



Organisation  
mondiale de la Santé



**ENQUÊTES PAR SITES  
SENTINELLES SUR LA  
RÉSISTANCE ACQUISE DU  
VIH AU DOLUTÉGRAVIR  
CHEZ LES PERSONNES SOUS  
TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL  
INCLUANT CE MÉDICAMENT**





Organisation  
mondiale de la Santé

**ENQUÊTES PAR SITES  
SENTINELLES SUR LA  
RÉSISTANCE ACQUISE DU  
VIH AU DOLUTÉGRAVIR  
CHEZ LES PERSONNES SOUS  
TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL  
INCLUANT CE MÉDICAMENT**

Enquêtes par sites sentinelles sur la résistance acquise du VIH au dolutégravir chez les personnes sous traitement antirétroviral incluant ce médicament [Sentinel surveys of acquired HIV resistance to dolutegravir among people receiving dolutegravir-containing antiretroviral therapy]

ISBN 978-92-4-006887-2 (version électronique)

ISBN 978-92-4-006888-9 (version imprimée)

© Organisation mondiale de la Santé 2023

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

Aux termes de cette licence, vous pouvez copier, distribuer et adapter l'œuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'œuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué ci-dessous. 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.** Enquêtes par sites sentinelles sur la résistance acquise du VIH au dolutégravir chez les personnes sous traitement antirétroviral incluant ce médicament [Sentinel surveys of acquired HIV resistance to dolutegravir among people receiving dolutegravir-containing antiretroviral therapy]. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2023. Licence : [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.fr).

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

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

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

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

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

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

Mise en page ACW

# TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>v</b>	3.3	EXTRACTION DES DONNÉES	7
<b>ABREVIATIONS ET ACRONYMES</b>	<b>vi</b>	3.4	UTILISATION DE LA BASE DE DONNÉES DE L'OMS SUR LA PHARMACORÉSISTANCE DU VIH	7
<b>DÉFINITIONS</b>	<b>vii</b>	3.5	SCHÉMA DE MISE EN ŒUVRE: GUIDE PRATIQUE	7
<b>RÉSUMÉ D'ORIENTATION</b>	<b>viii</b>	<b>4. RÉFÉRENCES</b>		<b>9</b>
<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>1</b>	<b>ANNEXE 1. MÉTHODES STATISTIQUES</b>		<b>10</b>
<b>2. MÉTHODES DE L'ENQUÊTE</b>	<b>2</b>	A1.1	CALCUL DE LA TAILLE DU GROUPE D'ÉCHANTILLONS REQUIS	10
2.1 VUE D'ENSEMBLE	2	A1.2	GONFLEMENT DE LA TAILLE DU GROUPE D'ÉCHANTILLONS POUR COUVRIR LES ÉCHECS DU GÉNOTYPAGE	10
2.2 RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE	3	A1.3	STATISTIQUES	10
2.3 SITES SENTINELLES	3	A1.3.1	Notation	10
2.4 Critères d'éligibilité pour les échantillons restants	3	A1.3.2	Analyse	11
2.4.1 Critères d'inclusion	3	<b>ANNEXE 2. CODE STATA</b>		<b>12</b>
2.4.2 Critères d'exclusion	3	A2.1	IMPORTATION DES DONNÉES DES PARTICIPANTS ET DES LABORATOIRES DANS STATA	12
2.5 Nombre d'échantillons à collecter pour l'enquête	4	A2.2	IMPORTATION DES DONNÉES SUR LA RÉSISTANCE DU VIH DANS STATA	13
2.5.1 Paramètres pour établir le nombre d'échantillons à collecter	4	A2.3	PRÉPARATION DES DONNÉES DES LABORATOIRES MESURANT LA CHARGE VIRALE	13
2.5.2 Gonflement du nombre d'échantillons à collecter pour prendre en compte les erreurs de génotypage	4	A2.4	PRÉPARATION DES DONNÉES DES PARTICIPANTS SOUS TAR	14
2.5.3 Attribution des échantillons dans les sites sentinelles	4	A2.5	PRÉPARATION DES DONNÉES DES PARTICIPANTS POUR D'AUTRES VARIABLES	14
2.6 PROCÉDURES D'ÉCHANTILLONNAGE	5	A2.6	FUSION DE TOUS LES JEUX DE DONNÉES	15
2.7 ENQUÊTE SUR LA RÉSISTANCE ACQUISE DU VIH AU DTG CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS	5	A2.7	CRÉATION DES POPULATIONS FINIES ET DES AUTRES VARIABLES NÉCESSAIRES POUR LA CONCEPTION DE L'ENQUÊTE	15
2.8 PROCÉDURES DE LABORATOIRE	5	A2.8	ANALYSE POUR OBTENIR LES ESTIMATION DES RÉSULTATS COMBINÉS POUR PLUSIEURS LABORATOIRES OU SITES SENTINELLES	15
2.9 GROUPE D'ÉCHANTILLONS OBSERVÉS	5	A2.9	ANALYSE POUR OBTENIR LES ESTIMATIONS DES RÉSULTATS POUR UN SEUL LABORATOIRE OU SITE SENTINELLE	16
2.10 ANALYSE DES DONNÉES	5	A2.10	ANALYSES SECONDAIRES	16
<b>3. CONSIDÉRATIONS LIÉES À LA MISE EN ŒUVRE</b>	<b>6</b>	<b>ANNEXE 3. CONSIDÉRATIONS BUDGÉTAIRES</b>		<b>17</b>
3.1 LISTE DES VARIABLES À COLLECTER	6			
3.1.1 Informations requises au niveau des échantillons	6			
3.1.2 Informations optionnelles au niveau du participant	6			
3.1.3 Informations requises au niveau du laboratoire sentinelle	6			
3.2 RÉPÉTITION DE L'ENQUÊTE	7			



# REMERCIEMENTS

Michael R Jordan (Département OMS des Programmes mondiaux de lutte contre le VIH, l'hépatite et les infections sexuellement transmissibles et Université Tufts) a conçu et coordonné l'élaboration de la présente publication sous la direction de Marco Vitoria (Département OMS des Programmes mondiaux de lutte contre le VIH, l'hépatite et les infections sexuellement transmissibles). Bethany Hedt-Gauthier (Université de Harvard) et Stephanie Wu (Université de Harvard) ont élaboré les méthodes statistiques. Nathan Ford, Amalia Giron, Seth Inzaule et Neil Parkin (Département OMS des Programmes mondiaux de lutte contre le VIH, l'hépatite et les infections sexuellement transmissibles), Nomthandazo Lukhele (Bureau de l'OMS en Eswatini), Irene Mukui (Drugs for Neglected Diseases Initiative, Kenya) et Omar Sued (Organisation panaméricaine de la Santé) ont apporté des contributions techniques et des orientations. Le Groupe de travail technique de l'OMS HIVResNet sur la surveillance et le suivi (Santiago Avila, Mohammad Chakroun, Natalie Dean, David Dunn, Mathieu Maheu-Giroux, Andrew Phillips, Steve Reynolds et Mark Siedner) ont apporté des contributions techniques. L'OMS remercie Ava Avalos (Careena Centre for Health, Botswana), Ethyl Rambiki (Ministère de la Santé du Malawi) et Joep van Oosterhout (Partners in Health Malawi) pour leurs contributions essentielles aux considérations sur la mise en œuvre. L'OMS remercie les Centers for Diseases Control and Prevention (États-Unis d'Amérique) (Juliana Da Silva, Sherry Pals et Elliot Raizes) pour leur contribution technique et leur examen externe du document.

# ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

**DTG** dolutégravir

**TAR** traitement antirétroviral

# DÉFINITIONS

**Adulte:** en général, les personnes âgées de 18 ans et plus ; cette définition peut cependant varier d'un pays à l'autre.

**Enfants et adolescents:** en général, les personnes âgées de moins de 18 ans ; cette définition peut cependant varier d'un pays à l'autre.

**Couverture de l'examen de la charge virale:** proportion des personnes sous traitement antirétroviral bénéficiant au moins une fois par an d'un dosage de leur charge virale donnant des résultats classables. Les estimations de cette couverture dérivent en général des données des programmes.

**Charge virale détectable:** pour les besoins de cette enquête, ARN du VIH au-dessus de la limite la plus faible de détection de l'essai utilisé dans le pays pour les personnes sous schéma thérapeutique incluant le dolutégravir.

**Non-suppression confirmée de la charge virale:** pour les besoins de cette enquête, la non-suppression confirmée de la charge virale chez les personnes sous traitement incluant le dolutégravir est définie par un nombre de copies d'ARN du VIH >1000/mL lors d'un second test confirmatoire de la charge virale obtenu après un premier test montrant que le virus est détectable et après une période de conseil pour une observance renforcée du traitement ou d'autres types recommandés d'appui à l'observance, tels que définis par le programme national des traitements antirétroviraux dans le pays où l'enquête est mise en œuvre.

# RÉSUMÉ D'ORIENTATION

Avec l'essor des traitements antirétroviraux (TAR) à base de dolutégravir (DTG) pour soigner les personnes vivant avec le VIH dans le monde, il est important d'estimer la vitesse à laquelle la résistance acquise au DTG apparaît dans les populations sous TAR. Bien que la résistance au DTG ne soit pas apparue dans les populations naïves aux TAR incapables de supprimer la charge virale dans les essais cliniques, certains éléments portent à croire que la résistance au DTG peut émerger chez les personnes suivant des schémas thérapeutiques incluant le DTG. L'OMS recommande aux pays qui étendent les TAR incluant le DTG d'accompagner ce déploiement d'une surveillance en routine de la pharmacorésistance.

Le principal résultat de cette enquête est la prévalence de la résistance au DTG chez les personnes sous TAR incluant le DTG qui ont une non-suppression confirmée de la charge virale. Cette enquête s'appuie sur un concept en une phase, appliqué à des laboratoires sélectionnés qui mesurent la charge virale et servent de sites sentinelles. Les échantillons restants éligibles contenant une certaine charge virale sont collectés dans chaque laboratoire sentinelle. Les pays peuvent choisir de mettre en œuvre l'enquête dans un ou plusieurs laboratoires dosant la charge virale. S'ils incluent plus d'un laboratoire, les échantillons restants éligibles sont collectés dans chaque laboratoire jusqu'à ce que le nombre voulu pour l'échantillonnage soit atteint dans chaque établissement.

Les échantillons restants contenant une certaine charge virale sont éligibles si:

- l'échantillon restant provient d'une personne sous TAR incluant le DTG;
- l'échantillon restant provient d'une personne qui avait auparavant une charge virale détectable et qui a reçu pendant trois mois des conseils pour améliorer l'observance (test de confirmation) ; et
- le résultat de charge virale de l'échantillon restant correspondant est élevé (ARN du VIH >1000 copies/mL), ce qui classe par conséquent la personne dans la catégorie de celles ayant une non-suppression confirmée de la charge virale.

La collecte consécutive des échantillons éligibles se poursuit jusqu'à l'obtention du nombre voulu pour l'échantillonnage, soit 139 échantillons éligibles, ou jusqu'à la fin de la période d'enquête de trois mois, selon la survenue de la première des éventualités. Les échantillons restants éligibles sont génotypés. Pour évaluer la résistance du VIH aux médicaments antirétroviraux, les séquences prédites comme ayant une résistance de niveau faible, intermédiaire ou élevé (selon la base de données de Stanford sur les résistances du VIH) sont classées comme étant résistantes.

La méthode de l'enquête est conçue pour une utilisation facile et fréquente (annuelle par exemple), afin de pouvoir appréhender la prévalence de la résistance au DTG et les tendances d'une année à l'autre. Cette méthode par sites sentinelles est mise en œuvre en complément de celles recommandées par l'OMS pour estimer les niveaux représentatifs au niveau national des pharmacorésistances acquises du VIH. Compte tenu des données scientifiques en évolution rapide et des connaissances des corrélations du VIH résistant au DTG, les estimations de la prévalence de la résistance au DTG obtenues avec cette méthode d'enquête par sites sentinelles ne sont pas liées pour l'instant à des programmes spécifiques de TAR recommandés ni à des actions de la santé publique. Chaque enquête doit se terminer par la diffusion des résultats et des discussions au sein des programmes nationaux de TAR, ainsi qu'entre les programmes et l'OMS, pour envisager les implications possibles des résultats au niveau des programmes et de la santé publique, dans le contexte des données scientifiques les plus actuelles.

# 1. INTRODUCTION

Avec l'essor des traitements antirétroviraux (TAR) à base de dolutégravir (DTG) pour soigner les personnes vivant avec le VIH dans le monde, il est important d'estimer la vitesse à laquelle la résistance acquise à cette molécule apparaît dans les populations sous TAR, du point de vue de la santé publique comme de celui des programmes concernés. Le but primordial de cette méthode d'enquête par sites sentinelles est de produire des estimations précises de la prévalence de la résistance au DTG chez les adultes, comme chez les enfants et les adolescents, ayant une non-suppression confirmée de la charge virale, alors qu'ils reçoivent un TAR incluant le DTG.

Le DTG est un médicament antirétroviral bien toléré, très efficace et il est recommandé par l'OMS dans les TAR de première et de seconde intention (1). Un de ses avantages importants est sa barrière génétique élevée contre la sélection des pharmacorésistances (2). La résistance au DTG n'a pas émergé chez les participants naïfs aux TAR dans les essais cliniques (3,4) et, jusqu'à présent, elle n'a été seulement décrite que chez quelques personnes naïves aux TAR pour lesquelles le TAR à base de DTG a échoué comme traitement de première intention (5). Néanmoins, la résistance au DTG peut émerger, en particulier chez des sujets ayant déjà été exposés aux inhibiteurs de l'intégrase de première génération ayant des barrières génétiques relativement moins élevées contre la sélection de pharmacorésistances, ou quand le DTG a été utilisé en monothérapie (6). Le risque d'acquérir un virus résistant au DTG pourrait être accru lors d'infections par un sous-type non-B du VIH, en cas de charge virale élevée et de faible numération des CD4 au moment du début du traitement, d'observance insuffisante du traitement, d'interactions médicamenteuses ou de mauvaise absorption de la molécule, réduisant les concentrations en DTG (5).

Sur la base des informations disponibles, on pense que la prévalence de la résistance acquise au DTG dans les populations sous TAR avec cette molécule dans les pays à revenu faible ou intermédiaire devrait être faible, en se fondant sur les données actuelles des essais cliniques (3,4); toutefois, des informations récentes provenant des programmes de TAR en Afrique subsaharienne établissent l'émergence de la résistance au DTG dans des populations pour lesquelles les schémas thérapeutiques incluant le DTG ont échoué (7), soulignant ainsi la nécessité d'une surveillance en routine, au niveau de la population, de la pharmacorésistance chez les personnes suivant des traitements avec le DTG.

L'objectif global de cette enquête est de surveiller l'émergence potentielle du VIH résistant au DTG, ainsi que les tendances dans le temps, alors que cette molécule devient le traitement de choix pour de nombreuses personnes vivant avec le VIH dans le monde. Compte tenu de l'évolution des connaissances scientifiques sur les niveaux de résistance du VIH au DTG dans les populations que l'on pourrait considérer comme inquiétants (ou élevés), la mesure dans laquelle les signes de résistance acquise du VIH au DTG détectés à l'aide de cette méthode d'enquête ou d'autres motiveraient un changement des lignes directrices pour promouvoir des schémas thérapeutiques de substitution est de nature hypothétique. Pour cette raison, l'OMS ne suggère pas pour l'instant de seuils de la résistance au DTG au-delà desquels elle préconise des mesures spécifiques au niveau des pays. Au plan national, les enquêtes doivent se terminer par des discussions au sein des programmes de TAR et entre ces programmes et l'OMS afin de définir les implications des résultats de l'enquête pour les programmes et pour la santé publique dans le cadre des données scientifiques les plus récentes. Enfin, les résultats de l'enquête dans divers pays seront utiles au niveau mondial au moment d'étudier, pour l'OMS et ses partenaires, des recommandations pour les stratégies de substitution des médicaments chez les sujets pour lesquels le TAR à base de DTG a échoué.

## 2. MÉTHODES DE L'ENQUÊTE

### 2.1 Vue d'ensemble

L'enquête est conçue pour estimer avec précision la prévalence (largeur maximale de l'intervalle de confiance de  $\pm 10\%$ ) de la résistance au DTG chez les personnes ayant une non-suppression confirmée de la charge virale, alors qu'elles suivent des schémas thérapeutiques incluant le DTG pour le traitement de l'infection à VIH. L'approche décrite ici peut être utilisée pour estimer les niveaux de résistance chez les adultes ou chez les enfants et les adolescents. Comme les estimations de la prévalence de la résistance au DTG peuvent différer entre les adultes d'une part et les enfants et les adolescents d'autre part, les enquêtes doivent être menées simultanément avec deux groupes d'échantillons distincts, un pour les adultes et un pour les enfants et les adolescents.

L'enquête utilise un modèle en une phase, appliqué dans des laboratoires sélectionnés qui mesurent la charge virale et servent de sites sentinelles. Chaque pays retient un ou plusieurs de ces établissements servant de sites sentinelles (cf. sous-section 2.3). Les échantillons restants éligibles contenant une certaine charge virale (cf. sous-section 2.4) sont prélevés de manière indépendante par chaque laboratoire jusqu'à ce que le nombre voulu d'échantillons ait été atteint dans chaque établissement. Ainsi, chaque laboratoire retenu aura sa propre estimation de la résistance au DTG chez les adultes ou chez les enfants et les adolescents ayant une non-suppression confirmée de leur charge virale. Les échantillons restants éligibles sont collectés consécutivement.

La collecte consécutive des échantillons restants se poursuit jusqu'à l'obtention du nombre ciblé de 139 échantillons éligibles ou jusqu'à l'achèvement de la fenêtre d'enrôlement de trois mois, selon la survenue de la première des éventualités (cf. sous-section 2.6). Comme l'enquête porte sur la résistance au DTG et les médicaments antirétroviraux administrés dans le même temps, on donne en général la priorité au génotypage et à l'analyse des régions du VIH-1 concernant l'intégrase et la transcriptase inverse (cf. sous-section 2.8).

This survey differs from standard WHO HIV drug resistance surveillance methods. This new DTG-focused approach is simple in its design and sample size determination, with straightforward strategies to identify and sample eligible specimens and simple-to-conduct analysis. This sentinel survey method is intended for easy and frequent (such as annual) implementation to gain insight into the prevalence of DTG resistance in populations receiving DTG for treating HIV infection – an emerging global concern for which there is currently little information to guide countries and global stakeholders. This survey should be implemented complementary to the standard methods for estimating nationally representative levels of acquired HIV drug resistance (8,9).

Les points qui suivent sont importants pour mettre en œuvre cette méthode d'enquête.

- Conformément aux lignes directrices de l'OMS, les pays doivent mesurer en routine la charge virale pour confirmer sa non-suppression chez les personnes sous TAR incluant le DTG après une première analyse montrant un niveau détectable et après une période de conseils pour une observance renforcée (1,10). S'il n'y a pas de test systématique pour confirmer la non-suppression de la charge virale dans un pays, celui-ci doit consulter l'OMS pour connaître les options préférables afin d'estimer la prévalence de la résistance au DTG dans les populations sous TAR incluant ce médicament.
- Contrairement aux enquêtes représentatives nationales de l'OMS sur la pharmacorésistance acquise du VIH, cette méthode par sites sentinelles peut être mise en œuvre, quelle que soit la couverture des tests de confirmation de la charge virale dans un pays ; néanmoins, les niveaux de couverture de ces tests – au plan national et dans les laboratoires sentinelles retenus – doivent être notifiés en même temps que les résultats de la pharmacorésistance pour savoir s'ils peuvent être généralisés. De plus, comme la présente note de synthèse ne stipule pas de seuil prédéfini pour les tests de confirmation dans un laboratoire donné en dessous duquel la méthode d'enquête ne peut pas être appliquée, le programme national de TAR et le groupe de travail national mettant en œuvre l'enquête doivent avoir suffisamment confiance dans les informations disponibles pour être prêts à accepter les résultats de l'enquête en vue de la prise de décision au niveau du programme de TAR et/ou de la santé publique.
- Des formulaires de demande auprès des laboratoires mesurant la charge virale ou des systèmes automatisés de données des laboratoires doivent permettre d'identifier les échantillons restants éligibles (cf. sous-section 2.4).
- Pour garantir l'obtention de résultats en temps utile, la durée préconisée de l'enquête est de trois mois ; la sélection s'interrompt plus rapidement si la cible des 139 échantillons restants éligibles est atteinte avant la fin des trois mois.
- L'anonymisation requise des informations de l'enquête au niveau des participants est minimum (sous-section 3.1). Il est fortement recommandé que ces informations soient collectées à partir des formulaires de demande des laboratoires d'analyse de la charge virale au moment de la collecte des échantillons, mais elles peuvent également être obtenues en interrogeant les systèmes électroniques d'information de l'établissement si les conditions le permettent.
- Des informations sans identification des patients sont enregistrées pour l'analyse. Néanmoins, un lien entre un numéro d'identification unique pour l'enquête, attribué par le laboratoire, et le numéro du patient pour le TAR (inscrit sur le formulaire de demande de la charge virale ou dans le système électronique d'information du laboratoire) doit être conservé dans les sites sentinelles pour faciliter

l'assurance de la qualité des données et le retour des résultats du génotypage de la pharmacorésistance.

- D'autres informations démographiques minimales peuvent être collectées, mais ne serviront qu'à des fins d'analyse descriptive.

## 2.2 Résultats de l'enquête

Le principal résultat de cette enquête est la prévalence annuelle de la résistance prévue au DTG chez les adultes ou chez les enfants et les adolescents ayant une non-suppression confirmée de la charge virale, alors qu'ils suivent un schéma thérapeutique incluant le DTG. L'analyse secondaire inclut la prévalence de la résistance prévue aux médicaments antirétroviraux administrés conjointement et aux autres.

## 2.3 Sites sentinelles

Les laboratoires analysant la charge virale font fonction de sites sentinelles. Les pays peuvent choisir d'implanter l'enquête dans un ou plusieurs de ces établissements. Quand ils sélectionnent les sites sentinelles, les pays doivent évaluer s'il y a en place des infrastructures suffisantes et des modes opératoires normalisés adaptés pour collecter, manipuler, transporter et conserver les échantillons (11). Pour servir de sites sentinelles, les laboratoires doivent avoir des capacités suffisantes de conservation des échantillons restants éligibles contenant une certaine charge virale à  $-20\text{ °C}$  ou à  $-80\text{ °C}$ . Si les tests de confirmation de la non-suppression virale sont limités dans un pays, on donnera la priorité aux laboratoires effectuant le plus de tests de confirmation en vue de les inclure en tant que sites sentinelles.

Les pays doivent évaluer la capacité d'un laboratoire pour mettre en opération les critères d'inclusion des échantillons restants contenant une certaine charge virale, définis à la sous-section 2.4.1 et la disponibilité ou la capacité d'un laboratoire pour produire les variables requises, définies à

la sous-section 3.1.1. Bien que la présente note de synthèse ne stipule pas de seuil prédéfini de tests de confirmation de la charge virale dans un laboratoire donné, en dessous duquel la méthode d'enquête ne peut pas être appliquée, le programme national des TAR et le groupe de travail national chargé de mettre en œuvre cette enquête doivent avoir suffisamment confiance dans les informations disponibles pour être prêts à accepter le résultat de l'enquête en vue de la prise de décision par le programme des TAR et/ou la santé publique.

## 2.4 Critères d'éligibilité pour les échantillons restants

Les échantillons restants éligibles pour l'enquête doivent répondre aux critères d'inclusion et pas aux critères d'exclusion. La Fig. 1 aide à l'identification des échantillons restants éligibles.

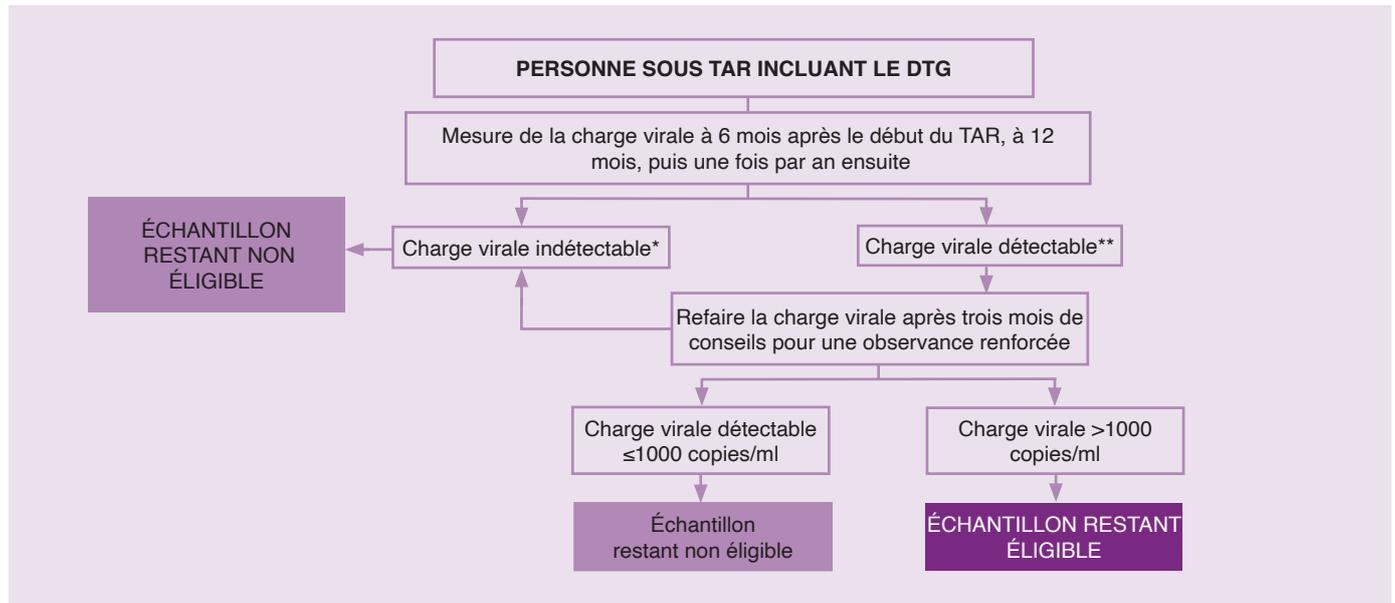
### 2.4.1 Critères d'inclusion

- L'échantillon restant provient d'une personne sous TAR incluant le DTG.
- L'échantillon restant provient d'une personne qui a déjà eu une charge virale détectable et qui a reçu pendant trois mois des conseils pour une observance renforcée (il s'agit d'un test de confirmation).
- Le résultat du test de la charge virale dans l'échantillon restant est élevé (ARN du VIH  $>1000$  copies/mL), ce qui classe par conséquent la personne dans le groupe ayant une non-suppression confirmée de la charge virale.

### 2.4.2 Critères d'exclusion

- L'échantillon restant contenant une certaine charge virale donne un résultat non concluant.
- L'échantillon restant est un « premier » test de la charge virale, qui n'a pas été obtenu pour confirmer la non-suppression.

**Fig 1. Diagramme de sélection des échantillons éligibles pour les enquêtes par sites sentinelles sur la résistance acquise du VIH au DTG parmi les personnes sous TAR incluant ce médicament.**



## 2.5 Nombre d'échantillons à collecter pour l'enquête

### 2.5.1 Paramètres pour établir le nombre d'échantillons à collecter

Le nombre requis (avant de prendre en compte les échecs du génotypage) est déterminé en ayant le but de rapporter un intervalle de confiance de 95 % avec une largeur limitée à  $\pm 10$  %. Comme la prévalence de la résistance au DTG est incertaine, la prévalence anticipée est fixée à 50 %, le point de variabilité maximale, qui correspond à la collecte du plus grand nombre requis d'échantillons. Avec ces hypothèses, on obtient un nombre recommandé de 97 (Annexe 1).

Dans presque tous les cas, une collecte de 97 échantillons restants est suffisante pour limiter l'intervalle de confiance de 95 % à  $\pm 10$  % et, dans la plupart des cas, les largeurs de l'intervalle de confiance seront encore plus étroites.

- Il est rare que la prévalence observée soit égale à 50 %, le point de variabilité maximale. Toute prévalence différente de 50 % entraînera des intervalles de confiance plus précis. Par exemple, à une prévalence de 10 %, la largeur de l'intervalle de confiance qui en résulte est d'environ  $\pm 6$  %.
- On utilise le facteur de correction en population finie pour l'analyse (Annexe 1), ce qui restreint la largeur de l'intervalle de confiance à moins de  $\pm 10$  %. Toutefois, pour simplifier les calculs du nombre d'échantillons à collecter et les détails spécifiques au laboratoire sentinelle nécessaires pour calculer le nombre voulu, le facteur de correction en population finie n'a pas été retenu dans la conception de l'étude.

Si les laboratoires sentinelles mesurant la charge virale ne peuvent pas collecter le nombre voulu d'échantillons, tous les prélèvements éligibles sont inclus. Comme l'enquête a une

fenêtre de trois mois, le nombre des échantillons restants éligibles est estimé à un quart de celui de la population éligible pour une période donnée de 12 mois, soit une année. On utilise cette population éligible annuelle pour déterminer la population finie dans l'analyse (cf. Annexe 1, section A1.3.2). Avec une prévalence de la résistance au DTG de 50 % et en intégrant le facteur de correction en population finie, l'intervalle de confiance dans l'analyse est limité à  $\pm 10$  % si l'on collecte 74 échantillons éligibles ou plus. Avec une prévalence plus plausible de 10 % de la résistance au DTG, l'intervalle de confiance dans l'analyse est limité à  $\pm 10$  % si l'on collecte 27 échantillons éligibles ou plus pour l'enquête.

### 2.5.2 Gonflement du nombre d'échantillons à collecter pour prendre en compte les erreurs de génotypage

Comme tous les échantillons restants contenant une certaine charge virale n'auront pas été génotypés avec succès, le nombre à collecter est gonflé pour tenir compte des erreurs de génotypage. L'OMS préconise d'utiliser un taux anticipé de 30 % d'erreurs de génotypage pour ce calcul. Ce taux est recommandé pour les prélèvements de plasma et les gouttes de sang séché. Il en résulte une collecte recommandée de 139 échantillons par laboratoire sentinelle.

### 2.5.3 Attribution des échantillons dans les sites sentinelles

Chaque pays doit inclure au moins un laboratoire d'analyse de la charge virale comme site sentinelle. Plusieurs laboratoires peuvent participer. Si on inclut de multiples laboratoires, chacun d'entre eux fait fonction de site sentinelle, avec une collecte ciblée recommandée de 139 échantillons. Il n'y a donc pas de variables de stratification et le nombre recommandé de 139 n'est pas réparti entre de multiples établissements.

\* Charge virale indétectable : Elle est en dessous de la limite inférieure de détection de l'essai utilisé dans le pays. Dans la plupart des pays, cette limite inférieure est de 50 copies/ml.

\*\* Charge virale détectable : Elle est au-dessus de la limite inférieure de détection de l'essai utilisé dans le pays. Dans la plupart des pays, cette limite inférieure est de 50 copies/ml.

## 2.6 Procédures d'échantillonnage

Les échantillons éligibles dans un laboratoire sentinelle sont recueillis au moyen d'une collecte consécutive, en s'arrêtant quand le nombre voulu de 139 est atteint. Les laboratoires sentinelles doivent consigner la date de début et la date de fin de l'échantillonnage pour estimer la taille totale de la population éligible pendant la fenêtre de trois mois de l'enquête. Ces informations sont requises pour utiliser le facteur de correction en population finie (Annexe 1). Par exemple, si tous les échantillons éligibles ont été collectés dans les 20 premiers jours (de la période de 90 jours), l'estimation de la taille totale de la population éligible au cours de la fenêtre de l'enquête est de 626 (139 fois 90/20) et, pour l'année, la population éligible est estimée à 2504 (626 fois 4).

Pour maximiser la faisabilité de la mise en œuvre, l'OMS ne recommande pas d'étendre la durée de l'enquête au-delà de trois mois. Si un laboratoire sentinelle n'a pas obtenu le nombre voulu de 139 échantillons à la fin de la fenêtre recommandée de trois mois pour l'enquête, tous les échantillons éligibles collectés pendant cette période sont inclus pour l'analyse de la pharmacorésistance.

## 2.7 Enquête sur la résistance acquise du VIH au DTG chez les enfants et les adolescents

Les enquêtes sur la résistance acquise du VIH au DTG chez les enfants et les adolescents doivent être faites séparément de celles sur les adultes, en suivant les mêmes procédures pour la conception, l'identification des échantillons, l'échantillonnage et l'analyse. Donc, bien que les enquêtes sur les adultes et celles sur les enfants et les adolescents aient chacune une collecte distincte des échantillons restants, les enquêtes dans chaque population doivent être mises en œuvre simultanément.

## 2.8 Procédures de laboratoire

La qualité et la quantité des échantillons envoyés par les dispensaires aux laboratoires retenus pour l'analyse de la charge virale doivent être suffisantes pour permettre à la fois de mesurer la charge virale et de rechercher la pharmacorésistance, en cas d'identification d'un échantillon restant éligible.

On peut utiliser les gouttes de sang séché et le plasma comme types d'échantillons pour cette enquête. Les gouttes de sang séché sont un type fiable d'échantillons pour l'analyse de la pharmacorésistance du VIH. (12). Les deux types d'échantillons doivent être collectés et manipulés conformément au Cadre opérationnel de l'OMS de 2020, le « WHO HIVResNet HIV drug resistance laboratory operational framework » (11).

Les échantillons restants provenant de personnes identifiées comme ayant une non-suppression virale confirmée (charge virale >1000 copies/mL à un second test ou test de confirmation) sont génotypés. Le génotypage de la pharmacorésistance doit couvrir les régions du gène pol du VIH-1 codant pour l'intégrase, la transcriptase inverse et la protéase. L'OMS recommande

de réaliser les analyses de la pharmacorésistance dans des laboratoires désignés par elle. Ceux-ci sont membres du Réseau de laboratoires du HIVResNet de l'OMS, sont soumis à des procédures rigoureuses d'assurance de la qualité et participent à des tests de vérification des compétences (11). Le recours aux laboratoires désignés par l'OMS garantit des résultats de grande qualité pour la surveillance de la santé publique et la prise de décision par les programmes. Si un pays ne dispose pas de laboratoires désignés par l'OMS pour l'analyse des résistances du VIH, il lui est conseillé d'envoyer les échantillons à un laboratoire régional ou spécialisé, désigné par l'OMS. On trouvera une liste de ces établissements sur le site de l'OMS consacré à la résistance du VIH (<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/laboratory-network>). Il est vivement conseillé aux pays prévoyant de faire des enquêtes sur la pharmacorésistance du VIH de collaborer avec un laboratoire désigné par l'OMS au stade de la planification pour garantir l'optimisation de la collecte, du traitement, de la manipulation, de la conservation et de l'expédition des échantillons, afin d'obtenir des résultats de grande qualité aux tests de résistance du VIH.

## 2.9 Groupe d'échantillons observés

Tous les échantillons prélevés ne seront pas génotypés avec succès. Le groupe d'échantillons observés correspond au nombre d'échantillons prélevés, testés avec succès et pour lesquels les résultats de la résistance du VIH sont disponibles pour l'analyse. Tous ces échantillons sont inclus dans l'analyse.

Dans l'idéal, le nombre d'échantillons observés est aussi grand, sinon plus, que celui requis pour répondre aux contraintes ( $n = 97$ ). S'il est inférieur parce que le taux d'échec des génotypages dépasse 30 %, l'intervalle de confiance peut alors être plus large que ce qui est spécifié dans la conception de l'étude. Point important, l'analyse ci-dessous reste correcte du point de vue statistique, que le nombre d'échantillons observés soit supérieur ou inférieur au nombre requis.

## 2.10 Analyse des données

Lors de l'interprétation de la pharmacorésistance, les séquences classées comme ayant une résistance prévue de niveau faible, moyen ou élevé (selon la base de données de la pharmacorésistance du VIH de Stanford (13)) à un médicament antirétroviral donné, doivent être classées comme résistantes. La fréquence des mutations de la pharmacorésistance contribuant à la classification des résistances prévues aux médicaments antirétroviraux, telles que définies par la base de données de la pharmacorésistance du VIH de Stanford, est notifiée.

L'analyse statistique pour le résultat principal tient compte du fait que les échantillons proviennent de populations finies. L'Annexe 2 donne toutes les formules et le code Stata pour l'automatisation de ces analyses. Les estimations de la prévalence et les intervalles de confiance à 95 % correspondants sont calculés. Le code Stata donné en Annexe 2 permet également d'analyser les sous-groupes et de combiner les estimations concernant de multiples laboratoires sentinelles mesurant la charge virale dans un pays.

1. Pour garantir des résultats fiables et reproductibles sur une gamme d'essais de pharmacorésistance et de types d'échantillons, seuls les échantillons ayant une charge virale > 1000 copies/ml sont envoyés à l'amplification et au séquençage.

# 3. CONSIDÉRATIONS LIÉES À LA MISE EN ŒUVRE

## 3.1 Liste des variables à collecter

Dans cette section, nous allons donner la liste des informations à saisir pour garantir une analyse correcte aux fins de l'enquête.

### 3.1.1 Informations requises au niveau des échantillons

- Numéro TAR du participant (identification clinique)<sup>1</sup>
- Numéro d'identification du participant pour l'enquête (cf. Encadré 1 pour les conventions d'identification)
- TAR actuel – nom de chaque médicament antirétroviral actuellement prescrit
- Génotypage (succès, échec, pas tenté ou inconnu)
- Code de l'échantillon au laboratoire – numéro d'identification unique attribué à l'échantillon d'un participant par le laboratoire d'analyse de la pharmacorésistance du VIH, s'il diffère de l'identification du participant pour l'enquête (cette variable n'est pas obligatoire si le code de l'échantillon et le numéro d'identification du participant sont identiques)
- Génotypage de la pharmacorésistance du VIH (séquence au format de fichier FASTA)

### 3.1.2 Informations optionnelles au niveau du participant

- Date d'initiation du TAR incluant le DTG
- TAR précédents – nom de chaque médicament antirétroviral prescrit auparavant
- Sexe (féminin, masculin ou autre)
- Date de naissance (ou âge)

### 3.1.3 Informations requises au niveau du laboratoire sentinelle

- Nom du laboratoire
- Numéro d'identification du laboratoire
- Type d'enquête (c'est-à-dire, pharmacorésistance acquise du VIH par sites sentinelles, tel que défini dans l'Encadré 1)
- Proportion de la fenêtre réservée à l'enquête pendant laquelle les échantillons éligibles ont été collectés pour obtenir le nombre voulu. Par exemple, s'il a fallu 20 jours sur 90 pour obtenir le nombre voulu de 139, cette proportion est alors de  $20/90 = 0.222$ .

## Encadré 1: Attribution d'un numéro d'identification unique (NIU) du participant ou identification unique pour l'enquête

Le présent encadré résume la convention d'attribution des NIU aux participants recrutés dans cette enquête. Le NIU sert à identifier le patient et la séquence produite par l'essai de génotypage. Il se compose des cinq éléments suivants délimités par un tiret (« - »):

- code du pays : abréviation standard de trois lettres de l'Organisation internationale de normalisation;
- type d'enquête : pharmacorésistance acquise du VIH par site sentinelle (sentinel acquired HIV drug resistance : SADR);
- année de début de l'enquête;
- abréviation du site (code de trois lettres unique dans le pays ; par défaut, les trois premières lettres du nom du laboratoire, sauf si elles ne sont pas uniques);
- numéro unique à 4 chiffres du participant : c'est-à-dire un numéro unique attribué au participant sur ce site; et
- un « -a » en minuscule pour les adultes et un « -c » en minuscule pour les enfants et les adolescents.

Par exemple, si la « Clinique universitaire du VIH » (University HIV Clinic) est un site participant à une enquête nationale sur la pharmacorésistance acquise du VIH chez les adultes en Afrique du Sud en 2022, le NIU d'un participant prendra cette forme : ZAF-SADR-2022-UHC-0001-a. Le numéro d'identification unique est requis pour utiliser la base de données de l'OMS sur la pharmacorésistance du VIH, ce qui aide au nettoyage et à l'assurance de la qualité à la fois des données du participant rendu anonyme et des séquences du VIH, permettant ainsi l'analyse des données et l'obtention de résultats de qualité garantie.

1. Cet élément n'est pas utilisé dans l'analyse ; toutefois, un code associant le numéro d'identification du participant à l'enquête et le numéro TAR du participant (numéro d'identification clinique) doit être maintenu au niveau du laboratoire sentinelle dosant la charge virale, afin de faciliter l'assurance de la qualité et le retour des résultats dans les dossiers médicaux des patients, le cas échéant.

## 3.2 Répétition de l'enquête

Cette enquête est conçue pour permettre l'évaluation des tendances de la prévalence de la résistance au DTG dans les populations ayant une non-suppression confirmée de la charge virale, alors qu'elles sont sous TAR avec le DTG. Elle doit donc être répétée chaque année, ou au moins tous les deux ans, en complément des enquêtes nationales représentatives sur la pharmacorésistance acquise du VIH (8,9). Un exemple de budget est présenté à l'Annexe 3.

## 3.3 Extraction des données

Le même numéro d'identification unique décrit dans l'Encadré 1 est attribué aux données anonymisées au niveau du participant, aux échantillons restants utilisés pour tester la pharmacorésistance et à l'en-tête du fichier FASTA pour le génotype de la pharmacorésistance. Toutes les données au niveau du participant et du laboratoire doivent être entrées dans un outil de saisie des données sur tableur mis au point par l'OMS à cet effet (<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/hiv-drug-resistance-surveillance>).

## 3.4 Utilisation de la base de données de l'OMS sur la pharmacorésistance du VIH

Il est conseillé aux pays d'utiliser la base de données de l'OMS sur la pharmacorésistance du VIH pour nettoyer les informations anonymisées concernant les participants, assurer la qualité de ces données et de celles sur les séquences et produire des interprétations standardisées des résistances. Un modèle de chargement des données sur tableur, dans lequel les informations anonymisées des participants sont saisies pour l'assurance de qualité, peut être téléchargé à partir de la base de données de l'OMS sur la pharmacorésistance du VIH (<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/hiv-drug-resistance-surveillance>). Un modèle de chargement des données est également disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/hiv-drug-resistance-surveillance/surveillance-of-acquired-hiv-drug-resistance-in-populations-receiving-art>. Le laboratoire ayant analysé la pharmacorésistance du VIH ou le pays peut télécharger directement les informations sur les séquences dans la base de données, afin de procéder à l'assurance de la qualité et à la notation de la résistance génotypique.

L'utilisation de la base de données de l'OMS sur la pharmacorésistance du VIH pour le nettoyage des données, l'assurance de la qualité des séquences et l'interprétation de la pharmacorésistance ne constitue pas une notification des données à l'OMS aux fins d'une diffusion mondiale ou d'utilisation dans des analyses publiées. Les données chargées dans la base restent privées et peuvent être utilisées par l'OMS pour aider les pays à produire des rapports de qualité garantie et élaborer des programmes

de TAR ou des actions de santé publique spécifiques. Les informations saisies dans la base de données de l'OMS ne sont pas publiées par l'OMS dans les rapports mondiaux ni utilisées pour des analyses sans autorisation préalable explicite du pays.

Pour les besoins de la surveillance mondiale de la pharmacorésistance du VIH et pour orienter les programmes mondiaux et régionaux de TAR, de même que la planification des prises de décision, il est conseillé aux pays de transmettre à l'OMS un ensemble de données comportant 1) les informations anonymisées des participants à l'enquête, 2) les données des laboratoires sur la charge virale et 3) les séquences du VIH au format de fichier FASTA. Il est recommandé que les numéros d'identification des données suivent la convention de l'OMS telle que définie dans l'Encadré 1. Les données peuvent être transmises en utilisant la base de données de l'OMS sur la pharmacorésistance du VIH: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/hiv-drug-resistance-surveillance>. Les données des pays ne sont incluses dans les rapports ou les analyses publiés par l'OMS qu'avec les autorisations préalables appropriées obtenues par l'Organisation avant la diffusion mondiale.

Lorsque la résistance du VIH est notifiée pour un médicament antirétroviral spécifique, les séquences classées comme conférant une résistance prévisible de niveau faible, intermédiaire ou élevé (selon la base de données de Stanford sur le VIH) doivent être classées comme étant résistantes.

## 3.5 Schéma de mise en œuvre : guide pratique

Cette section donne des orientations pratiques sur la mise en œuvre. Pour cet exemple, un groupe de travail national sur la résistance du VIH se réunit le 1er janvier 2023 et planifie la mise en œuvre d'une enquête sur la résistance acquise du VIH basée sur la méthode des laboratoires sentinelles dosant la charge virale. Les fonds sont disponibles jusqu'en décembre 2023 et le groupe de travail suit les étapes décrites ci-dessous:

1. Le groupe de travail détermine si le budget disponible permet la mise en œuvre d'une enquête simultanée chez les enfants et les adolescents. Cela signifie la planification du génotypage de 139 échantillons restants provenant d'adultes ayant eu une non-suppression confirmée de leur charge virale et de 139 échantillons restants provenant d'enfants et d'adolescents dans le même cas. La mise en œuvre d'enquêtes simultanées est fortement recommandée et il convient de prévoir des fonds suffisants pour évaluer la résistance au DTG chez les enfants et les adolescents, de même que chez les adultes, au moment d'élaborer les budgets nationaux de surveillance de la pharmacorésistance.
2. Le groupe de travail décide si les fonds disponibles sont suffisants pour permettre de réaliser l'enquête sur un ou plusieurs sites sentinelles (un ou plusieurs laboratoires dosant la charge virale).

3. Le groupe de travail vérifie que les laboratoires sentinelles sélectionnés sont capables d'identifier les échantillons restants éligibles (cf. sous-section 2.4) et d'obtenir le minimum de variables requises pour l'enquête à partir des formulaires de demande de dosage de la charge virale ou à partir des bases de données électroniques. Si l'obtention du minimum d'informations n'est pas faisable ou s'il y a un manque de confiance dans les données disponibles, le pays doit contacter l'OMS pour des conseils et un appui.
4. La durée de l'enquête est de trois mois. Le groupe de travail choisit la date de départ de l'étude. Les échantillons arrivant aux laboratoires sentinelles retenus pour mesurer la charge virale à la date de départ de l'enquête ou après sont passés en revue pour établir leur éligibilité selon les critères définis à la sous-section 2.4.
5. Pour chaque laboratoire retenu, tous les échantillons éligibles sont inclus consécutivement jusqu'à ce que le nombre voulu de 139 soit atteint ou jusqu'à ce que les trois mois de la fenêtre d'enquête soient écoulés, selon la survenue de la première des éventualités. Si la cible de 139 échantillons est atteinte avant la fin de la fenêtre, le délai nécessaire pour collecter les échantillons (temps écoulé depuis le début de la collecte) doit être noté, car cette information est requise pour l'analyse.
6. Une fois obtenu le nombre d'échantillons restants requis et provenant de personnes ayant une non-suppression confirmée de la charge virale, tous les échantillons sont soumis au génotypage de la résistance du VIH. À des fins de qualité, l'OMS préconise de faire appel à des laboratoires désignés par elle pour l'analyse de la pharmacorésistance du VIH.
7. Le laboratoire d'analyse de la résistance du VIH effectue les essais et les informations anonymisées sur les participants sont saisies dans les matrices fournies par l'OMS (sous-section 3.4), destinées à être utilisées avec la base de données de l'OMS sur la pharmacorésistance du VIH.
8. Un coordonnateur national des données entre les informations anonymisées des participants et les génotypes de la résistance dans la base de données de l'OMS sur la pharmacorésistance du VIH. Les données et les séquences suivent une procédure d'assurance de la qualité dans la base de données. Celle-ci produit des interprétations de la résistance à l'aide du groupe de séquences de qualité assurée.
9. Les jeux de données nettoyées et de qualité assurée, y compris les interprétations standardisées de la pharmacorésistance, sont téléchargés à partir de la base de données et analysés par les pays avec Stata ou d'autres progiciels statistiques de qualité.
10. Le groupe de travail rédige un rapport national et des entretiens ont lieu au sein du programme national de TAR et entre celui-ci et l'OMS pour discuter des implications possibles des résultats de l'enquête pour les programmes et pour la santé publique dans le contexte des connaissances scientifiques les plus récentes.
11. Les rapports nationaux sont finalisés et les résultats sont diffusés.
12. Il est conseillé aux pays de transmettre les données à l'OMS pour leur diffusion mondiale et pour leur utilisation dans les prises de décision mondiales concernant les schémas thérapeutiques optimaux pour les TAR.

## 4. REFERENCES

1. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach, 2021 update. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342899>).
2. Inzaule SC, Hamers RL, Doherty M, Shafer RW, Bertagnolio S, Rinke de Wit TF. Curbing the rise of HIV drug resistance in low-income and middle-income countries: the role of dolutegravir-containing regimens. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e246–52.
3. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med.* 2019;381:803–15.
4. Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, Boyer S et al. Dolutegravir-based or low-dose efavirenz-based regimen for the treatment of HIV-1. *N Engl J Med.* 2019;381:816–26.
5. Lübke N, Jensen B, Hüttig F, Feldt T, Walker A, Thielen A et al. Failure of dolutegravir first-line ART with selection of virus carrying R263K and G118R. *N Engl J Med.* 2019;381:887–9.
6. Rhee SY, Grant PM, Tzou PL, Barrow G, Harrigan PR, Ioannidis JPA et al. A systematic review of the genetic mechanisms of dolutegravir resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:3135–49.
7. van Oosterhout JJ, Chipungu C, Nkhoma L, Kanise H, Hosseinipour MC, Sagnio JB et al. Dolutegravir resistance in Malawi's national HIV treatment program. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9:ofac148.
8. Laboratory-based survey of acquired HIV drug resistance using remnant viral load specimens. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342053>, consulté le 5 septembre 2022).
9. Clinic-based survey of acquired HIV drug resistance. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/345296>, consulté le 5 septembre 2022).
10. The role of HIV viral suppression in reducing transmission and improving individual health: policy brief. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/360860>, consulté le 5 septembre 2022).
11. WHO HIVResNet HIV drug resistance laboratory operational framework, second edition. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336169>).
12. Bertagnolio S, Parkin NT, Jordan M, Brooks J, Garcia-Lerma JG. Dried blood spots for HIV-1 drug resistance and viral load testing: a review of current knowledge and WHO efforts for global HIV drug resistance surveillance. *AIDS Rev.* 2010;12:195–208.
13. Liu TF, Shafer RW. Web resources for HIV type 1 genotypic-resistance test interpretation. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1608–18.

# ANNEXE 1. MÉTHODES STATISTIQUES

Dans la présente annexe, on trouvera les informations sur les statistiques pour l'enquête sur la résistance spécifique du VIH au DTG.

## A1.1 Calcul de la taille du groupe d'échantillons requis

Pour des groupes d'échantillons de taille modérée et des estimations de la prévalence éloignées des limites (se détachant de 0 % ou de 100 %), la méthode de calcul d'un intervalle de confiance pour les enquêtes sur un groupe individuel d'échantillons se base sur une distribution  $Z$ . La formule pour calculer la taille du groupe d'échantillons requis s'obtient en inversant l'intervalle de confiance de Wald à 95 % avec une distribution  $Z$  :

$$n = \frac{z_{0.975}^2 * p^{HIVDR} * (1 - p^{HIVDR})}{L^2},$$

où  $n$  est la taille du groupe d'échantillons requis ;  $p^{HIVDR}$  est la prévalence anticipée de la résistance spécifique du VIH au DTG ;  $L$  est la précision absolue souhaitée ; et  $z_{0.975}$  est le 97,5<sup>ème</sup> quantile de la distribution  $z$ .

Pour cette enquête, en l'absence de faits plus concluants et larges sur la prévalence de la résistance au DTG,  $p^{HIVDR}$  est fixé à 50%. C'est le point de variabilité maximale qui donnera le nombre d'échantillons requis le plus grand pour cette estimation. La largeur ciblée de l'intervalle de confiance est de  $\pm 10\%$ , ce qui donne un nombre requis d'échantillons de  $n = 97$ .

## A1.2 Gonflement de la taille du groupe d'échantillons pour couvrir les échecs du génotypage

La taille du groupe d'échantillons requis doit être gonflée pour prendre en compte les taux d'échec au génotypage. Comme tous les échantillons ne donneront pas nécessairement un résultat de pharmacorésistance du VIH contribuant à l'analyse, l'OMS recommande d'intégrer un taux anticipé d'échec des génotypages de 30% dans les calculs du nombre requis. Elle préconise ce taux d'échec de 30% à la fois pour les échantillons de type plasma et de type goutte de sang séché. Le nombre ciblé d'échantillons à collecter sera donc de 139 ( $=97/(1-0.3)$ ).

## A1.3 Statistiques

Dans la présente sous-section, nous allons décrire les informations statistiques pour les résultats primaires. Le code Stata est fourni pour automatiser l'analyse (Annexe 2).

### A1.3.1 Notation

La notation qui suit est utilisée dans l'ensemble de la sous-section.

$l$  = indice pour les individus

$N$  = nombre total estimé d'échantillons éligibles en un an

$n^{sampled}$  = nombre d'échantillons prélevés

$p_s$  = proportion de jours dans la fenêtre de l'enquête nécessaires pour atteindre le nombre d'échantillons voulu

$N_s$  = nombre total d'échantillons éligibles pendant la durée de trois mois de l'enquête, qui est soit : a)  $139p_s$ , si la fenêtre de trois mois se termine avant d'avoir atteint le nombre voulu de 139 ; ou b) estimé comme étant  $139/p_s$  si le nombre ciblé est atteint avant la fin de la fenêtre des trois mois.

$m^{geno}$  = nombre d'échantillons prélevés pour lequel le génotypage a réussi

$Y_l$  = résultat binaire de la pharmacorésistance du VIH pour le  $l$

$\hat{p}^{HIVDR}$  = prévalence estimée de la résistance spécifique du VIH au DTG dans les échantillons éligibles

### A1.3.2 Analyse

Le résultat principal de l'enquête est la prévalence de la résistance au DTG chez les personnes ayant une non-suppression confirmée du virus pendant qu'elles étaient sous traitement incluant le DTG.

#### Prévalence

On peut obtenir une estimation de la prévalence de la résistance au DTG dans tous les échantillons éligibles comme suit: le numérateur est le nombre d'échantillons testés qui sont résistants au DTG et le dénominateur est le nombre total d'échantillons pour lesquels le génotypage a réussi.

$Y_l$  indique la variable binaire pour la résistance au DTG, égale à 1 si l'échantillon  $l$  est résistant au DTG et égale à 0 dans l'autre cas;  $m^{geno}$  indique le nombre total d'échantillons prélevés pour lesquels le génotypage a réussi. La prévalence estimée de la résistance au DTG parmi l'ensemble des échantillons éligibles est donnée par:

$$\hat{p}^{HIVDR} = \frac{\sum_{l=1}^{m^{geno}} Y_l}{m^{geno}}$$

#### Variance

Pour la formule de variance afin d'appliquer le facteur de correction en population finie, il faut estimer le nombre total d'échantillons éligibles formant la population finie ( $N$ ). Pour intégrer un facteur de correction en population finie et prendre en compte l'incertitude dans l'extrapolation de l'inférence à la période annuelle, on fixe que la population finie est le nombre estimatif annuel d'échantillons éligibles, plutôt que le nombre estimatif pendant la durée de trois mois de l'enquête. Pour chaque laboratoire, si la fenêtre de trois mois de l'enquête se termine avant d'avoir obtenu le nombre ciblé de 139 échantillons, le nombre total d'échantillons éligibles pendant la période de trois mois ( $N_s$ ) est alors connu et égal au nombre d'échantillons prélevés :  $N_s = n^{sampled} < 139$  et on estime la population en le multipliant par quatre :  $N = N_s * 4$ . Si l'échantillonnage se termine plus tôt du fait que le nombre de 139 a été atteint avant la fin de la fenêtre de l'enquête,  $N_s$  est alors inconnu et estimé à l'aide de la proportion des jours de la fenêtre nécessaires pour atteindre le nombre requis d'échantillons ( $p_s$ ) :  $(p_s) : N_s = n^{sampled} * 1/p_s = 139/p_s$ . La population annuelle est de nouveau estimée en multipliant le résultat par quatre :  $N = N_s * 4$ .

La variance qui en résulte, par approximation normale, est:

$$\widehat{\text{var}}(\hat{p}^{HIVDR}) = \left(1 - \frac{m^{geno}}{N}\right) \left(\frac{\hat{p}^{HIVDR} * (1 - \hat{p}^{HIVDR})}{m^{geno} - 1}\right)$$

Un intervalle de confiance à 95 % est calculé à l'aide d'une formule standard de Wald ou d'une formule de Wald transformée à l'échelle logit (par défaut dans Stata). Si le nombre d'échantillons éligibles est très petit ou si la prévalence de la résistance au DTG ( $\hat{p}^{HIVDR}$ ) est très réduite, de sorte que  $m^{geno} * \hat{p}^{HIVDR} < 5$ , il faut alors utiliser des méthodes exactes pour l'intervalle de confiance. En cas d'événements rares, veuillez consulter un statisticien de l'OMS pour une analyse appropriée.

## ANNEXE 2. CODE STATA

Des instructions faciles à appliquer sont données ci-après pour l'analyse des données dans Stata. Pour utiliser le code, il faut que les données suivent le format décrit dans les sous-sections 3.3 et 3.4, avec des informations au niveau des participants et des laboratoires respectant la configuration du modèle de saisie des données sur Excel ; les séquences de la résistance du VIH doivent être au format de fichier FASTA. Le numéro unique d'identification pour l'enquête doit suivre la convention de l'OMS et être attribué aux données au niveau des participants, à l'échantillon restant contenant une certaine charge virale utilisé pour l'analyse de la résistance et dans l'en-tête du fichier FASTA pour le génotype de la résistance.

Dans Stata, les estimations et les déductions peuvent être mises en place en utilisant le package svy. L'estimation utilisée de la variance par défaut est la linéarisation (sur la base d'une approximation linéaire d'une série de Taylor de premier ordre), qui simplifie la formule de la variance stratifiée pour les proportions. Tous les calculs de variance incluent des facteurs de correction en population finie. D'autres progiciels de statistiques peuvent être utilisés pour analyser les données, dans la mesure où ils ajustent comme il convient les poids et la stratification de l'enquête (si nécessaire). On s'attend à ce que tous les progiciels de statistiques donnent des estimations ponctuelles identiques ; en revanche, tous ne donneront pas les mêmes estimations de l'erreur type et les mêmes intervalles de confiance. Les progiciels de statistiques qui ne permettent pas aux utilisateurs de préciser le facteur de correction en population finie à chaque stade de l'échantillonnage surestimeront l'erreur type, en particulier dans les pays ayant de petites populations éligibles.

Les sections A2.1–A2.6 ci-après donnent le code Stata pour traiter et associer les ensembles de données des participants et des laboratoires et les sous-sections A2.7–A2.10 donnent le code pour analyser les résultats de l'enquête. L'ensemble du code présenté se trouve dans un fichier « Do-file » de Stata qui peut être téléchargé (<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/hiv-drug-resistance-surveillance/surveillance-of-acquired-hiv-drug-resistance-in-populations-receiving-art>) et peut exécuter toutes les instructions de pré-traitement et d'analyse.

### A2.1 Importation des données des participants et des laboratoires dans Stata

Commencez par importer les données des participants et des laboratoires à partir de l'outil de saisie des données dans Excel à la sous-section 3.3. Le fichier Excel doit être enregistré sous le nom « patient\_data\_sentinel.xlsx ».

1. Pour commencer, créez un fichier « do-file » pour pouvoir sauvegarder puis exécuter les commandes. Cliquez sur l'icône du bloc-notes correspondant à « NEW DO-FILE EDITOR » dans le coin en haut à gauche de la fenêtre de visualisation de Stata, puis enregistrer le fichier « do-file » créé.
2. Effacez tous les résultats précédents et mettez le répertoire de travail sur celui contenant les fichiers de données. Par exemple, si le répertoire est C:/DOCUMENTS, exécutez le code suivant:

```
clear
cd "C:/Documents"
```

3. Importez chaque feuille du fichier Excel d'outil de saisie des données en prenant comme en-têtes les premières lignes, en mettant en majuscules les noms des en-têtes, puis en enregistrant chaque feuille sous son propre fichier .dta en lettres majuscules. Avec le nom de fichier Excel « patient\_data\_sentinel.xlsx », exécutez :

```
import excel using "patient_data_sentinel.xlsx", describe

forvalues sheet=1/'=r(N_worksheet)' {
    local sheetname = r(worksheet_`sheet')
    import excel using patient_data_sentinel, sheet("`sheetname'") firstrow case(upper)
    local sheetname = upper(subinstr("`sheetname'", " ", "_", .))
    save "`sheetname'", replace
    clear
}
```

Le fichier Excel doit contenir cinq feuilles intitulées : 1) Survey information (informations sur l'enquête, 2) Configuration, 3) VL lab information (informations sur le laboratoire d'analyse de la charge virale, (4) Survey participants (participants à l'enquête) et 5) Participant treatments (traitements des participants).

## A2.2 Importation des données sur la résistance du VIH dans Stata

1. Importez les données sur la résistance du VIH à partir de l'outil de saisie décrit dans la sous-section 3.4. Le nom du fichier doit être « FASTA\_sentinel.xlsx ». Enregistrez comme en-têtes les premières lignes et mettez-les tous en lettres majuscules.

```
import excel using "FASTA_sentinel.xlsx", sheet("ResistanceSummary") firstrow case(upper)
```

Le fichier de données sur la résistance doit être un fichier Excel comportant une feuille intitulée « ResistanceSummary ».  
"ResistanceSummary".

2. Renommez SEQUENCENAME comme PARTICIPANTID. Enlevez toutes les cellules sans ID objet. Enlevez toutes les variables inutiles. Remplacez les NA par manquant (« missing »).

```
rename SEQUENCENAME PARTICIPANTID
drop if missing(PARTICIPANTID)
drop *SCORE ALGORITHM* STRAIN GENES PI* NRTI* NNRTI* INSTI*
destring, ignore("NA") replace
```

3. Pour chacune des variables au niveau de la résistance, reclassez-les comme indicateurs binaires de résistance, les niveaux 1–2 correspondant à la sensibilité (pas de résistance du VIH) et les niveaux 3–5 correspondant à la résistance du VIH. Renommez les variables sur le type de résistance.

```
ds *LEVEL
local plist = r(varlist)
foreach i of local plist {
    replace `i' = 0 if `i' < 3 & !missing(`i')
    replace `i' = 1 if `i' >= 3 & !missing(`i')
}
rename *LEVEL *_RES
```

4. Produire la variable pour la résistance spécifique au DTG.

```
gen DTG_ADR = DTG_RES
```

5. Enregistrez les données modifiées de la résistance au VIH dans un fichier .dta. Dans cet exemple, nous enregistrons les données sous le fichier « RESISTANCE\_SUMMARY.dta ».

```
save RESISTANCE_SUMMARY, replace
```

## A2.3 Préparation des données des laboratoires mesurant la charge virale

1. Enlevez le jeu de données précédent, puis chargez les données sur le laboratoire mesurant la charge virale, conservées sous le nom « VL\_LAB\_INFORMATION.dta » et renommez les variables pour le nom du laboratoire, le code du laboratoire et la proportion de la fenêtre de l'enquête nécessaire pour obtenir le nombre voulu d'échantillons à collecter.

```
clear
use VL_LAB_INFORMATION.dta
rename NAME* LABNAME
rename SITECODE* LABCODE
rename PROP* PROPWINDOW
```

2. Excluez les observations n'ayant pas de code de laboratoire.

```
drop if missing(LABCODE)
```

3. Enregistrez les données modifiées dans un fichier .dta. Dans notre exemple, nous enregistrons les données sous « VL\_LAB\_INFORMATION.dta ».

```
save VL_LAB_INFORMATION, replace
```

## A2.4 Préparation des données des participants sous TAR

1. Enlevez le jeu de données précédent, puis chargez les données sur le schéma thérapeutique conservées sous « PARTICIPANT\_TREATMENTS.dta ».

```
clear
use PARTICIPANT_TREATMENTS.dta
```

2. Excluez les observations n'ayant pas d'ID objet ou correspondant à un TAR passé. Abandonnez les variables inutiles et renommez les types de médicaments antirétroviraux de façon à ce que tous les noms de variables commencent par une lettre.

```
drop if missing(PARTICIPANTID) | upper(CURRENTARTYN) == "N"
drop OTHERARVDRUG CURRENTARTYN
replace ARVDRUG = "ARV_" + ARVDRUG
```

3. Générez une variable indicatrice de TAR basé sur le DTG, égale à 1 si le patient reçoit un schéma thérapeutique incluant le DTG et 0 si le patient reçoit un schéma thérapeutique sans DTG.

```
gen TEMP_DTG = cond(inlist(ARVDRUG, "ARV_DTG", "ARV_TLD", "ARV_JUL"), 1, 0)
by PARTICIPANTID, sort: egen DTG = max(TEMP_DTG)
drop TEMP_DTG
```

4. Reformatez la variable ARVDRUG pour que chaque type de médicament antirétroviral soit créé sous forme de nouvelle variable binaire, avec 1 si le traitement de la personne inclut le médicament et 0 dans le cas contraire.

```
gen ON = 1
reshape wide ON, i(PARTICIPANTID) j(ARVDRUG) string
rename ON* *
```

5. Enregistrez les données modifiées dans un fichier .dta. Dans cet exemple, nous enregistrons les données sous « PARTICIPANT\_TREATMENTS.dta ».

```
save PARTICIPANT_TREATMENTS, replace
```

## A2.5 Préparation des données des participants pour d'autres variables

1. Enlevez le jeu de données précédent et chargez les données des participants conservées sous « SURVEY\_PARTICIPANTS.dta ». Abandonnez les observations où l'ID objet manque ou celles n'appartenant pas à des participants adultes.

```
clear
use SURVEY_PARTICIPANTS.dta
drop if missing(PARTICIPANTID) | substr(PARTICIPANTID, -1, .) != "a"
Si l'analyse est pour les enfants et les adolescents, abandonnez les observations qui ne les concernent pas. Remplacez la dernière ligne du code ci-dessus par la ligne suivante.
drop if missing(PARTICIPANTID) | substr(PARTICIPANTID, -1, .) != "c"
```

2. Renommez les variables du laboratoire mesurant la charge virale et d'autres pour la brièveté.

```
rename SITECODE* LABCODE
rename DATEOFINITIATION* DATEINIT
rename AGE* AGE
rename DATEOFBIRTH* DATEOFBIRTH
rename GENDER* GENDER
rename LABSPEC* LABSPECIMENCODE
```

3. Recodez les valeurs inconnues comme manquantes.

```
recode DATE* (9999 = .)
recode AGE (-9 = .)
```

4. Enregistrez les données modifiées dans un fichier .dta. Dans cet exemple, nous les enregistrons sous « SURVEY\_PARTICIPANTS.dta ».

```
save SURVEY_PARTICIPANTS.dta, replace
```

## A2.6 Fusion de tous les jeux de données

1. Utilisez une fusion « many-to-one » pour fusionner toutes les données du laboratoire mesurant la charge virale.

```
merge m:1 LABCODE using VL_LAB_INFORMATION, keep(match) nogenerate
```

2. Fusionnez dans les données sur le traitement par ID objet.

```
merge 1:1 PARTICIPANTID using PARTICIPANT_TREATMENTS, keep(match) nogenerate
```

3. Fusionnez dans les données sur la résistance du VIH par ID objet.

```
merge 1:1 PARTICIPANTID using RESISTANCE_SUMMARY, keep(match) nogenerate
```

4. Enregistrez les données combinées et réorganisez-les dans un fichier .dta. Dans cet exemple, nous enregistrons les données sous « ALL\_DATA.dta ».

```
save ALL_DATA.dta, replace
```

## A2.7 Création des populations finies et des autres variables nécessaires pour la conception de l'enquête

1. Enlevez le jeu de données précédent et chargez les données combinées.

```
clear
use ALL_DATA.dta
```

2. Générez la variable pour le total des échantillons éligibles formant la population finie pour chaque laboratoire, égal à  $\frac{n_{sampled}}{P_s} * 4$

```
bysort LABCODE: gen FINITE_POP = _N / PROPWINDOW * 4
```

3. Générez les poids d'échantillonnage, calculés comme les totaux de strates divisés par le nombre d'échantillons de cas par strate.

```
bysort LABCODE: gen WEIGHTS = FINITE_POP / _N
```

4. Stratifiez les données par laboratoire.

```
egen STRATA = group(LABCODE)
```

## A2.8 Analyse pour obtenir les estimations des résultats combinés pour plusieurs laboratoires ou sites sentinelles

1. Pour combiner les estimations pour plusieurs laboratoires, chacun d'eux sera traité comme une strate et les estimations seront combinées en partant du principe d'une conception d'enquête à une phase avec facteur de correction en population finie. S'il existe une ou plusieurs strates avec une seule unité échantillonnée, il est impossible d'estimer indépendamment les erreurs d'échantillonnage pour toutes les strates et Stata signalera une erreur standard manquante. On remédie à cette situation en fixant les erreurs standard pour les strates à une seule unité comme étant la moyenne des erreurs standard pour les autres strates, ce qui est représenté par le terme single unit (scaled) dans le code ci-dessous.

```
svyset [pweight = WEIGHTS], strata(STRATA) fpc(FINITE_POP) singleunit(scaled)
```

2. Obtenez les estimations et les intervalles de confiance pour la prévalence de la résistance au DTG chez les personnes sous traitement incluant le DTG et ayant une non-suppression confirmée de la charge virale. Dans le résultat, l'estimation ponctuelle, l'erreur standard et l'intervalle de confiance à 95 % se trouvent sur la ligne marquée « 1 ».

```
svy, subpop(if DTG==1): proportion DTG_ADR
```

Cette commande donne des intervalles de confiances exprimés sur l'échelle logit. Pour les intervalles de confiance de Wald, ajoutez simplement `citype(wald)` à la fin :

```
svy, subpop(if DTG==1): proportion DTG_ADR, citype(wald)
```

Si le nombre d'échantillons éligibles est très réduit ou si la prévalence de la résistance au DTG est très faible, on utilisera alors des méthodes exactes pour l'intervalle de confiance. Lorsque de rares cas surviennent, veuillez consulter un statisticien de l'OMS pour une analyse appropriée.

## A2.9 Analyse pour obtenir les estimations des résultats pour un seul laboratoire ou site sentinelle

1. Dégagez le sous-ensemble des données pour le laboratoire souhaité. Par exemple, si le code de l'établissement souhaité est « HOS », exécutez le code suivant.

```
keep if LABCODE == "HOS"
```

2. Associez à la conception de l'enquête à une phase le facteur de correction en population finie.

```
svyset [pweight = WEIGHTS], strata(STRATA) fpc(FINITE_POP) singleunit(scaled)
```

3. Obtenez l'estimation et l'intervalle de confiance pour la prévalence de la résistance au DTG chez les personnes sous traitement incluant le DTG et ayant eu la confirmation de la non-suppression de la charge virale.

```
svy, subpop(if DTG==1): proportion DTG_ADR
```

Cette commande donne des intervalles de confiance exprimés sur l'échelle logit. Pour les intervalles de confiance de Wald, ajoutez simplement `citype(wald)` à la fin:

```
svy, subpop(if DTG==1): proportion DTG_ADR, citype(wald)
```

Si le nombre d'échantillons éligibles est très réduit ou si la prévalence de la résistance au DTG est très faible, on utilisera alors des méthodes exactes pour l'intervalle de confiance. Lorsque de rares cas surviennent, veuillez consulter un statisticien de l'OMS pour une analyse appropriée.

4. Restaurez l'ensemble complet des données pour des analyses complémentaires.

```
clear
use ALL_DATA.dta
```

## A2.10 Analyses secondaires

Nous allons donner ci-dessous certains exemples d'analyses secondaires. Avant de les exécuter, assurez-vous d'avoir le design correct de l'enquête correspondant à l'analyse pour un seul laboratoire ou à l'analyse combinée pour de multiples établissements, comme nous l'avons décrit plus haut.

1. Accédez aux estimations de la prévalence et de la variance de la résistance au DTG chez les personnes sous traitement comportant le DTG et âgées de 40 ans ou plus.

```
svy, subpop(if DTG == 1 & AGE > 40): proportion DTG_ADR
```

2. Accédez aux estimations de la prévalence et de la variance de la résistance à l'éfavirenz (EFV) chez toutes les personnes. Les estimations de la prévalence et de la variance de la résistance à n'importe quel médicament antirétroviral spécifique peuvent être obtenues en remplaçant 'EFV\_RES' ci-dessous par le nom de la colonne correspondant à l'antirétroviral auquel on s'intéresse.

```
svy: proportion EFV_RES
```

# ANNEXE 3. CONSIDÉRATIONS BUDGÉTAIRES

On trouvera ci-dessous un exemple de budget pour les pays mettant en œuvre une enquête en suivant cette méthode par sites sentinelles. Dans cet exemple, le pays déploie une enquête chez les enfants et les adolescents et une chez les adultes. Dans chaque groupe, le nombre d'échantillons à obtenir est de 139 et le pays a choisi un laboratoire sentinelle d'analyse de la charge virale. On notera que si le pays avait choisi de mettre l'enquête en œuvre dans deux laboratoires sentinelles, le nombre voulu d'échantillons pour chaque établissement et chaque population resterait de 139, amenant le total d'échantillons à collecter pour le génotypage à 556 (278 pour le volet chez les enfants et les adolescents et 278 pour le volet chez les adultes). Tous les coûts indiqués dans le tableau sont estimés en dollars des États-Unis d'Amérique.

Exemple	Nombre de laboratoires sentinelles : 1	Nombre ciblé pour la collecte chez les adultes : 139	Nombre ciblé chez les enfants et les adolescents : 139		Coûts partagés de l'enquête	Volet chez les adultes	Volet chez les enfants et les adolescents
<b>Élaboration du protocole et formation</b>							
	Nombre d'agents par site	Coûts de transport	Indemnités journalières	Nombre de nuits	Total		
Formation du personnel sur site (1 journée)	2	200	150	2	1 000		
Production du protocole et des matériels de formation					2 000		
				<i>Sous-total</i>	3 000		
<b>Coordination de l'enquête</b>							
	Nombre d'agents	Coût par agent/mois	Nombre de mois		Total		
Coordination nationale	1	1000	3		3 000		
Gestion des données	1	800	4		3 200		
Coordonnateur de l'enquête au laboratoire	1	800	3		2 400		
				<i>Sous-total</i>	8 600		
<b>Laboratoire</b>							
				Coût unitaire	Total	Total	Total
Génotypage pour la transcriptase inverse et l'intégrase; main d'œuvre comprise				150 <sup>a</sup>		20 850	20 850
Expédition des échantillons à un laboratoire désigné par l'OMS (hors du pays)					5 000		
				<i>Sous-total</i>	5 000	20 850	20 850
<b>Appui technique</b>							
					Total		
Consultant pour l'élaboration du protocole, l'analyse des données et la rédaction du rapport (550 USD pour 10 jours et indemnités journalières de 200 USD pour 7 jours) ; vol international 3000 USD					9 900		
Consultant en statistique – aide à l'analyse statistique (550 USD par jour pour 7 jours)					3 850		
				<i>Sous-total</i>	13 750		
<b>Report production, printing and distribution</b>							
					Total		
Production du rapport et distribution					4 400		
Atelier pour débattre des implications politiques et des mesures requises (15 participants externes, 15 locaux)					10 000		
				<i>Sous-total</i>	14 000		
				<b>Total</b>		<b>86 050</b>	

a. Le coût de l'analyse de la résistance du VIH sera adapté sur la base du devis du laboratoire (de 50 USD à 350 USD par test).





**Pour plus d'informations, contactez:**

Organisation Mondiale de la Santé  
Département du VIH/SIDA  
20, avenue Appia  
1211 Genève 27  
Suisse

E-mail: [hiv-aids@who.int](mailto:hiv-aids@who.int)

[www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv)

