord avec le protocole d'enquête ?			

Dans un sous-ensemble de patients de l'enquête sélectionnés au hasard, les données sont-elles complètes, exactes et cohérentes (par exemple grâce à une inspection approfondie des formulaires de consentement, des formulaires de renseignements cliniques, des résultats des tests, des formulaires d'expédition) ?	
11. Classification des patients par antécédents de traitement	Commentaires
Les patients avec un tuberculose-RR passent-ils un deuxième entretien pour garantir une classification correcte ? Y a-t-il un bon niveau d'accord entre les deux entretiens ?	
12. Commentaires et remarques supplémentaires	

Références

1. Guidance for ensuring good clinical and data management practices for national TB surveys / Guide pour garantir de bonnes pratiques cliniques et de gestion des données pour les enquêtes nationales sur la tuberculose. Geneva: World Health Organization; 2021.

Annexe 13 – Modèle pour le suivi à distance des centres de santé

Cette annexe fournit un formulaire pour effectuer systématiquement un suivi à distance par téléphone des performances et de l'avancement des centres de santé à partir des centres du niveau central ou régional. Le formulaire doit être adapté au contexte spécifique de l'enquête.

Formulaire de suivi à distance

Date : / /	Nom de la personne effectuant le suivi :
Nom du centre de santé :	

	Nouveaux patients	Patients précédemment traités	Total
Nombre de patients atteints de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et répondant aux critères de recrutement depuis la date de début de l'enquête, d'après les registres de routine			
Nombre de patients recrutés dans l'enquête			

Le cas échéant, principales raisons des recrutements manqués : _____

Commentaires supplémentaires pour toute préoccupation soulevée pouvant inclure (mais sans s'y limiter) : fournitures, temps d'arrêt de l'équipement de diagnostic, disponibilité, formation et roulement du personnel, transport d'échantillons. On part du principe que toutes les personnes atteintes de tuberculose pulmonaire présumée reçoivent un test bactériologique pour obtenir la confirmation de leur tuberculose pulmonaire.

Le cas échéant, une formation de recyclage peut être dispensée pour revoir les concepts essentiels tels que les définitions de cas, les critères d'inclusion et d'exclusion, ou tout autre aspect.

Annexe 14 – Exemples d'indicateurs de qualité et d'avancement

Ci-dessous est une liste d'indicateurs liés à l'avancement et à la qualité de l'enquête ; il faudra en faire un suivi au moins une fois par mois. Ces indicateurs pourront être présentés lors de réunions régulières par l'équipe de coordination de l'enquête pour guider les prises de décision. La plupart de ces indicateurs peuvent être obtenus à partir de la base de données d'enquête électronique si celle-ci a été bien conçue et est tenue à jour. La liste des indicateurs doit être adaptée au contexte spécifique, en particulier à l'algorithme de diagnostic d'enquête. Tous les indicateurs peuvent ne pas être pertinents.

Il est important de noter que ces indicateurs reflètent l'avancement de l'enquête dans le but d'atteindre les objectifs prévus et de réaliser les résultats attendus. Les indicateurs sont donc principalement considérés au niveau du patient, plutôt qu'au niveau de chaque test individuel effectué par un laboratoire. Certains patients peuvent faire le même test plusieurs fois. Par conséquent, pour contrôler les performances du laboratoire, à la fois en mode de routine et pendant l'enquête, ces indicateurs doivent être adaptés pour recueillir des informations sur chaque test individuel effectué, comme nécessaire. De plus amples informations sont disponibles dans le guide GLI sur le renforcement des laboratoires de tuberculose *Practical guide to TB laboratory strengthening* (1), le guide pratique pour la mise en œuvre d'un système d'assurance qualité pour les tests Xpert MTB / RIF, *Practical guide to implementing a quality assurance system for Xpert MTB/RIF testing* (2) et le guide par l'OMS et FIND à paraître prochainement *Practical considerations for implementing next-generation sequencing for drug resistance surveillance in national TB programmes* (3).

Les dates des tests doivent être enregistrées systématiquement, quelle que soit la disponibilité des résultats des tests, car ces derniers peuvent ne pas être disponibles pendant des jours ou des semaines, selon la méthode considérée. En revanche, pour contrôler les résultats de tests, un meilleur indicateur est le nombre de patients avec un résultat définitif. Les dates des tests et le résultat définitif sont généralement les mêmes pour les tests moléculaires (Xpert VTT / RIF, Xpert Ultra, Truenat MTB-RIF Dx et LPA).

Remarques : Pour chaque groupe d'indicateurs, les indicateurs obligatoires sont énumérés en premier, suivis des indicateurs souhaitables supplémentaires. L'équipe de coordination de l'enquête doit définir des seuils acceptables ou des temps de rendu des résultats (TAT) pour les indicateurs pertinents avant le début de l'enquête, guidée en cela par l'assistance technique d'experts en la matière si nécessaire. Les écarts par rapport aux seuils ou aux TAT devront déclencher une action ciblée pour améliorer les performances ou la qualité. Il convient de noter qu'il s'agit d'un rapport évolutif. Tous les numérateurs et dénominateurs doivent inclure tous les cas depuis le début de la période de recrutement des patients.

Indicateur	Mesure	Source de données	Critère
1. Progression du recrutement			
Proportion de patients atteints de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement répondants aux critères dans les registres de routine des centres de santé qui ont été inclus dans l'enquête ^{1,2}	Numérateur : Nombre de patients recrutés. Dénominateur : Nombre total de patients atteints de tuberculose pulmonaire confirmés bactériologiquement répondants aux critères dans les registres de routine du centre de santé	Numérateur : Base de données de l'enquête validée par comparaison avec les formulaires de suivi (à distance ou visite sur site) Dénominateur : Formulaires de suivi	Obligatoire
Proportion des patients attendus, sur la base des données de surveillance systématique de la tuberculose, qui ont été recrutés dans l'enquête ^{1,2}	Numérateur : Nombre de patients recrutés Dénominateur : Nombre total de patients atteints de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement notifiés au programme national de lutte contre la tuberculose pendant une période comparable de l'année en cours ou des années précédentes	Numérateur : Base de données de l'enquête Dénominateur : Données de surveillance systématique	Souhaitable
2. Intégralité des données cliniques et démographiques			
Proportion de patients recrutés pour lesquels la classification définitive des antécédents de traitement est manquante ²	Numérateur : Nombre de patients recrutés pour lesquels la classification définitive des antécédents de traitement est inconnue Dénominateur : Nombre total de patients recrutés	Numérateur : Base de données de l'enquête Dénominateur : Base de données de l'enquête	Obligatoire
Proportion de patients recrutés pour lesquels des données sont manquantes pour une variable clinique ou démographique essentielle ²	Numérateur : Nombre de patients recrutés ayant des données manquantes pour une variable donnée (par exemple âge, sexe, statut VIH) Dénominateur : Nombre total de patients recrutés Les proportions doivent être calculées séparément pour chaque variable essentielle	Numérateur : Base de données de l'enquête Dénominateur : Base de données de l'enquête	Obligatoire

Indicateur	Mesure	Source de données	Critère
3. Délai d'exécution (TAT) pour le transport et le traitement des échantillons			
Délai d'exécution (TAT) entre le prélèvement d'échantillons dans les centres de santé jusqu'à l'arrivée des échantillons au laboratoire central de référence ²	Histogramme indiquant le nombre de jours entre la date de prélèvement de l'échantillon et la date d'arrivée de l'échantillon au laboratoire central de référence. Les temps moyen et médian doivent être indiqués. Tableau montrant le pourcentage cumulé d'échantillons arrivant aux jours 0, 1, 2, etc. après le prélèvement des échantillons.	Histogramme : Base de données de l'enquête Tableau des pourcentages cumulés : Base de données de l'enquête	Obligatoire
Délai d'exécution (TAT) entre le prélèvement d'échantillons dans les centres de santé jusqu'au test des échantillons au Laboratoire central de référence ²	Histogramme indiquant le nombre de jours entre la date de prélèvement des échantillons dans les centres de santé périphériques et la date de l'analyse des échantillons au laboratoire central de référence. Les histogrammes sont présentés séparément pour chaque test (par exemple MTB / RIF Xpert, LPA, inoculation de culture initiale dans un milieu solide ou liquide, autre). Les temps moyen et médian doivent être indiqués. Tableau montrant le pourcentage cumulé d'échantillons traités aux jours 0, 1, 2, etc. après le prélèvement des échantillons.	Histogramme : Base de données de l'enquête Tableau des pourcentages cumulés : Base de données de l'enquête	Obligatoire
Délai d'exécution (TAT) entre le prélèvement d'échantillons dans les centres de santé jusqu'à l'expédition des échantillons au Laboratoire central de référence ²	Histogramme et tableau comme ci-dessus.	Histogramme : Base de données de l'enquête Tableau des pourcentages cumulés : Base de données de l'enquête	Souhaitable
4. Traitement des échantillons au laboratoire central de référence			
Proportion du nombre total d'échantillons reçus au laboratoire central de référence qui ont été rejetés ²	Numérateur : Nombre d'échantillons d'expectorations rejetés à leur arrivée Dénominateur : Nombre d'échantillons reçus au laboratoire central de référence	Numérateur : Base de données de l'enquête Dénominateur : Base de données de l'enquête	Obligatoire

Indicateur	Mesure	Source de données	Critère
Proportion de patients recrutés dont les échantillons qui ont été reçus au laboratoire central de référence ont été testés	<p>Numérateur : Nombre de patients recrutés avec une date de test documentée (par exemple, Xpert MTB / RIF, LPA, date d'inoculation dans les milieux de culture et pour les TDS phénotypique)</p> <p>Dénominateur : Nombre de patients recrutés avec une date de réception de l'échantillon au laboratoire central de référence et qui répondent aux critères pour le test, en accord avec l'algorithme de l'enquête.</p> <p>Les proportions doivent être calculées séparément pour chaque type de test.</p>	<p>Numérateur : Base de données de l'enquête</p> <p>Dénominateur : Base de données de l'enquête</p>	Obligatoire
5. Intégralité et disponibilité des résultats des tests			
Proportion de patients recrutés avec un résultat manquant, un résultat non valide, ou une erreur dans les tests Xpert MTB / RIF ou Ultra ^{1,3}	<p>Numérateur : Nombre de patients recrutés avec un résultat manquant, un résultat non valide, ou une erreur.</p> <p>Dénominateur : Nombre de patients recrutés avec une date de test pour Xpert.</p> <p>Les proportions doivent être calculées séparément pour chaque classification.</p>	<p>Numérateur : Base de données de l'enquête</p> <p>Dénominateur : Base de données de l'enquête</p>	Obligatoire
Proportion de patients recrutés avec le complexe <i>M. tuberculosis</i> détecté à des niveaux de trace par Xpert Ultra ^{1,3}	<p>Numérateur : Nombre de patients recrutés avec MTB détecté à des niveaux de trace.</p> <p>Dénominateur : Nombre de patients recrutés avec une date de test pour Xpert Ultra.</p>	<p>Numérateur : Base de données de l'enquête</p> <p>Dénominateur : Base de données de l'enquête</p>	Obligatoire
Proportion de patients recrutés avec un résultat non valide pour Truenat MTB ou MTB Plus, et un résultat indéterminé ou d'erreur pour Truenat MTB-RIF Dx ^{1,3}	<p>Numérateur : Nombre de patients recrutés avec un résultat non valide, un résultat indéterminé ou une erreur.</p> <p>Dénominateur : Nombre de patients recrutés avec une date de test pour Truenat.</p> <p>Les proportions doivent être calculées séparément pour chaque classification.</p>	<p>Numérateur : Base de données de l'enquête</p> <p>Dénominateur : Base de données de l'enquête</p>	Obligatoire

Indicateur	Mesure	Source de données	Critère
Proportion de patients recrutés sans résultat interprétable pour LPA ^{1,3}	Numérateur : Nombre de patients recrutés sans résultat interprétable pour LPA Dénominateur : Nombre de patients recrutés avec une date de test pour LPA.	Numérateur : Base de données de l'enquête Dénominateur : Base de données de l'enquête	Obligatoire
Proportion de patients recrutés sans croissance de culture ou avec un résultat de culture contaminé ^{1,3}	Numérateur : Nombre de patients recrutés sans croissance ou avec un résultat de culture contaminé. Dénominateur : Nombre de patients recrutés avec une date pour le résultat définitif de la culture Les proportions doivent être calculées séparément pour chaque classification.	Numérateur : Base de données de l'enquête Dénominateur : Base de données de l'enquête	Obligatoire
Proportion de patients recrutés avec un TDS phénotypique contaminé ou non interprétable en raison du manque de croissance dans les tubes ou plaques témoins (sans médicament) ^{1,3}	Numérateur : Nombre de patients recrutés avec un résultat de TDS phénotypique contaminé ou non interprétable. Dénominateur : Nombre de patients recrutés avec une date pour les résultats définitifs pour les TDS phénotypiques. Les proportions doivent être calculées séparément pour chaque classification.	Numérateur : Base de données de l'enquête Dénominateur : Base de données de l'enquête	Obligatoire
Proportion de patients recrutés pour lesquels le NGS a échoué à cause du contrôle qualité ^{1,3}	Numérateur : Nombre de patients recrutés pour lesquels le NGS a échoué aux critères de contrôle de la qualité à n'importe quelle étape du processus. Dénominateur : Nombre de patients recrutés avec une date de résultat pour le NGS. Les proportions doivent être calculées séparément pour chaque étape du protocole où l'échec s'est produit.	Numérateur : Base de données de l'enquête et registres de laboratoire Dénominateur : Base de données de l'enquête et registres de laboratoire	Obligatoire
Proportion de patients recrutés sans résultat ou avec un résultat non valide du NGS ^{1,3}	Numérateur : Nombre de patients recrutés sans résultat ou avec un résultat de NGS non valide. Dénominateur : Nombre de patients recrutés avec une date de résultat pour NGS. Les proportions doivent être calculées séparément pour chaque médicament.	Numérateur : Base de données de l'enquête Dénominateur : Base de données de l'enquête	

Indicateur	Mesure	Source de données	Critère
6. Accord des résultats des tests			
Tableau croisé des résultats des tests de différents tests 1,3	Grille montrant le nombre de patients dans chaque combinaison de résultats avec deux tests ou plus.	Grille : Base de données de l'enquête	Obligatoire
7. Délai d'exécution (TAT) pour la communication des résultats d'essai critiques ou finaux aux centres de santé			
Délai d'exécution (TAT) pour la notification d'un résultat de test critique ou définitif du Laboratoire central de référence aux établissements référents ¹	Histogramme indiquant le nombre de jours entre l'obtention du résultat du test dans les laboratoires centraux de référence et leur réception à l'établissement référent. Les histogrammes sont présentés séparément pour les différents résultats de test en fonction des besoins de synchronisation du rapport. Table montrant le pourcentage cumulé de résultats de test rapportés aux jours 0, 1, 2, etc. à partir de la date du résultat du test.	Histogramme : Base de données de l'enquête Tableau des pourcentages cumulés : Base de données de l'enquête	Obligatoire

¹ L'indicateur doit être calculé séparément pour les nouveaux patients et les patients précédemment traités dans l'enquête.

² L'indicateur doit être calculé pour chaque grappe (échantillonnage en grappes) ou pour chaque centre de santé (échantillonnage exhaustif de tous les centres de santé), et pour l'ensemble.

³ L'indicateur doit être calculé par patient (pour surveiller l'avancement de l'enquête) et / ou par test individuel (pour contrôler les performances du laboratoire), selon le cas.

Références

1. Global Laboratory Initiative. GLI Practical guide to TB laboratory strengthening [Internet]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2017. Available from: http://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_practical_guide.pdf
2. Global Laboratory Initiative. Practical guide to implementing a quality assurance system for Xpert MTB/RIF testing ("Xpert QA Guide") [Internet]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2019. Available from: <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Xpert-QA-guide-2019.pdf>
3. Practical considerations for implementing next generation sequencing in national TB programmes. Geneva: World Health Organisation; in press.



9 789240 020085

