

Tuberculose : lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmacorésistance

Cinquième édition



Organisation
mondiale de la Santé

Tuberculose : lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmacorésistance

Cinquième édition



**Organisation
mondiale de la Santé**

Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS

Tuberculose : lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmacorésistance -
5e éd.

1. Antituberculeux – pharmacologie. 2. Tuberculose multirésistante –
épidémiologie. 3. Résistance aux substances. 4. Directives. I. Organisation
mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 254913 3

(Classification NLM : WF 360)

© **Organisation mondiale de la Santé 2015**

Tous droits réservés. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site Web de l'OMS (www.who.int) ou peuvent être achetées auprès des éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; courriel : bookorders@who.int. Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux éditions de l'OMS via le site Web de l'OMS à l'adresse http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé 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'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

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

Création Fiona Byrne

Imprimé en Espagne

WHO/HTM/TB/2015.13

Table des matières

Table des matières	iii
Remerciements	v
Abréviations	vi
Introduction	vii

Partie I Principes de la surveillance de la résistance aux antituberculeux **1**

1. Mécanismes de surveillance produisant des données représentatives d'une population géographiquement définie	3
1.1 Systèmes de surveillance en continu reposant sur des tests de pharmacosensibilité systématiques	4
1.2 Enquêtes périodiques pour estimer la charge de pharmacorésistance	5
1.3 Réseaux de surveillance sentinelles pour le suivi des tendances au cours du temps	6
2. Stratification standardisée des résultats en fonction des caractéristiques des malades	7
2.1 Classifications des antécédents de traitement des malades	7
2.2 Tranches d'âge, sexe, statut pour le VIH et autres facteurs biologiques et cliniques relatifs aux malades	8
3. Méthodes d'analyse en laboratoire de qualité garantie pour la détermination de la résistance aux médicaments de première et de deuxième intention	10
3.1 Méthodes de test de pharmacosensibilité recommandées par l'OMS	10
3.2 Sélection des antituberculeux devant faire l'objet d'un test de sensibilité	12
3.3 Assurance de la qualité pour les tests de pharmacosensibilité	13
4. Considérations éthiques	16

Partie II Réalisation d'enquêtes pour évaluer le pourcentage de résistance aux antituberculeux **19**

5. Planification des enquêtes	21
5.1 Constitution d'une équipe de coordination nationale	21
5.2 Définition des objectifs	21
5.3 Définition de l'algorithme de test diagnostique	22
5.4 Mise au point d'un protocole et d'un calendrier	23

5.5	Installations minimales requises dans une zone d'enquête	24
5.6	Échantillonnage des cas	25
5.7	Établissement d'un budget	33
5.8	Formation	34
5.9	Préparation des laboratoires	34
5.10	Étude pilote	35
6.	Logistique de l'enquête	36
6.1	Critères d'inclusion et d'exclusion	36
6.2	Recrutement des patients	37
6.3	Recueil, traitement et transport des expectorations	40
6.4	Méthodes d'analyse	41
6.5	Suivi et évaluation	43
7.	Gestion et analyse des données d'enquête	45
7.1	Gestion des données	45
7.2	Analyse des données	47
7.3	Interprétation des résultats	50

Partie III Surveillance sentinelle pour le suivi des tendances au cours du temps **53**

8.	Conception d'un réseau sentinelle	55
8.1	Définition des objectifs	55
8.2	Définition de l'algorithme de test diagnostique	55
8.3	Échantillonnage des cas	55
	Références	58

Annexes **60**

Annexe 1	– approches destinées aux pays ne disposant pas des moyens pour exercer une surveillance continue	60
Annexe 2	– liste de contrôle pour les protocoles d'enquête de pharmacorésistance	62
Annexe 3	– schéma de circulation des flux pour les patients recrutés	66
Annexe 4	– tableaux récapitulatifs des résultats	67
Annexe 5	– modèle de budget d'enquête	69
Annexe 6	– exemple de formulaire de renseignements cliniques	71
Annexe 7	– expédition sans risque de matières infectieuses	73

Remerciements

Cette édition actualisée a été rédigée par Anna Dean et Matteo Zignol.

L'élaboration de ce document a été guidée par le panel d'experts externes et de membres du personnel de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) suivant :

Experts externes : Daniela Cirillo (Institut scientifique San Raffaele, Milan, Italie), Frank Cobelens (Fondation contre la tuberculose KNCV, La Haye, Pays-Bas), Ted Cohen (Yale School of Public Health, New Haven, États-Unis d'Amérique), Charlotte Colvin (Agence des États-Unis pour le développement international (USAID), Washington D.C., États-Unis d'Amérique), Julia Ershova (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis d'Amérique), Aleksandr Golubkov (USAID, Washington D.C., États-Unis d'Amérique), Arax Hovhannesian (World Vision Armenia, Yérévan, Arménie), Maeve Lalor (Public Health England, London, Royaume-Uni), Fulvia Mecatti (Université de Milan-Bicocca, Milan, Italie), Patrick Moonan (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis d'Amérique), Amy Pietak (USAID, Washington D.C., États-Unis d'Amérique), Michael Selgelid (Australian National University, Canberra, Australie), Susan van den Hof (Fondation contre la tuberculose KNCV, La Haye, Pays-Bas), Marieke van der Werf (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, Stockholm, Suède), Armand Van Deun (Institut de médecine tropicale, Anvers, Belgique) et Norio Yamada (Institut de recherche sur la tuberculose, Tokyo, Japon).

Membres du personnel de l'OMS : Annabel Baddeley, Samiha Baghdadi, Andrei Dadu, Dennis Falzon, Katherine Floyd, Christopher Gilpin, Philippe Glaziou, Tauhidul Islam, Knut Lonnroth, Alberto Matteelli, Wilfred Nkhoma, Andreas Reis, Charalambos Sismanidis et Karin Weyer, sous la direction de Mario Raviglione.

Certaines parties de cette édition actualisée s'appuient sur une documentation préparée par Abigail Wright et Wayne van Gemert (OMS).

L'élaboration de ce document a bénéficié d'une contribution financière de l'USAID.

Abréviations

CPC	chlorure de cétylpyridinium
LNR	laboratoire national de référence
LPA	hybridation inverse sur bandelette
LSR	laboratoire supranational de référence
MAR	(donnée) manquante aléatoirement
nouveaux tests TAAN	nouveaux tests d'amplification de l'acide nucléique
PPS	probabilité proportionnelle à la taille
Projet mondial	Projet mondial de surveillance de la résistance aux médicaments antituberculeux
RLSR	Réseau des laboratoires supranationaux de référence
TDS	test de pharmacosensibilité (en anglais : drug susceptibility testing ou DST)
tuberculose MR	tuberculose multirésistante
tuberculose UR	tuberculose ultrarésistante
USAID	Agence des États-Unis pour le développement international

Introduction

Cette cinquième édition de *Tuberculose : lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmacorésistance* est une version actualisée des éditions antérieures publiées en 1994 (1), 1997 (2), 2003 (3) et 2009 (4). Ce document prend en compte les avancées récentes dans le diagnostic en laboratoire ainsi que les lignes directrices ultérieures de l'OMS, et notamment les documents *Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis* (5), *Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children* (6) et *Manuel de mise en œuvre du test Xpert MTB/RIF* (7).

Ces lignes directrices actualisées intègrent aussi l'expérience acquise en 20 ans d'exercice du Projet mondial de surveillance de la résistance aux médicaments antituberculeux (désigné ci-après par le Projet mondial), lancé par l'OMS et l'Union internationale de lutte contre la tuberculose et les maladies pulmonaires (l'Union). Ce Projet est le plus ancien et le plus vaste consacré à la surveillance de la résistance aux antimicrobiens dans le monde. Depuis son lancement en 1994, le Projet mondial a collecté et analysé des données auprès des systèmes de surveillance nationaux et à partir d'enquêtes auprès de patients sélectionnés par sondage dans 144 pays. Les données de la surveillance de la résistance aux médicaments ont été diffusées régulièrement dans un certain nombre de rapports (8-12). Depuis 2012, des données sont également publiées chaque année dans le Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. L'édition du Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde de 2014 (13) contient des données fournies par 144 États Membres de l'OMS, représentant 95 % de la population mondiale et du nombre de cas de tuberculose estimé.

Le Projet mondial a servi de plateforme commune pour l'évaluation nationale, régionale et mondiale de l'ampleur et des tendances de la résistance aux antituberculeux. Il a quantifié la charge mondiale de tuberculoses multirésistantes (tuberculoses MR)¹ et de tuberculoses ultrarésistantes (tuberculoses UR)². Plus important : il a aidé les pays à planifier le passage à l'échelle supérieure de la prise en charge des tuberculoses MR en fournissant des données essentielles sur le poids de la morbidité à l'échelle nationale et la répartition des schémas de résistance aux médicaments.

L'objectif des lignes directrices actuelles est d'aider les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (PNT) à élaborer des mécanismes de surveillance les plus solides possible, en partant d'enquêtes spécifiques périodiques dans les pays auprès de patients sélectionnés par sondage. L'objectif ultime sera de mettre en place des systèmes de surveillance en continu sur la base de tests de sensibilité aux médicaments systématiques (TDS). Si les mécanismes de surveillance peuvent

1 Tuberculose MR : *Mycobacterium tuberculosis* résistant à la rifampicine et à l'isoniazide.

2 Tuberculose UR : *Mycobacterium tuberculosis* résistant à la rifampicine et à l'isoniazide (tuberculose MR), et présentant en plus une résistance à une fluoroquinolone et à un antituberculeux de deuxième intention injectable.

varier d'un pays à l'autre, les présentes lignes directrices préconisent l'emploi de certains critères standardisés pour la surveillance dans le cadre du Projet mondial en vue de garantir la comparabilité des résultats entre les pays participants et au cours du temps dans un même pays.

Ce document s'adresse aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, et en particulier aux équipes de coordination de la surveillance, composées dans l'idéal de l'administrateur du programme, d'un spécialiste des activités de laboratoire, d'un logisticien, d'un épidémiologiste et d'un statisticien.

Cette édition des lignes directrices est divisée en trois parties. La partie I expose les principes du Projet mondial qui devront être considérés comme fondamentaux pour les systèmes de surveillance en continu et les enquêtes. La partie II décrit les étapes nécessaires pour planifier et mettre en œuvre une enquête destinée à déterminer la charge de tuberculose MR dans une zone donnée, puis gérer et interpréter les données recueillies. La partie III présente une démarche pour le suivi des tendances de la résistance aux médicaments au cours du temps, applicable aux pays pour lesquels il existe déjà des données de référence provenant d'enquêtes sur cette charge de tuberculose MR.

La nécessité de renforcer la surveillance de la tuberculose pharmacorésistante a été rappelée dans la résolution WHA62.15 de l'Assemblée mondiale de la Santé en 2009 « Tuberculose multirésistante et ultrarésistante : prévention et lutte », qui invitait instamment tous les États Membres à « instaurer l'accès universel au diagnostic et au traitement de la tuberculose multirésistante et ultrarésistante », y compris en renforçant « les systèmes d'information et de surveillance sanitaires pour assurer la détection et la surveillance du profil épidémiologique de la tuberculose multirésistante et ultrarésistante et suivre les résultats des efforts de prévention et de lutte ».

Modifications par rapport aux éditions antérieures

Les lecteurs qui connaissent bien l'édition 2009 des lignes directrices noteront qu'on a incorporé dans la présente édition les mises à jour relatives à la méthodologie de la surveillance qui suivent :

- Il est recommandé d'intégrer dans les enquêtes des techniques de type moléculaire, soit seules, soit en tant qu'outil de criblage avant les méthodes reposant sur la mise en culture. Toute méthode d'analyse approuvée par l'OMS peut être intégrée aux systèmes de surveillance et aux enquêtes. Divers algorithmes pour les tests diagnostiques sont présentés ; le choix de l'algorithme dépendra des objectifs de l'enquête et des ressources.
- Pour les pays disposant de données d'enquête récentes et de qualité sur la charge de tuberculose MR, mais pas des moyens d'exercer une surveillance continue et systématique sur la base de TDS réalisés sur tous les malades, il est recommandé de suivre les tendances de la résistance aux médicaments au cours du temps à l'aide de techniques moléculaires rapides sur des sites sentinelles.

Partie I

**Principes de la surveillance de la
résistance aux 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 (2005)

Le Projet mondial de surveillance de la résistance aux médicaments antituberculeux 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 ce Projet, deux approches principales de la surveillance sont en mesure de collecter des données de pharmacorésistance représentatives d'une population géographiquement définie, en vue de permettre des comparaisons entre différents lieux et au sein d'un même lieu à travers le temps. Ces deux approches sont la surveillance de routine sur la base de TDS réalisés systématiquement sur tous les malades tuberculeux et les enquêtes périodiques auprès de tuberculeux sélectionnés par sondage.

Un système de surveillance en continu s'appuyant sur des TDS systématiques est le dispositif le plus en mesure de satisfaire les critères de systématique et de continuité de la surveillance. Le document *WHO Standards and Benchmarks for TB Surveillance* (14) définit comme exigence de référence la nécessité d'enregistrer des résultats des tests de sensibilité à la rifampicine pour 75 % au moins des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire. Ce seuil a été établi en s'inspirant des systèmes de surveillance opérationnels en Europe et aux États-Unis d'Amérique.

Néanmoins, les moyens pour exercer une surveillance continue sur la base des TDS systématiques sont encore insuffisants et il est clair que des mesures de substitution doivent être prises dans de nombreuses parties du monde où le seuil de référence n'a pas encore été atteint, à la lumière des caractéristiques et des capacités propres à la région ou au pays. Par conséquent, dans nombre de pays, les enquêtes périodiques portant sur des malades tuberculeux sélectionnés de manière aléatoire demeurent la base de la surveillance de la pharmacorésistance.

Chaque pays devra avoir un point de vue à long terme sur la surveillance et concevoir un système répondant le mieux possible à ses besoins. Ce système devra reposer sur des moyens durables et, dans l'idéal, permettre l'évaluation des tendances au cours du temps – un objectif inhérent à la surveillance. Les pays pourront combiner

des composantes appartenant à deux mécanismes de surveillance principaux pour s'adapter à leurs besoins et à leurs capacités spécifiques.

Le Projet mondial ne mesure la résistance que pendant les épisodes nouvellement enregistrés de tuberculose (chez les nouveaux cas et/ou les cas précédemment traités (voir la section 6.1 *Critères d'inclusion et d'exclusion*), utilisables pour estimer le nombre de cas de tuberculose MR que l'on s'attend à voir apparaître chez les personnes atteintes d'une tuberculose pulmonaire signalées dans un pays. Cette estimation est utile à la planification de la réponse à cette forme de tuberculose. Le Projet mondial ne mesure pas la résistance chez les cas prévalents de tuberculose.

1.1 Systèmes de surveillance en continu reposant sur des tests de pharmacosensibilité systématiques

Un système de surveillance reposant sur la réalisation systématique de TDS chez tous les cas de tuberculose est en mesure de fournir des informations en continu sur les schémas de pharmacorésistance parmi des groupes de patients et, par conséquent, de détecter avec exactitude les tendances au cours du temps, ainsi que les flambées localisées. Environ la moitié 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 plupart des cas de tuberculose. Compte tenu des ressources nécessaires pour maintenir un tel système, on rencontre habituellement ces dispositifs de surveillance dans les pays à revenu élevé. Dans ces pays, les résultats de TDS servent habituellement de base à la prise en charge clinique de la tuberculose par des schémas thérapeutiques adaptés ou individualisés.

Dans les contextes où l'on ne dispose actuellement pas des moyens pour réaliser des TDS systématiques chez tous les tuberculeux, le système de surveillance devra donner la priorité au test systématique de la résistance aux antituberculeux chez les cas à haut risque de tuberculose pharmacorésistante. Au minimum, il faudra mettre en place des TDS systématiques chez tous les cas de tuberculose précédemment traités et réaliser régulièrement tous les 5 ans une enquête périodique parmi les nouveaux cas (voir la section 1.2 *Enquêtes périodiques pour estimer la charge de pharmacorésistance*).

Dans un certain nombre de pays effectuant systématiquement des TDS sur les malades, la surveillance en continu reste inférieure à la norme en raison de la mauvaise qualité des procédures de laboratoire, des insuffisances dans l'enregistrement et la notification des données, du manque de standardisation dans la classification des tuberculeux et de la couverture incomplète des malades. Des données provenant de ces systèmes de surveillance ne sont pas enregistrés par le Projet mondial. Cependant, des efforts importants sont en cours dans de nombreux endroits pour améliorer la qualité, ce qui permettra à un nombre grandissant de pays de se fier à leurs données de surveillance en continu pour suivre la pharmacorésistance.

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 chez tous les cas de tuberculose sont actuellement indisponibles, il est possible de mener des enquêtes pour mesurer la pharmacorésistance parmi un échantillon aléatoire de malades, représentatif de la population géographiquement définie étudiée. Si 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. Environ la moitié des pays rapportant actuellement des informations au Projet mondial fournissent des données d'enquêtes.

Les enquêtes périodiques sont en mesure de fournir la plus grande partie des informations essentielles apportées par un système de surveillance en continu, mais elles sont incapables de repérer des flambées localisées, peuvent produire des résultats avec des marges d'erreur incompatibles avec une analyse solide ou avec la détermination des tendances, et sont soumises aux biais inhérents aux sondages. Cependant, si l'on prend en compte ses bénéfices secondaires, la réalisation d'enquêtes peut renforcer les capacités de laboratoire, les dispositifs de transport et les systèmes d'orientation des malades, et permettre d'évaluer l'exactitude de la classification des patients en fonction des antécédents de traitement. Les enquêtes peuvent aussi fournir une base à l'étude des facteurs de risque de pharmacorésistance (voir la section 2.2.3 *Autres facteurs biographiques et cliniques relatifs aux malades*).

Il est souhaitable de réaliser des enquêtes à l'échelon national pour des raisons programmatiques, mais on pourrait également envisager d'enquêter à d'autres niveaux administratifs dans le cas des grands pays, lorsque les moyens nationaux sont insuffisants ou pour des raisons spécifiques telles que la suspicion d'une augmentation de la charge de tuberculose pharmacorésistante dans certaines régions. L'ampleur et la portée de l'enquête dépendent des objectifs spécifiques de celle-ci et devront être déterminées par la capacité du PNT à garantir la qualité. Partir de niveaux administratifs plus bas tels que les villes ou les provinces avant d'étendre l'enquête à l'échelle nationale est l'une des voies permettant de développer des moyens, tout en garantissant la qualité. Néanmoins, les résultats d'enquêtes à un échelon infranational ne pourront être extrapolés pour estimer la charge au niveau national.

Dans les contextes où l'on ne dispose pas des capacités pour mener une surveillance en continu reposant sur des TDS systématiques chez les nouveaux cas de tuberculose, des enquêtes sur les nouveaux cas devront être menées au minimum tous les cinq ans. Une telle enquête peut fournir des informations essentielles pour les PNT sur la charge de résistance et les profils de pharmacorésistance courants chez les malades à un moment donné.

1.3 Réseaux de surveillance sentinelles 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 la pharmacorésistance au cours du temps.

Un réseau sentinelle pourrait constituer une approche provisoire utile dans les pays qui ont entrepris d'étendre les TDS systématiquement à tous les cas. La mise en œuvre d'un tel réseau requiert une planification rigoureuse afin de produire des données exploitables pour suivre les tendances au cours du temps. Elle comporte aussi des limitations importantes. À la différence des enquêtes nationales, les données recueillies ne portent pas sur l'ensemble du pays et ne peuvent donc servir à estimer le pourcentage de pharmacorésistance au niveau national. En outre, ces données ne peuvent pas non plus être utilisées pour émettre des déductions concernant le reste du pays. **Le recours à un réseau sentinelle n'est donc recommandé que pour les pays qui disposent déjà de données de qualité tirées d'une enquête récente (réalisée au cours des cinq dernières années) et qui évoluent vers la mise en place d'un système national de surveillance systématique.**

L'*annexe 1* présente une comparaison entre trois stratégies possibles pour la surveillance de la pharmacorésistance, qui diffèrent par le schéma d'enquête (enquête nationale contre réseau sentinelle infranational) et les méthodes de laboratoire employées (reposant sur la culture bactérienne, moléculaires ou combinant ces deux types de méthodes). Il ne s'agit que d'exemples qui devront être adaptés pour répondre aux objectifs et aux capacités d'analyse en laboratoire du pays.

2 Stratification standardisée des résultats en fonction des caractéristiques des malades

2.1 Classifications des antécédents de traitement des malades

Une classification rigoureuse des antécédents de traitement est indispensable pour interpréter correctement et précisément les données de surveillance. Le document *Définitions et cadre de notification pour la tuberculose – Révision 2013* (15) définit des groupes d'enregistrement des malades en fonction de leurs traitements antérieurs.

Définition d'un « 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 cette maladie ou avoir pris des médicaments antituberculeux pendant moins d'un mois seulement, ou, 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.

Définition d'un « cas précédemment traité »

Aux fins de la surveillance, un « cas précédemment traité » désigne la survenue d'un épisode nouvellement enregistré de tuberculose chez un patient qui, en réponse à des questions directes, signale avoir reçu dans le passé un mois ou plus de traitement par des 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 cas précédemment traités (également appelés « cas de retraitement ») constituent un groupe hétérogène composé de plusieurs sous-catégories.

Sous-catégories de cas précédemment traités

Les malades en rechute ont été traités antérieurement contre la tuberculose, déclarés guéris ou comme ayant achevé leur traitement à la fin de la cure la plus récente et diagnostiqués à ce jour comme souffrant d'un épisode récurrent de tuberculose (dû soit à une rechute vraie, soit à une réinfection).

Les cas sous traitement après un échec thérapeutique sont des patients précédemment traités contre la tuberculose et dont le traitement a échoué à la fin de leur cure la plus récente.

Les cas sous traitement après avoir été perdus de vue sont des patients précédemment traités contre la tuberculose et déclarés comme *perdus de vue* à la fin de leur cure la plus récente (ils étaient autrefois appelés cas sous traitement après abandon).

La catégorie **Autres retraitements** couvre les patients précédemment traités contre la tuberculose, mais dont l'issue après leur cure thérapeutique la plus récente est inconnue ou non documentée.

L'évaluation de la résistance parmi les sous-catégories de cas précédemment traités est très importante pour l'interprétation des données et fournit des informations déterminantes pour la gestion du programme. Les malades précédemment traités présentent un plus grand risque d'être porteurs de souches tuberculeuses résistantes à un ou plusieurs médicaments et constituent habituellement le groupe dans lequel on sélectionne des patients pour les inclure dans des programmes de traitement des tuberculoses pharmacorésistantes. Les informations concernant l'ampleur et la composition de cette population et les schémas de résistance dans les sous-catégories de cas précédemment traités sont d'une importance extrême pour les programmes. Elles peuvent être recueillies en instaurant un système de surveillance reposant sur la réalisation systématique de cultures et de TDS chez tous les cas de ce type.

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

Compte tenu du grand déséquilibre entre le nombre de cas sensibles aux antituberculeux et celui des malades présentant une pharmacorésistance, il est parfois impossible de déceler des différences significatives entre les groupes de patients. Bien qu'une étude cas-témoins ait un schéma plus approprié à l'étude des facteurs de risque, il convient de ne pas négliger les possibilités offertes par les enquêtes de pharmacorésistance. De plus, il est possible d'utiliser des données démographiques de base sur les malades pour alimenter des modèles d'imputation, utilisables pour compenser les données manquantes (voir la section 7.2.1 *Imputation des données manquantes*).

2.2.1 Tranches d'âge et sexe

Les données de pharmacorésistance stratifiées par tranche d'âge et par sexe peuvent renseigner sur les groupes à risque et sur l'efficacité d'activités de lutte antituberculeuse spécifiques. 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 pour le VIH

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. Un dépistage du VIH à l'initiative du prestataire de soins est recommandé pour tous les malades tuberculeux et pour les patients se présentant avec des signes ou des symptômes de la tuberculose.

On prendra en compte les objectifs spécifiques du dépistage du VIH lors de la mise en place d'un système de surveillance ou on les mentionnera dans un protocole d'enquête. Les politiques nationales existantes concernant le dépistage et la surveillance du VIH devront être appliquées, y compris la mise à disposition de services de conseil, l'obtention d'un consentement éclairé et le respect des procédures de confidentialité. Le programme national de lutte contre le VIH/sida devra participer à la planification et à l'exercice de la surveillance dès sa mise en route. Des tests de dépistage rapide du VIH conformes aux politiques nationales de dépistage et de surveillance de ce virus représentent des méthodes de dépistage du VIH plus pratiques que les méthodes d'analyse classiques en laboratoire (16,17).

2.2.3 Autres facteurs biographiques et cliniques relatifs aux malades

La prise en compte d'autres informations biographiques et cliniques sur le patient est optionnelle et dépend des objectifs de l'enquête et de la disponibilité des ressources. Les enquêtes peuvent constituer une base utile pour l'étude des causes spécifiques au contexte de la pharmacorésistance et pour l'identification des cibles d'intervention les plus importantes. Elles peuvent prévoir une série de questions sur les facteurs de risque potentiels auxquelles il sera répondu par un interrogatoire des malades ou un examen des dossiers médicaux au moment du recrutement.

Parmi les facteurs de risque potentiels susceptibles d'être évalués figurent : la prise d'un traitement antirétroviral par les malades positifs pour le VIH ; le génotype de *M. tuberculosis* ; le type de centre de santé et le lieu de résidence du malade (milieu urbain/rural, par exemple) ; des déterminants sociaux, dont le statut socio-économique, le niveau d'éducation ou l'emploi ; ou encore des facteurs de risque directs comme la malnutrition, la surpopulation, les diabètes, l'abus d'alcool, la consommation de drogues injectables ou le tabagisme. Dans le cas des patients précédemment traités, on pourrait disposer d'informations supplémentaires, notamment sur le type et la qualité du traitement antérieur et la supervision du traitement ; les pratiques de lutte contre l'infection ; la composition des schémas thérapeutiques ; ou 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. (18) ou l'annexe 5 du document publié en 2011 par l'OMS : *Tuberculosis prevalence surveys : a handbook* (19). 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 de première et de deuxième intention

La mise en place de services bactériologiques de qualité garantie, faisant appel à des méthodes recommandées par l'OMS, est essentielle pour assurer une surveillance fiable de la pharmacorésistance. L'introduction de méthodes rapides dans l'algorithme de diagnostic permettant d'identifier *M. tuberculosis* et de TDS devra être considérée comme prioritaire dans tous les contextes.

3.1 Méthodes de test de pharmacosensibilité recommandées par l'OMS

Les récents progrès technologiques dans les outils de diagnostic analytique ont allongé la liste des méthodes préconisées par l'OMS et disponibles pour les TDS, ce qui peut notamment réduire le délai entre la détection de la tuberculose et la mise en évidence de la pharmacorésistance. L'emploi de méthodes rapides pour les TDS permet de sélectionner en temps utile des schémas thérapeutiques appropriés en fonction des profils de pharmacorésistance de malades, à l'aide d'outils diagnostiques pouvant être mis en œuvre dans une grande variété de contextes, partout dans le monde. Cet accroissement des moyens d'analyse par les TDS se traduit également par une augmentation des capacités de surveillance.

À l'issue d'un examen complet, l'OMS a approuvé certains nouveaux tests d'amplification de l'acide nucléique (TAAN), qui permettront d'atteindre une plus grande couverture par la surveillance de la pharmacorésistance, car ils peuvent être pratiqués dans des pays n'ayant pas les moyens de réaliser des analyses reposant sur la culture bactérienne. Compte tenu du dynamisme des activités de recherche et développement, de nouvelles techniques autres que celles exposées ci-après peuvent avoir été approuvées par l'OMS depuis la publication de ce document et pourraient donc être intégrées aux activités de surveillance.

Pour en savoir plus sur les méthodes présentées ci-après, se référer au document. *Mycobacteriology Laboratory Manual* (2014) de l'Initiative mondiale pour les laboratoires (20).

3.1.1. Tests d'amplification de l'acide nucléique (TAAN)

Xpert® MTB/RIF

Le test Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, États-Unis d'Amérique) est un dispositif de test totalement automatisé, qui intègre le traitement des expectorations, l'extraction de l'ADN et son amplification, la détection de

M. Tuberculosis et la mise en évidence de la résistance à la rifampicine (6). Ce dispositif, reposant sur l'utilisation d'une cartouche, détecte les mutations courantes du gène *rpoB* dans les échantillons d'expectorations donnant des résultats positifs ou négatifs à l'examen des frottis. Les résultats de ce test sont obtenus dans un délai de 90 minutes environ. Si le test Xpert MTB/RIF réduit considérablement le temps nécessaire pour fournir aux malades un diagnostic exact au sujet de leur maladie et de la résistance de leurs germes à la rifampicine, il peut être nécessaire de disposer de méthodes de TDS supplémentaires pour étudier la résistance à d'autres antituberculeux de première et de deuxième intention. L'Initiative mondiale pour les laboratoires a mis à disposition en ligne un module de formation à ce sujet (21).

Techniques d'hybridation moléculaire inverse sur bandelette

Les techniques d'hybridation moléculaire inverse sur bandelette (LPA) sont des méthodes génotypiques de détermination de la pharmacosensibilité utilisables pour détecter *M. tuberculosis* et les mutations les plus courantes conférant une résistance aux antituberculeux. Les tests LPA ont été approuvés par l'OMS pour être utilisés sur des échantillons d'expectorations donnant des résultats positifs à l'examen de frottis ou sur des cultures de *M. tuberculosis*, en vue d'évaluer la résistance à la rifampicine seule ou en association avec une résistance à l'isoniazide, sous réserve que l'on dispose des compétences nécessaires dans les techniques moléculaires et d'installations appropriées (5). De tels tests peuvent être employés à des fins de surveillance lorsqu'on analyse des échantillons positifs pour l'examen de frottis. Cependant, les LPA offrent une moindre sensibilité dans la détection de la résistance à l'isoniazide et peuvent donc sous-estimer l'intensité de cette résistance.

3.1.2 TDS phénotypiques

Les concentrations critiques d'antituberculeux dont la détermination est recommandée par l'OMS figurent dans *Updated interim critical concentrations for first-line and second-line DST* (2012) (22).

Culture en milieu liquide

Par comparaison avec les méthodes de culture en milieu solide, les méthodes de culture en milieu liquide permettent de réduire notablement le temps nécessaire à l'obtention des résultats et sont plus sensibles d'environ 10 % aux premières. En milieu liquide, la présence d'une tuberculose pulmonaire peut habituellement être confirmée en l'espace de deux semaines et les résultats des TDS nécessitent une à deux semaines supplémentaires pour être disponibles. Les méthodes de culture en milieu liquide sont utilisables pour déterminer la susceptibilité aux médicaments de première et de deuxième intention. L'OMS a approuvé l'utilisation de ces méthodes et des TDS, sous réserve que les infrastructures et les mesures de sécurité biologique nécessaires soient en place. Leur exécution doit se conformer strictement aux instructions du fabricant. Parmi les inconvénients de ces méthodes, figurent le coût relativement élevé des équipements et des consommables,

la nécessité d'une spéciation rapide (car le taux de récupération de mycobactéries non tuberculeuses peut être élevé en certains endroits) et l'exigence de disposer d'échantillons frais, avec des méthodes de traitement optimisées, pour limiter le plus possible la contamination des cultures. La lecture des systèmes de culture en milieu liquide disponibles dans le commerce est maintenant partiellement ou totalement automatisée, ce qui réduit, dans une certaine mesure, les possibilités d'erreurs humaines et de contamination.

Culture en milieu solide

Les méthodes phénotypiques classiques, utilisant un milieu solide, restent plus couramment utilisées. Trois méthodes de culture sur un milieu solide à base d'œuf ou de gélose continuent d'être employées partout dans le monde : la méthode des proportions, la méthode du rapport de résistance et la méthode de la concentration absolue. Ces méthodes sont relativement peu onéreuses et hautement standardisées pour déterminer la sensibilité à de nombreux antituberculeux, mais elles présentent l'inconvénient d'exiger jusqu'à huit semaines pour produire une confirmation définitive de la présence d'une tuberculose pulmonaire et six semaines de plus pour obtenir les résultats des TDS.

Parmi ces trois méthodes, celle des proportions est la plus communément utilisée dans le monde. Les concentrations critiques obtenues par TDS pour les antituberculeux de deuxième intention n'ont pas été suffisamment validées pour les méthodes du rapport de résistance et de la concentration absolue. La méthodologie de ces méthodes est bien décrite ailleurs, comme le sont les instructions relatives à la préparation des milieux à base d'œuf les plus communément employés (Löwenstein-Jensen et Ogawa).

3.2 Sélection des antituberculeux devant faire l'objet d'un test de sensibilité

Les antituberculeux à tester seront sélectionnés en fonction des objectifs de l'enquête et de considérations logistiques.

3.2.1 Détermination de la charge de tuberculose MR

Si l'objectif est de déterminer la charge de tuberculose MR, l'exigence minimale est de tester la sensibilité des bactéries examinées à la rifampicine et à l'isoniazide. Néanmoins, dans les pays où les moyens de laboratoire sont limités, la détermination de la sensibilité à la rifampicine peut servir de criblage initial. Les souches dont on détermine qu'elles sont résistantes à la rifampicine devront être testées pour évaluer leur résistance à l'isoniazide. En raison des difficultés extrêmes pour trouver des options thérapeutiques contre la tuberculose UR, les souches de tuberculose MR devront être soumises à des tests de sensibilité aux fluoroquinolones et à des agents injectables de deuxième intention, disponibles dans le contexte considéré.

3.2.2 Suivi des tendances au cours du temps

Si l'objectif de l'enquête est de suivre les tendances de la pharmacorésistance au cours du temps et qu'il existe déjà des données récentes et de bonne qualité sur la charge de tuberculose MR, tester la résistance à la rifampicine seule est suffisant. Ce point sera discuté plus en détail dans la *partie III* et dans l'*annexe 1*.

3.2.3 Planification de nouveaux schémas thérapeutiques

Si le pays envisage d'introduire de nouveaux schémas thérapeutiques, les nouveaux malades et les malades précédemment traités devront être testés pour déterminer leur sensibilité aux médicaments que l'on envisage d'employer à cet usage, par exemple des fluoroquinolones ou le pyrazinamide.

3.3 Assurance de la qualité pour les tests de pharmacosensibilité

Pour s'assurer que les résultats des TDS sont fiables, il est fondamental de disposer d'un système complet d'assurance de la qualité des analyses de laboratoire. Ce système devra être conçu pour suivre en permanence les pratiques de travail internes, les procédures techniques, les équipements et le matériel (contrôle interne de la qualité) et pour évaluer systématiquement les compétences du laboratoire avec l'appui d'un laboratoire externe (évaluation externe de la qualité).

3.3.1 Contrôle interne de la qualité

TDS moléculaires

Un seul test de vérification doit être effectué par module après l'installation de chaque instrument GeneXpert et après la calibration des modules de l'instrument. Chaque instrument devra faire l'objet d'un suivi avec un jeu minimum d'indicateurs pour vérifier qu'il est utilisé correctement (7) :

- nombre de tests pratiqués par mois et par module ;
- nombre et pourcentage de résultats positifs pour *M. tuberculosis* ;
- nombre et pourcentage de résultats positifs pour la résistance de *M. tuberculosis* à la rifampicine ;
- nombre et pourcentage d'erreurs (ventilés par type d'erreur) ;
- nombre et pourcentage de résultats indéterminés ; et
- nombre et pourcentage de résultats invalides.

Pour les tests LPA, des témoins négatifs et positifs devront être inclus dans chaque série. Le succès de la réaction d'amplification est à vérifier d'après les zones témoins des bandelettes de tests.

TDS reposant sur la mise en culture

Dans le cadre du contrôle interne de la qualité, on contrôlera également la qualité du milieu de culture pour chaque lot d'isolements analysé. Les médicaments ajoutés au milieu doivent être des substances pures obtenues auprès d'une

entreprise réputée et convenablement stockées. Les dilutions de médicaments et leur adjonction au milieu devront être exécutées conformément à des normes acceptées.

Pour les méthodes de culture en milieu solide classiques, les tests de sensibilité devront être pratiqués sur la souche étalon H₃₇Rv de *M. tuberculosis* et sur une combinaison de souches de résistance connue à deux ou trois médicaments, mais en évitant les souches de tuberculose UR. Comme les lots de milieux sont consommés rapidement, il peut être nécessaire d'inclure ces souches de référence dans chaque série de souches d'enquête soumises aux TDS. Les procédures de contrôle interne de la qualité habituelles sont applicables aux nouveaux lots de milieux exempts de médicaments ou contenant de telles substances, et leurs résultats devront toujours être validés par un superviseur qui s'assurera que toutes les souches ayant donné des résultats douteux sont retestées.

3.3.2 Évaluation externe de la qualité et rôle du Réseau des laboratoires supranationaux de référence (RLSR)

L'évaluation externe de la qualité comporte plusieurs composantes : épreuves de compétences, 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 RLSR 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 33 laboratoires supranationaux de référence (LSR) (dont la liste complète est consultable à l'adresse : <http://www.stoptb.org/wg/gli/srln.asp>).

Les LSR maintiennent un niveau élevé de qualité en participant à des épreuves annuelles de compétences concernant les TDS à l'intérieur du réseau. Ils parviennent à un consensus ayant une portée judiciaire sur les sensibilités de souches sélectionnées à des antituberculeux de première intention (rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide) et à des antituberculeux de deuxième intention (kanamycine, amikacine, capréomycine, ofloxacine). Les collections de souches sont ensuite utilisées pour évaluer les compétences des laboratoires nationaux de référence (LNR) 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 des LNR, ainsi qu'une formation et une supervision, le cas échéant.

L'évaluation externe de la qualité de l'exécution de TDS reposant sur la mise en culture par un laboratoire national de référence (LNR) exige un double échange de souches de *M. tuberculosis* du LSR au LNR et du LNR au laboratoire supranational.

Du LSR au LNR (épreuves de compétences) :

Un LNR devra recevoir chaque année une collection de souches précodées de la part d'un LSR partenaire pour qu'il soumette ces souches à des tests de sensibilité à des antituberculeux de première intention et, le cas échéant, à des antituberculeux de deuxième intention. Les résultats de test du LNR devront être comparés aux résultats précodés du consensus judiciaire des LSR, qui peut être considéré comme « l'étalon or ». L'opération doit être pratiquée en double aveugle. Le niveau minimum d'accord exigé est de 90 % pour chaque antituberculeux, excepté pour la rifampicine et l'isoniazide qui exigent un accord de 95 % au moins.

Du LNR au LSR (évaluation de la qualité des résultats, également appelée « contrevérification ») :

Pour garantir la qualité des TDS, un échantillon de souches isolées dans le cadre de la surveillance devra être expédié à un LSR pour faire l'objet d'une contrevérification (voir la section 6.4.1 *Enquêtes reposant sur la mise en culture des échantillons*). Les résultats devront être comparés à ceux du laboratoire national pour déterminer le degré d'accord entre les deux laboratoires pour chaque médicament. Il faudra, pour planifier ces opérations (voir l'annexe 7), prendre en compte les règles et les réglementations nationales et internationales et les délais nécessaires pour les expéditions au LSR.

4

Considérations éthiques

Les informations obtenues à partir des enquêtes ou de la surveillance concernant la résistance aux antituberculeux sont essentielles pour la planification d'un programme de lutte solide contre la tuberculose multirésistante. Si l'objectif général des activités de santé publique est de promouvoir la bonne santé d'une population, les droits, la liberté et la vie privée des patients ainsi que la confidentialité à leur propos doivent être, dans la mesure du possible, respectés lors de la planification et de la mise en œuvre d'un système de surveillance ou d'une enquête (23).

Certaines activités de santé publique peuvent, sans ambiguïté, être considérées comme faisant partie de la recherche et d'autres comme relevant de la surveillance de routine, mais il subsiste une zone grise dans laquelle les activités sont difficiles à catégoriser. L'éthique de la recherche et celle de la santé publique se fondent sur des principes similaires, mais qui ne sont pas toujours appliqués de façon identique (24). Pour qu'ils soient conformes aux normes éthiques, 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 accorder l'attention voulue aux concepts essentiels suivants (23,25,26) :

- **Confidentialité** – Les informations sensibles ayant trait aux malades devront être tenues confidentielles à moins que leur divulgation 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 et/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 malades, mais pourrait aussi favoriser la stigmatisation et la discrimination à leur égard.
- **Consentement éclairé** – Au cours d'une enquête, un consentement éclairé devra être recueilli auprès des sujets en capacité de prendre eux-mêmes des décisions ou auprès d'un décideur de substitution pour les personnes souffrant d'un handicap. 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 et/ou les collectivités devront, dans la mesure du possible, être informés de la nature et de la finalité de la surveillance. Dans la situation particulière où des TDS sont proposés aux malades, mais où le traitement contre la tuberculose pharmacorésistante n'est pas disponible, il faut informer les individus des risques et des bénéfices de ces tests et leur demander spécifiquement s'ils acceptent de donner leur consentement, même si le traitement n'est pas disponible pour eux (27,28).

- **Accès au traitement** – La surveillance de la pharmacorésistance des bacilles tuberculeux soulève un dilemme éthique particulier lorsque les activités de surveillance sont menées dans des contextes où les moyens pour traiter correctement les malades identifiés comme porteurs de souches résistantes sont limités. Les résultats des tests devront être communiqués aux sujets et ceux qui en ont besoin devront recevoir, si cela est faisable, un traitement approprié par des antituberculeux de deuxième intention. Comme il a été montré que le traitement des tuberculoses multirésistantes présentait un bon rapport coût/efficacité, l'OMS préconise le traitement par des antituberculeux de deuxième intention en tant que norme de soins pour les malades atteints d'une tuberculose MR. Tous les pays devront donc déjà avoir en place des programmes de traitement de ce type contre la tuberculose, ou tout au moins avoir planifié cette mise en place. Dans un pays ne disposant pas de programme de traitement des tuberculoses MR (ou d'un projet pour établir un tel programme), il faudra le mettre en place à la lumière des résultats de la surveillance. Il est essentiel que la surveillance soit utilisée pour alimenter en informations le développement du système de santé, notamment la définition des priorités et l'instauration de services de diagnostic et de traitement.

Partie II

Réalisation d'enquêtes pour
évaluer le pourcentage de
résistance aux antituberculeux

5

Planification des enquêtes

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

5.1 Constitution d'une équipe de coordination nationale

Une enquête fait intervenir trois domaines opérationnels principaux :

- gestion du programme (logistique, formation, collecte des informations cliniques, supervision de l'enquête) ;
- techniques de laboratoire standardisées ; et
- épidémiologie/statistiques (échantillonnage, gestion et analyse des données).

Il conviendra de mettre en place une équipe de coordination nationale, comprenant des experts de chacun des domaines précédemment mentionnés. En général, l'équipe de coordination se compose de l'administrateur du programme national de lutte contre la tuberculose (ou de personnes désignées), du directeur du laboratoire central de référence (ou de personnes désignées), d'un épidémiologiste et d'un statisticien. Cette équipe est responsable de la préparation de l'enquête, du maintien d'une coordination étroite avec le LSR, de la supervision et de l'assurance de la qualité pendant l'enquête et enfin de la collecte et de l'analyse des données et du rapport des résultats. Elle aura besoin d'un solide soutien officiel de la part des autorités sanitaires. Une présentation claire des membres de l'équipe et de leurs rôles et responsabilités spécifiques devra être élaborée. La personne qui supervise et coordonne les activités au jour le jour de l'enquête devra avoir été embauchée spécifiquement pour remplir cette fonction, et ne pas avoir de responsabilités concurrentes dans l'exercice d'activités extérieures à l'enquête.

5.2 Définition des objectifs

L'identification d'objectifs spécifiques à 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 laboratoire 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 dans l'avenir d'un système de surveillance en continu.

Les objectifs spécifiques de l'enquête peuvent inclure notamment :

- la détermination du pourcentage de nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs présentant une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide (tuberculose MR) et/ou à d'autres antituberculeux ;
- la détermination des pourcentages et des schémas de pharmacorésistance aux fluoroquinolones et à des agents injectables de deuxième intention chez les patients porteurs de souches dont la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide est confirmée ;
- l'évaluation des associations entre la pharmacorésistance et des caractéristiques telles que l'âge, le sexe et le statut VIH ;
- l'évaluation des associations entre la pharmacorésistance et des facteurs de risque potentiels tels que les antécédents d'incarcération, le tabagisme, l'abus d'alcool, la consommation de drogues injectables et les diabètes (voir la section 2.2 *Tranches d'âge, sexe, statut VIH et autres facteurs biographique et cliniques relatifs aux malades* pour les limitations liées aux schémas d'étude) ; et/ou
- le suivi des tendances de la pharmacorésistance au cours du temps (voir la partie III).

5.3 Définition de l'algorithme de test diagnostique

Avec la mise au point de nouvelles techniques moléculaires, une large variété d'options est disponible pour les analyses de laboratoire. En tenant compte des ressources, des financements et des capacités de laboratoire disponibles et en consultation avec le LSR partenaires, il conviendra de définir un algorithme de test qui permettra d'atteindre les objectifs de l'enquête. Cet algorithme peut prévoir un examen microscopique des frottis d'expectorations, des méthodes d'analyse reposant sur la mise en culture et des méthodes moléculaires, qui seront utilisées seules ou en association avec d'autres techniques. Un schéma de circulation des flux est souvent utile pour définir dans quel ordre, sur quels échantillons et à quel niveau (centre de diagnostic, laboratoire central de référence ou LSR) les différents tests devront être effectués.

L'usage des méthodes moléculaires est de plus en plus répandu dans les enquêtes. Ces méthodes peuvent servir d'outil de criblage initial, en étant employées seules

ou en association avec d'autres méthodes classiques. Par exemple, le test Xpert MTB/RIF est utilisable pour mettre en évidence une résistance à la rifampicine dans des échantillons. Les échantillons résistants pourront ensuite être mis en culture pour déterminer leur schéma complet de sensibilité aux antituberculeux. Même si une enquête répondant à ce schéma n'est pas en mesure de fournir les informations sur les résistances ne concernant pas la rifampicine, elle permettra de réduire notablement la charge de travail pour le laboratoire (voir l'*annexe 1*, pour des exemples d'algorithmes de diagnostic).

5.4 Mise au point d'un protocole et d'un calendrier

Il conviendra de mettre au point un protocole décrivant tous les aspects de l'enquête, et notamment :

- les rôles et les responsabilités de l'équipe de coordination et des différents membres ;
- les objectifs ;
- la taille et le type d'échantillon ;
- les critères d'inclusion des malades ;
- la logistique ;
- formation ;
- les considérations d'ordre éthique ;
- l'algorithme d'analyse en laboratoire ;
- les capacités de laboratoire ;
- l'évaluation de la qualité des résultats aux tests de pharmacosensibilité ;
- la gestion des données ; et
- le budget.

Une fois les centres participants identifiés par la méthode d'échantillonnage choisie (voir la section 5.6 *Échantillonnage des cas*), il est possible d'établir un calendrier prenant en compte les aspects logistiques, les conditions climatiques et la charge de travail des laboratoires. Toutes les méthodes analytiques et le système d'assurance de la qualité devront faire l'objet de discussions et d'un accord avec le LSR partenaire. En outre, le protocole devra exposer les problèmes éthiques et le planning établi prendre en considération le temps nécessaire pour l'approbation du protocole par le Comité d'examen éthique. Un épidémiologiste et un statisticien expérimentés doivent participer à l'élaboration du protocole.

Une liste de contrôle pour le protocole d'enquête est fournie à l'*annexe 2*. L'OMS et d'autres partenaires dans le domaine technique peuvent aider à l'élaboration du protocole d'enquête et devront être priés d'examiner celui-ci avant la mise en route 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 géographiquement définie étudiée. Une fois finalisée, ce protocole

devra être distribué à l'ensemble des membres de l'équipe de coordination et du personnel de santé participant à l'enquête.

5.5 Installations minimales requises dans une zone d'enquête

Le pays, l'État, la province ou la ville sélectionné pour être le cadre géographique de l'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'est-à-dire 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 avec la majorité des centres de diagnostic de cette maladie. 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 malades devront être sélectionnés par sondage dans des institutions où sont enregistrés des patients suspectés d'être porteurs de la tuberculose. La plupart de ces institutions seront des centres de santé non spécialisés ou des services ambulatoires d'hôpitaux exploités par l'État ou par des organisations non gouvernementales.

Les rôles de tous les prestataires de soins pertinents (relevant du secteur public, bénévoles, relevant du secteur privé ou d'une entreprise), sans lien formel avec le programme national de lutte contre la tuberculose, dans le diagnostic et le traitement de cette maladie 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 et 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 malades tuberculeux. 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. La disponibilité de capacités d'examen microscopique de qualité garantie et de systèmes de sous-traitance appropriés pour les analyses moléculaires et/ou la réalisation des cultures et des TDS sont des prérequis pour la mise en œuvre d'une enquête de pharmacorésistance.

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 reposant sur la 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 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 laboratoire. 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 pertinent.

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 (29) 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.

5.6 Échantillonnage des cas

La méthodologie statistique est un aspect fondamental dans la conception des enquêtes. En conséquence, un épidémiologiste ou un statisticien expérimenté devra participer à l'enquête dès les premiers stades de la planification.

5.6.1 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. Par exemple, pour mesurer le pourcentage de nouveaux cas présentant une résistance aux antituberculeux à l'aide de méthodes reposant sur la mise en culture, le cadre d'échantillonnage devra inclure tous les nouveaux malades atteints d'une tuberculose pulmonaire à frottis positifs présents dans la zone étudiée.

Échantillonnage des cas précédemment traités

La surveillance continue de la pharmacorésistance chez les malades précédemment traités devra être définie comme prioritaire dans tous les pays. L'évaluation exacte de la résistance chez ces malades 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 faudrait, dans l'idéal, calculer la taille d'un échantillon séparé pour réaliser une enquête sur les malades précédemment traités. Cependant, dans la plupart des lieux, il ne serait pas possible d'atteindre la taille d'échantillon voulue en raison du nombre réduit des malades précédemment traités notifiés annuellement. Il est recommandé, à la place, de recruter tous les malades antérieurement traités qui se présentent dans les sites d'étude pendant la période de recrutement de l'enquête. En raison du petit nombre de cas, les estimations concernant les cas précédemment traités sont probablement moins précises que celles relatives aux nouveaux cas et l'analyse par sous-catégories peut être impossible.

Les enquêtes reposant sur la mise en culture des échantillons portent habituellement sur des cas de tuberculose à frottis positifs pour les deux raisons suivantes :

1. Il n'y a pas de preuve forte que le pourcentage de cas présentant une pharmacorésistance varie substantiellement en fonction de la positivité ou de la négativité des examens de frottis.
2. Le rendement des cultures effectuées pour des patients dont les frottis sont négatifs sont relativement faibles par rapport à ceux relevés pour les cas à frottis positifs (30) et pâtit davantage des délais dans le transport des échantillons d'expectorations. L'inclusion de cas avec un rendement de culture faible nécessite un échantillon de taille notablement plus grande et peut augmenter la charge de travail des laboratoires d'un facteur allant jusqu'à 10. Par conséquent, les pays envisageant d'inclure les cas à frottis négatifs devront examiner sérieusement les implications d'un tel choix pour la logistique et les capacités de laboratoire.

Si l'on utilise des techniques moléculaires telles que le test Xpert MTB/RIF, le cadre d'échantillonnage pourrait être élargi pour inclure des personnes que l'on présume atteintes d'une tuberculose, indépendamment des résultats des examens microscopiques de frottis. Dans un tel cas, tous les patients présentant une tuberculose présomptive devront être testés et non seulement ceux désignés comme prioritaires par les lignes directrices nationales. Le calcul d'une taille d'échantillon appropriée peut être difficile car les informations sur les nombres de patients avec une présomption de tuberculose sont souvent indisponibles au niveau central. Comme on trouvera moins de tuberculoses chez les patients à frottis négatifs présumés tuberculeux que chez les malades à frottis positifs, il faudra tester un plus grand nombre de personnes, d'où des besoins en ressources considérablement plus importants. Si une enquête a pour objectif de déterminer le risque relatif de tuberculose pharmacorésistante parmi les malades tuberculeux positifs pour le VIH, par rapport aux malades tuberculeux négatifs pour ce virus, un schéma d'étude plus complexe sera nécessaire, ce qui impliquera souvent un échantillon de taille nettement plus grande. Les pays ayant réalisé de telles études sont peu nombreux ; il importe donc de solliciter une assistance technique appropriée, pour disposer de conseils sur le schéma d'étude et les besoins analytiques lors de la conception d'un protocole de ce type.

5.6.2 Taille de l'échantillon

Pour les enquêtes mesurant le pourcentage de nouveaux cas de tuberculose MR, le calcul de la taille d'échantillon appropriée devra s'effectuer à partir des éléments suivants (31) :

- le nombre total de nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs enregistrés au cours de l'année précédente dans le pays ou le cadre géographique étudié ;

- le pourcentage attendu de nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs pharmacorésistante, d'après les données disponibles (en l'absence de données, une estimation informée devra être établie) ;
- la précision souhaitée de l'estimation, devant être exprimée sous forme d'intervalle de confiance à au moins 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 un pourcentage de nouveaux cas porteurs d'une tuberculose MR de 4 %, une précision absolue de 0,5 % (c'est-à-dire de 0,005) signifie que l'estimation peut s'écarter de 0,5 % au plus du pourcentage vrai, ce qui correspond à l'intervalle de confiance à 95 % suivant : 3,5 %-4,5 %.

La formule suivante est applicable pour calculer la taille d'échantillon en supposant l'utilisation d'un échantillonnage (ou sondage) aléatoire simple (SAS), 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 à frottis positifs enregistrés pendant une année dans le pays ;

z = valeur de z (d'après la distribution normale standard) correspondant au niveau de confiance recherché (si intervalle de confiance = 95 %, $z = 1,96$) ;

d = précision absolue (sous forme décimale, par exemple 0,5 % devra être exprimé sous la forme 0,005) ;

p = pourcentage attendu de tuberculose MR dans la population cible (sous forme décimale, par exemple 4 % devra 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 . Par exemple, si la précision absolue est de 0,005 et le pourcentage attendu de nouveaux cas de tuberculose MR est de 0,04, la précision relative sera de $0,005/0,04 * 100 = 12,5$ %.

Si l'on adopte la méthode d'échantillonnage en grappes, 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 la section 7.2.1 *Imputation des données manquantes*), mais cette opération rendra plus imprécise l'estimation du pourcentage de malades porteurs d'une tuberculose MR. Il est donc recommandé de majorer la taille de l'échantillon calculée pour tenir compte des pertes

potentielles. Ces pertes englobent les patients diagnostiqués comme à frottis positifs qui ne donnent pas leur consentement pour être recrutés dans l'enquête ou qui ne produisent pas d'échantillon adéquat pour celle-ci, ceux dont l'échantillon s'avère contaminé ou négatif à l'issue de l'épreuve moléculaire ou de la culture et ceux dont les TDS ne donnent pas des résultats interprétables. Dans le cas des enquêtes reposant sur la mise en culture des échantillons, il faudra tenir compte d'un taux de perte de 10 % à 15 % dans le calcul de la taille de l'échantillon ; pour les enquêtes utilisant une méthode moléculaire, ce chiffre est plutôt de 5 % à 10 %.

Les pays qui effectuent une nouvelle fois une enquête devront s'efforcer de documenter les différences dans le pourcentage de malades présentant une pharmacorésistance par rapport aux enquêtes antérieures. En conséquence, la taille de l'échantillon devra être calculée de manière à pouvoir détecter une différence significative entre le pourcentage de tuberculoses MR relevé dans l'enquête antérieure et le pourcentage que l'on s'attend obtenir avec l'enquête actuelle. La taille de l'échantillon dépendra alors de la différence attendue et du pouvoir du test de comparaison. Plus la différence à détecter entre les pourcentages est faible, plus l'échantillon doit être grand. L'aide d'un épidémiologiste ou d'un statisticien est nécessaire pour déterminer la taille d'échantillon appropriée pour une enquête ultérieure.

Comme indiqué dans la section 5.6.1 *Conception 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.

Une feuille de calcul Excel est téléchargeable sur le site Web du Programme mondial de lutte contre la tuberculose, à l'adresse : http://www.who.int/tb/publications/2015/drs_guidelines/en/ pour aider au calcul de la taille d'échantillon. Elle fournit un outil pratique pour étudier l'impact de différents paramètres sur la taille requise de l'échantillon.

5.6.3 Stratégies d'échantillonnage

Différentes stratégies d'échantillonnage peuvent être adoptées pour sélectionner un échantillon de malades tuberculeux représentatif de l'ensemble des personnes atteintes de cette maladie dans un contexte géographique donné. Pour constituer un groupe représentatif de malades nouvellement enregistrés, la randomisation est une étape essentielle. Cependant, une sélection aléatoire simple des malades individuels dans des centres de santé est rarement faisable, principalement parce que les activités de diagnostic de routine et de traitement s'en trouveraient perturbées, d'où une faible observance du personnel et des patients et une mauvaise qualité des données.

La randomisation peut s'effectuer au niveau du centre de santé ou éventuellement, à celui du district sanitaire. De cette manière, les activités de routine ne seraient légèrement modifiées que dans les centres de santé sélectionnés et sur une période de temps limitée, mais resteraient inchangées pour chaque nouveau malade à frottis positifs enregistré dans chacun de ces centres. Si chaque malade pris individuellement à l'intérieur du cadre d'échantillonnage a une probabilité égale d'être inclus dans l'échantillon, le pourcentage de pharmacorésistance relevé dans l'échantillon étudié fournira une estimation non biaisée du pourcentage vrai. Dans un tel cas, l'échantillon sera « autopondéré », c'est-à-dire qu'il ne devrait pas être nécessaire, lors de l'analyse statistique, d'affecter des coefficients de pondération différents aux personnes qui le composent. Les stratégies d'échantillonnage les plus utiles sont décrites ci-après.

Échantillonnage de 100 % des centres de santé

Cette méthode d'échantillonnage est celle qui convient le mieux aux petits pays disposant de centres de santé enregistrant des malades tuberculeux relativement peu nombreux et de bonnes infrastructures ainsi que de moyens pour transporter les échantillons au laboratoire central de référence. Tous les patients répondant aux critères qui se présentent dans chacun des centres de santé de la zone étudiée pendant une période de temps définie seront recrutés.

Le caractère autopondéré de ce schéma est garanti par l'inclusion de tous les centres et par l'utilisation de la même période de recrutement pour chacun d'entre eux. Les petits et les grands centres sont également représentés, sans qu'il soit nécessaire de recourir à une méthode d'échantillonnage complexe. La période d'enregistrement est calculée en divisant la taille de l'échantillon par le nombre total de malades à frottis positifs par an dans la zone étudiée. Par exemple, si l'on diagnostique chaque année environ 7000 malades répondant aux critères et si l'on a calculé que l'échantillon devait comprendre 600 patients, la période de recrutement devrait durer $600/7000 = 1/11,6$ ans, soit approximativement un mois. Dans ce cas, tous les patients répondant aux critères consécutivement recrutés pendant un mois dans l'ensemble des centres devront être inclus dans l'enquête, ce qui donne un échantillon représentant approximativement 10 % des malades à frottis positifs nouvellement enregistrés.

Le recrutement devra s'effectuer au cours d'un même mois, ou en respectant une rotation – par exemple les centres de la zone 1 pendant le premier mois, les centres de la zone 2 pendant le mois suivant, etc. De cette façon, le nombre d'échantillons d'expectorations expédiés au laboratoire central de référence pour analyse sera approximativement le même chaque mois sur l'ensemble de l'année. Cette rotation peut prévenir les surcharges de travail pour le laboratoire central de référence et offre la possibilité d'instruire le personnel des centres de santé qui effectue un travail posté et, le cas échéant, de corriger les procédures. Le temps total nécessaire pour achever le recrutement ne devra pas dépasser un an. Cependant, il faut examiner avec soin l'impact de toute différence saisonnière éventuelle avant d'adopter cette approche.

Échantillonnage en grappes

Les méthodes d'échantillonnage en grappes sont les mieux adaptées aux situations dans lesquelles il est difficile, sur le plan logistique, de couvrir la totalité du territoire national et dans lesquelles le nombre de centres de santé qui enregistrent des malades tuberculeux est important. Avec ce schéma d'enquête, les centres de santé sont sélectionnés aléatoirement. Pour éviter de constituer un échantillon qui ne représente pas suffisamment les grands centres, il conviendra d'utiliser une technique d'échantillonnage en grappes avec probabilité proportionnelle à la taille (PPT).

Le nombre optimal de grappes dépend de la variabilité de la prévalence de la pharmacorésistance entre les grappes et à l'intérieur d'entre elles, ainsi que du coût de l'inclusion d'une nouvelle grappe, par rapport à celui de l'augmentation de la taille d'une grappe existante. Il est recommandé de constituer au minimum 30 grappes. D'après les enquêtes précédemment réalisées, une taille de grappe comprise entre 10 et 40 patients permet de s'assurer que ces grappes ne soient ni trop petites, ni trop grandes.

À partir d'un recensement des nombres des cas nouvellement enregistrés dans l'ensemble des centres de santé au cours de l'année antérieure, on établit un décompte cumulé des cas. Si les critères d'inclusion dans l'enquête reposent sur la positivité des frottis, ce recensement ne devrait comprendre que les nouveaux malades à frottis positifs, à l'exclusion de ceux dont les frottis sont négatifs. Les très petits centres, n'accueillant qu'un faible nombre de cas notifiés, seront loin d'atteindre la taille d'échantillon visée et une approche différente pourra devoir leur être appliquée (voir l'encadré ci-après).

En supposant que le nombre minimum recommandé de 30 grappes à été sélectionné, on divise le nombre total de patients enregistrés par an dans l'ensemble des centres par 30 pour obtenir l'intervalle d'échantillonnage. On tire ensuite un nombre aléatoire compris entre 1 et l'intervalle d'échantillonnage, x . À partir du décompte de cas cumulé, on sélectionne le centre de santé correspondant au x ème patient comme première grappe. On ajoute ensuite séquentiellement l'intervalle d'échantillonnage au nombre aléatoire pour constituer les grappes restantes à partir du recensement. Si les centres sont grands et accueillent deux à trois fois plus de patients par an que la moyenne, l'intervalle d'échantillonnage peut être plus petit que la quantité totale de patients absorbée par ces centres ; si une telle situation se manifeste, on sélectionnera plus d'une grappe dans les centres de ce type. Par exemple, si un centre est choisi deux fois et contribue donc à deux grappes, la taille de l'échantillon atteindra deux fois celle d'un centre ne servant à constituer qu'une grappe.

Pour déterminer le nombre de patients par grappe, on divise la taille totale requise de l'échantillon par le nombre de grappes. Dans tous les centres de santé sélectionnés, on recrute les patients qui se présentent consécutivement dans l'enquête jusqu'à ce que le nombre de cas nécessaire soit obtenu.

Pour chaque enquête, la sélection des grappes doit faire appel aux données de notification de la tuberculose les plus récentes disponibles. On pourra supposer que des grappes ayant servi à des études antérieures sont représentatives de la situation actuelle.

Exemple. On a calculé que l'échantillon devait contenir 360 nouveaux malades tuberculeux après avoir pris en compte l'effet d'un échantillonnage en grappes : 30 grappes de $360/30 = 12$ nouveaux malades à sélectionner. Il faut suivre ensuite les étapes suivantes :

- a. Dresser une liste des centres de santé, avec le nombre annuel de patients qu'ils accueillent (voir le tableau ci-après).
- b. Calculer le nombre cumulé de nouveaux malades et le consigner dans une colonne supplémentaire. Le nombre cumulé pour le deuxième centre sera égal au (nombre dans le premier centre) + (le nombre dans le deuxième centre). Puis le nombre cumulé pour un troisième centre sera déterminé par la formule : (nombre cumulé pour le deuxième centre) + (nombre pour le troisième centre), etc. Le nombre total de malades diagnostiqués dans le pays est de 6322.
- c. Déterminer l'intervalle d'échantillonnage : $6322/30 = 211$.
- d. Sélectionner aléatoirement un nombre entre 0 et 211 (à l'aide d'une table de nombres aléatoires ou des derniers chiffres d'un billet de banque, par exemple). Dans ce cas le nombre sélectionné est **120**.
- e. On sélectionne la première grappe à l'aide du chiffre 120. Elle se trouvera dans le premier centre car 120 se situe entre 0 et 246 (nombre de patients dans le premier centre).
- f. On sélectionne les grappes suivantes en ajoutant l'intervalle d'échantillonnage 211 à ce premier nombre 120. Le nombre suivant $(120 + 211) = 331$ se situe entre 246 et 1823 (nombre cumulé de patients dans le deuxième centre) ; la deuxième grappe est donc choisie dans le deuxième centre. Le troisième nombre $(331 + 211) = 542$ se place entre 246 et 1823 ; la troisième grappe est par conséquent sélectionnée dans le deuxième centre.

Nom du centre de diagnostic	Nombre de nouveaux malades diagnostiqués par an	Nombre cumulé de nouveaux malades	Grappe No.
A	246	246	1
B	1577	1823	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
C	468	2291	10, 11
D	340	2631	12
E	220	2851	13
F	246	3097	14, 15
G	190	3287	16
H	1124	4411	17, 18, 19, 20, 21
I	61	4472	
J	154	4626	22
K	139	4765	23
L	60	4825	
M	14	4839	
N	38	4877	
O	19	4896	
P	41	4937	
Q	120	5057	24
R	455	5512	25, 26
S	51	5563	
T	26	5589	
U	199	5788	27
V	21	5809	
W	32	5841	28
X	69	5910	
Y	6	5916	
Z	145	6061	29
AA	129	6190	
BB	87	6277	30
CC	10	6287	
DD	35	6322	

Note : Reproduit d'après : ten Dam HG. Surveillance of tuberculosis by means of tuberculin surveys. Geneva, World Health Organization, 1985 (document WHO/TB/85.145).

Constitution par échantillonnage des grappes : petits centres de santé

Si l'on sélectionne comme grappes des petits centres de santé n'accueillant qu'un faible nombre de cas notifiés (par exemple moins de 10 nouveaux malades notifiés par an), la taille d'échantillon requise ne sera pas atteinte. Si les petits centres sont très rares, ce type de centre peut être exclu du cadre d'échantillonnage avant la sélection des grappes. Néanmoins, si les petits centres sont courants, leur retrait peut introduire un biais de sélection. Dans un tel cas, 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. Si un groupe est sélectionné en tant que grappe, tous les centres de santé dans ce groupe doivent contribuer à atteindre la taille d'échantillon grappe visée en recrutant les patients qui se présentent consécutivement. Cela exigera une communication et une coordination de qualité entre les centres appartenant à une même grappe.

5.7 Établissement d'un budget

Le budget nécessaire devra être calculé avec soin pour éviter toute interruption dans la mise en œuvre de l'enquête. Tous les fonds requis pour l'ensemble de la période d'enquête (planification, mise en œuvre, analyse et diffusion des résultats) doivent être disponibles avant que l'enquête ne démarre.

Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose devront considérer les enquêtes non seulement comme un moyen d'estimer l'ampleur du problème posé par la pharmacorésistance, mais aussi comme un outil important pour suivre l'efficacité des programmes et pour renforcer les capacités du laboratoire central de référence pour la réalisation des TDS. Par conséquent, l'affectation de fonds aux enquêtes devra faire partie intégrale de la budgétisation des programmes.

Le coût moyen actuel d'une enquête à l'échelle nationale se situe autour d'US \$250 000 300 000, en tablant sur une taille d'échantillon d'environ 1000-1500 malades. Cependant, ce coût varie en fonction des méthodes de laboratoire utilisées et de considérations logistiques spécifiques au pays, comme les distances de transport.

Tous les budgets prévoyant la rémunération de services fournis par des LSR devront inclure les coûts de l'assistance technique apportée par ces laboratoires, ceux de contre-vérification des analyses d'isolements et ceux découlant de tous les autres travaux de laboratoire, ainsi que le coût des expéditions à l'intention ou en provenance de ces laboratoires pour l'évaluation de la qualité des échantillons/isolements. Des coûts importants peuvent aussi résulter des moyens humains nécessaires pour traiter les échantillons et/ou faire fonctionner les laboratoires. Il convient de demander aux LSR d'indiquer les coûts spécifiques pour ces postes. Les coûts moyens sont régulièrement mis à jour dans le document WHO *Planning and Budgeting tool* (téléchargeable sur le site web du Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS à l'adresse : <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>).

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

L'*annexe 5* présente un modèle de budget d'enquête.

5.8 Formation

La formation devra se focaliser sur les volets essentiels suivants de l'enquête :

- recrutement dans l'enquête de patients répondant aux critères, et obtention de données fiables et comparables sur ses antécédents de traitement ;
- recueil et transport des échantillons ;
- utilisation des formulaires de collecte des données ;
- techniques de laboratoire ;
- retour des résultats au centre de diagnostic (puis, au malade) ;
- saisie, validation et analyse des données.

Les activités de formation doivent faire l'objet d'une planification rigoureuse et, si possible, bénéficier à chaque agent de santé participant directement à l'enquête. Les médecins/infirmiers/infirmières chargés d'accueillir et d'interroger les patients devront être identifiés et recevoir des instructions appropriées dans chaque centre de diagnostic participant. L'organisation d'une réunion pourrait s'avérer un moyen efficace d'informer, de former et de motiver les professionnels impliqués.

Il faudra envisager des cours de formation ou de recyclage dans les laboratoires périphériques concernant l'enregistrement des échantillons, la préparation et la lecture des frottis, les méthodes d'analyse moléculaires, la décontamination des échantillons d'expectorations avant la mise en culture, la conservation et le transport des échantillons et l'enregistrement des résultats.

5.9 Préparation des laboratoires

Le personnel du laboratoire central de référence devra effectuer une visite de supervision dans les laboratoires périphériques avant le début de l'enquête, pour s'assurer que les procédures de contrôle interne de la qualité sont en place. Le recueil d'échantillons d'expectorations (y compris la quantité et la qualité des expectorations), les examens de frottis d'expectorations et le transport des échantillons et des formulaires devront faire l'objet d'une supervision attentive.

Le fait d'entreprendre une étude peut imposer une pression considérable aux laboratoires périphériques et au laboratoire central de référence. La logistique, les installations et les moyens de laboratoire nécessaires pour mener une enquête doivent être envisagés à l'avance de manière à ce que le réseau de laboratoires

ne soit pas débordé par la surcharge de travail et que les activités de routine n'en pâtissent pas.

Un système d'assurance de la qualité, prévoyant un contrôle interne de la qualité et une évaluation externe de celle-ci, devra être instauré dans le laboratoire central de référence, en coopération avec un LSR partenaire, avant que l'enquête ne débute, afin de garantir la qualité des analyses. Toutes les mesures de sécurité biologique appropriées doivent être en place avant la mise en œuvre de l'enquête.

Le LSR partenaire peut guider et conseiller le coordonnateur national pendant la planification, la mise en œuvre et l'évaluation de l'enquête. Avant le début de celle-ci, du personnel expérimenté appartenant au LSR devra effectuer une évaluation initiale du laboratoire central de référence, pour ce qui concerne les modes opératoires standardisés, les performances et le fonctionnement, l'assurance de la qualité et la sécurité biologique. Le LSR pourra aussi assurer la formation du personnel si nécessaire.

Les épreuves de compétences réalisées en coopération avec un LSR devront donner de bons résultats (c'est-à-dire un accord d'au moins 95 % pour la rifampicine et l'isoniazide) avant qu'une enquête reposant sur l'utilisation de TDS phénotypiques ne soit entamée. Les laboratoires dont les performances lors des épreuves de compétences sont inférieures à la norme devront mettre en œuvre des mesures d'amélioration de la qualité et soumettre tous leurs résultats de TDS à une contre-vérification par le LSR partenaire tout au long de l'enquête. La relation entre le laboratoire central de référence et le LSR partenaire devra être continue et permettre de réagir à tout résultat inférieur à la norme pouvant être détecté au cours de l'enquête. Il peut être nécessaire pour le LSR de reconstrôler un nombre plus ou moins important d'échantillons, selon les performances du laboratoire central de référence du moment.

5.10 Étude pilote

En fonction des conditions locales, il peut être utile d'organiser une étude pilote en temps limité (sur un mois par exemple) sur plusieurs sites choisis afin de tester l'ensemble du processus d'identification et de classification des malades, 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

Logistique de l'enquête

Les aspects logistiques de l'enquête dépendent 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 répondant aux conditions pourra être inclus dans l'enquête s'il est diagnostiqué et enregistré comme nouveau cas à frottis positifs (voir la 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. Avec l'intégration du dispositif Xpert MTB/RIF dans les algorithmes de diagnostic, on peut envisager d'inclure des cas à frottis négatifs, même si cela accroît considérablement la taille d'échantillon nécessaire (voir la section 5.1 *Définition des objectifs*). Les nouveaux malades ayant débuté un traitement antituberculeux plus d'une semaine auparavant devront être exclus de l'enquête. En effet, les malades qui fournissent des échantillons d'expectorations après le démarrage du traitement et pour lesquels on observe des frottis positifs, ont une plus grande probabilité d'être porteurs de souches pharmacorésistantes, ce qui introduit un biais. En outre, la mise en culture des échantillons devrait échouer pour une proportion importante des malades sous traitement.

Il est fréquent que des cas à frottis positifs précédemment traités et nouvellement enregistrés soient inclus dans l'enquête. Ces malades ne répondent aux critères d'inclusion que s'ils commencent une nouvelle cure thérapeutique. Il s'agit donc des malades ayant présenté une rechute ou de ceux traités après avoir été perdus de vue. Néanmoins, les patients sous traitement après un échec thérapeutique ne devront être inclus que si leur première cure thérapeutique seulement a échoué. Ceux dont les cures thérapeutiques ultérieures ont aussi échoué seront exclus.

L'observation de tuberculoses multirésistantes chez des enfants indique une transmission récente de souches pharmacorésistantes à partir de contacts présents dans leur environnement (32). Les enfants de moins de 15 ans qui remplissent les critères d'admission devront donc être recrutés dans l'enquête, en respectant les lois locales exigeant le consentement parental. L'utilisation du dispositif de test Xpert MTB/RIF est susceptible de réduire les difficultés dans le diagnostic des enfants (6).

Les cas de tuberculose extrapulmonaire ou à frottis négatifs sont habituellement exclus des enquêtes en raison des difficultés de diagnostic et des moyens restreints. Néanmoins, le recours au test Xpert MTB/RIF peut rendre l'inclusion de ces patients plus faisable.

6.2 Recrutement des patients

On affectera à chaque patient remplissant les critères d'inclusion un numéro d'identification unique pour l'enquête, qui sera utilisé dans tous les formulaires concernant le patient, y compris dans le formulaire de renseignements cliniques et les formulaires de laboratoire (pour l'expédition et les résultats, par exemple) et sur le récipient contenant l'échantillon. Ce numéro d'identification pourra, par exemple, être généré à partir d'un code repérant le centre de diagnostic 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 personne unique et chaque participant est repéré par un seul numéro. 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 au gestionnaire de données de mettre en relation les données recueillies dans les différents formulaires. 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. Si des codes spécifiques sont déjà en usage pour identifier les zones administratives des centres de santé, ces codes peuvent faire partie en tant que composante des numéros d'identification unique dans l'enquête.

Tous les patients remplissant les critères d'inclusion devront être recrutés dans l'enquête et subir des prélèvements d'expectorations destinés à être utilisés par l'enquête avant le commencement du traitement. Le nombre d'échantillons d'expectorations nécessaire peut varier en fonction des méthodes de diagnostic employées. En tant que mesure de contrôle de la qualité, le nombre de patients répondant aux critères (calculé d'après les registres de la tuberculose) et le nombre de patients réellement recrutés sur chaque site d'enquête devront être comparés régulièrement pendant la période de recrutement. 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.

6.2.1 Formulaire de renseignements cliniques

Le principal objectif du formulaire de renseignements cliniques est d'identifier correctement tout traitement antituberculeux antérieur du malade.

Il contient (voir l'*annexe 6*) quatre catégories d'informations :

- les données d'identification du malade ;
- une anamnèse du malade, y compris son âge, son sexe et éventuellement son statut VIH ou d'autres informations ;
- des éléments documentés sur ses antécédents de traitement antituberculeux ;
- une décision finale à propos des antécédents de traitement antituberculeux (voir l'encadré ci-après).

Ce formulaire recueille un jeu minimal de données nécessaires au suivi du programme et à l'analyse éventuelle des facteurs de risque de pharmacorésistance. Ce jeu de données doit être collecté dans chaque enquête.

Les pays peuvent décider de recueillir des informations supplémentaires telles que le pays ou la région d'origine ou le statut socio-économique (voir la section 2.2 *Tranches d'âge, sexe, statut pour le VIH et autres facteurs biographiques et cliniques relatifs aux malades*). En principe, seules des informations pouvant aider à l'analyse, accessibles, fiables et utiles pour le programme devront être ajoutées. Le dénominateur doit être connu pour chaque variable recueillie. Par exemple, si l'on soumet les malades tuberculeux à une ventilation selon le pays d'origine, il faut demander à tous les malades de fournir cette information. Si l'on prend la décision d'obtenir le statut VIH de tous les patients, il faudra établir un protocole détaillé, en conformité avec les lignes directrices nationales existantes afin de garantir la confidentialité et l'apport de conseils à la totalité d'entre eux.

Un exemplaire du formulaire de renseignements cliniques rempli devra être adressé à l'équipe de coordination, l'original étant conservé au centre de diagnostic.

Contrôle de qualité de la classification des antécédents de traitement antituberculeux

La classification des patients entre nouvellement ou précédemment traités est d'une importance critique et a des implications sur l'analyse et l'interprétation des données. Des efforts particuliers sont donc nécessaires pendant l'enquête pour s'assurer de la fiabilité des données cliniques.

Plusieurs questions devront figurer dans les formulaires d'informations cliniques en vue d'aider à expliciter précisément les antécédents de traitement des malades. 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. Il est ainsi possible, de faire réinterroger un échantillon représentatif de malades (en règle générale, 10 % des patients devrait suffire) par une personne que l'équipe de coordination a désignée pour évaluer l'exactitude des antécédents enregistrés. En outre, tous les malades présentant une résistance à la rifampicine devront être réinterrogés, en particulier les nouveaux patients. La vérification des antécédents de traitement est particulièrement essentielle dans les endroits où il est courant de n'accorder d'incitations au personnel que pour la détection de nouveaux malades ou dans lesquels, certaines circonstances sous-jacentes encouragent les malades à falsifier leurs antécédents de traitement. Il convient de prendre des mesures pour assurer un environnement confortable à l'entretien et pour éliminer les obstacles empêchant les malades d'indiquer de manière ouverte et fiable les traitements qu'ils ont reçus précédemment. Il est possible qu'en se sentant mieux après avoir commencé le traitement, les malades soient plus disposés à fournir des détails sur leurs traitements antérieurs.

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 des antécédents de traitement complets des malades lors de l'enquête peut limiter les erreurs dans leur classification.

6.3 Recueil, traitement et transport des expectorations

Le recueil, le traitement et le transport rapide, dans des conditions correctes, des échantillons en vue de leur livraison aux laboratoires participants sont essentiels pour garantir l'exactitude et la fiabilité des résultats. Le nombre d'échantillons à expédier dépend des méthodes d'analyse utilisées.

Les membres du personnel soignant doivent être bien formés à fournir aux patients des instructions claires pour que ces derniers recueillent un échantillon d'expectorations satisfaisant. Des aérosols contenant *M. tuberculosis* peuvent se former lorsque les patients toussent pour produire l'échantillon d'expectorations. 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 et/ou d'autres procédés pour détruire les bacilles tels que l'irradiation par des rayons ultraviolets, 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.

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 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 boîtes froides pour transporter les échantillons du centre de santé au laboratoire. Si l'on s'attend à un manque de la fiabilité de la chaîne du froid et à des délais importants dans le transport (plus de 3-4 jours), on ajoutera un volume de chlorure de cétylpyridinium (CPC) à 1 %, grossièrement égal au volume d'expectorations. 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 expectorations mélangées à du CPC ne peuvent être cultivées que sur des milieux à base d'œuf, et non sur des milieux liquides ou à base de gélose. Le test Xpert MTB/RIF et la technique d'hybridation moléculaire inverse sur bandelette donnent des résultats fiables sur les expectorations mélangées à du CPC et, s'ils sont transportés et entreposés à la température ambiante, les échantillons obtenus pourront être testés pendant au moins un mois après la production des expectorations.

Le numéro unique d'identification du patient dans l'enquête devra être inscrit sur chaque récipient renfermant des échantillons (pas sur le couvercle) et sur les formulaires de recueil d'échantillons et de demande d'analyse. Les formulaires de laboratoire standard qui accompagnent les échantillons d'expectorations pendant leur expédition et la demande d'analyse devront être modifiés si nécessaire pour les utiliser pendant l'enquête.

Pour garantir la traçabilité, le centre de santé devra tenir un registre dans lequel il consigne les éléments suivants : numéro d'identification dans l'enquête, date de

collecte des échantillons, date d'expédition des échantillons, date de réception des résultats de laboratoire, date de transmission des résultats au malade.

6.4 Méthodes d'analyse

L'algorithme de test diagnostique défini dans la phase de planification de l'enquête devra être suivi tout au long de celle-ci.

6.4.1 Enquêtes reposant sur la mise en culture des échantillons

Décontamination

La décontamination des échantillons d'expectorations a deux objectifs :

- la destruction des bactéries autres que les mycobactéries ;
- l'homogénéisation.

La décontamination vise à détruire le plus possible la flore contaminante, tout en nuisant le moins possible aux mycobactéries. Différentes techniques sont disponibles pour ce faire et le choix de cette technique peut avoir une incidence sur les résultats.

Partout dans le monde, la technique privilégiée pour réaliser la décontamination avec une concentration finale d'hydroxyde de sodium ne dépassant pas 2 % (en utilisant une quantité égale de solution mère de NaOH à 4 % et d'échantillon) est la méthode de Petroff. Cependant, si les expectorations ont été mélangées à du CPC pour le transport, la décontamination par NaOH ne devra être appliquée que si le délai entre le recueil de l'échantillon et son traitement dépasse une semaine et le temps de contact devra être ramené à 5-10 minutes. Si l'on doit effectuer une culture sur milieu liquide, la méthode de décontamination de choix fait appel à l'association NaCl-NaOH.

Culture et identification

Avant d'être traités dans le laboratoire de référence, les échantillons d'expectorations devront être maintenus dans un réfrigérateur à + 4 °C et soumis, dès que possible, à un examen bactériologique. Néanmoins, les échantillons mélangés à du CPC ne devront pas être entreposés dans un réfrigérateur. Avant l'inoculation du milieu, les échantillons mélangés à du CPC devront être centrifugés sans refroidissement et décantés le plus possible. La culture en milieu solide ou liquide et l'identification devront être pratiquées conformément aux recommandations de l'OMS (20,29).

Toutes les cultures positives devront être conservées jusqu'à ce qu'elles aient été réanalysées au LSR ou que la souche concernée ait été exclue des analyses suivantes. Ces cultures positives devront être entreposées dans un congélateur à une température de -20° C au moins. En outre, tous les résidus d'expectorations et les lames d'examen microscopique devront être conservés jusqu'à ce que les résultats de la culture finale et des TDS soient disponibles.

Mesures de sécurité biologique

Toutes les procédures faisant intervenir la manipulation d'échantillons en vue de leur mise en culture ou de la réalisation de TDS devront être effectuées dans un laboratoire de la tuberculose à haut risque, tel que défini dans le *Manuel de sécurité biologique pour les laboratoires de la tuberculose de l'OMS* (29). Il faut procéder avec une prudence particulière lorsque l'on ouvre, ferme ou secoue des flacons ou lorsqu'on centrifuge des matières, toutes ces opérations pouvant donner lieu à la production d'aérosols infectieux. Le transport de cultures de bacilles tuberculeux présente des risques particuliers en cas d'incident ou de rupture du contenant. Il est donc extrêmement important que les échanges de souches entre le laboratoire central de référence et le LSR s'effectuent conformément aux réglementations présentées dans l'*annexe 7*.

Tests de sensibilité, y compris les tests de contre-vérification

Les tests de sensibilité devront être pratiqués sur un isolement seulement pour chaque patient. Les laboratoires participants devront appliquer la méthode préconisée par l'OMS avec laquelle ils sont le plus familiarisés. Cette condition permet d'éliminer la variabilité susceptible de se manifester avec les changements de procédures de test.

Avant une enquête, les laboratoires devront avoir fait la preuve de leurs compétences en participant à au moins une tournée d'épreuves de compétences pour les TDS avec un LSR. En général, si le pourcentage de tuberculoses MR est faible, toutes les souches de tuberculose MR et 1 à 2 souches sensibles dont les porteurs ont été recrutés immédiatement après chaque malade porteur d'une tuberculose MR, devront être réanalysées. Si les cas de tuberculose MR sont nombreux, il peut être faisable de retester 10 à 30 % des souches de tuberculose MR et les 1 à 2 souches sensibles qui suivent.

Si les TDS pour les médicaments de deuxième intention ne sont pas disponibles dans le pays ou si le niveau de performances des laboratoires n'est pas connu, il est possible de réaliser des TDS pour les médicaments de deuxième intention à l'extérieur du pays, dans un LSR. Néanmoins, il faut trouver des ressources suffisantes pour couvrir les coûts correspondants auprès de ce laboratoire et le budget pour l'ensemble de ces travaux devra être convenu avant le début de l'enquête.

Le laboratoire central de référence devra utiliser ses propres formulaires standard de présentation des résultats pour enregistrer les résultats des cultures et des tests de sensibilité, en leur apportant toute modification éventuellement nécessaire à l'enquête. Ces résultats devront être transmis à l'équipe de coordination de l'enquête et au centre de diagnostic.

6.4.2 Enquêtes reposant sur des méthodes moléculaires

Tout test analytique approuvé par l'OMS peut être utilisé dans une enquête. A la différence des méthodes reposant sur la culture bactérienne, certains tests

moléculaires peuvent être facilement mis en œuvre au niveau du district où du sous district, comme le Xpert MTB/RIF. L'installation de machines Xpert à l'échelon périphérique permet de réduire notablement les difficultés logistiques de transport et de traitement des échantillons. Les tests moléculaires peuvent être employés seuls ou en association avec des méthodes reposant sur la mise en culture, en tant qu'outils de criblage initial, comme indiqué dans la section 5.2 *Définition de l'algorithme de test diagnostique*.

6.5 Suivi et évaluation

Un calendrier des visites de suivi dans tous les centres participants devra être établi. Une liste de contrôle peut être utile pour évaluer l'observance par le personnel du protocole d'enquête et pourrait inclure les questions suivantes :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients sont-ils respectés ?
- Si l'on compare le registre des tuberculoses tenu par le centre de santé et la liste des patients recrutés dans l'enquête, tous les patients répondant aux critères ont-ils été recrutés ?
- Les opérations de collecte, de conditionnement et de transport des expectorations sont-elles exécutées de manière sûre et conformément au protocole d'enquête ?
- Quel est le délai entre le recueil des échantillons et leur arrivée au laboratoire pour subir les tests ? (valeur moyenne et intervalle de variation en jours) ?
- Existe-t-il un registre pour garantir la traçabilité des échantillons expédiés et des résultats de laboratoire reçus, y compris le retour d'information au patient ?
- Des formulaires d'informations cliniques ont-ils été remplis pour tous les patients recrutés ?

À intervalles réguliers (tous les mois, par exemple), pendant la période d'accueil des patients, toutes les données produites par les centres de santé et les laboratoires devront être tabulées et examinées. L'épidémiologiste de l'équipe de coordination devra dresser des rapports réguliers sur la base des tableaux obtenus à l'intention de l'équipe de coordination. Ces rapports devront inclure les informations suivantes :

- les patients recrutés en pourcentage de la taille totale d'échantillon visée (et, pour les enquêtes par sondage en grappes par rapport à la taille de grappe échantillon visée) ;
- les patients recrutés en pourcentage de la population totale de patients remplissant les critères (ce qui nécessite une comparaison des patients enregistrés dans chaque registre de la tuberculose systématiquement tenu avec la liste des patients recrutés dans l'enquête) ;
- la qualité des informations biographiques et cliniques collectées, y compris les données manquantes, notamment en relation avec les antécédents de traitement ;

- le pourcentage d'échantillons testés négatifs pour *M. tuberculosis* ou contaminés ;
- le pourcentage d'échantillons collectés pour lesquels des résultats sont indisponibles ; et
- les problèmes de transport ou de logistique signalés par les centres de santé ou les laboratoires.

Si des problèmes importants sont identifiés, le coordonnateur national et les administrateurs du programme national de lutte contre la tuberculose ainsi que le laboratoire central de référence devront mettre au point un plan détaillé pour y faire face. Les informations manquantes devront être réclamées auprès des centres de santé concernés dès que possible après réception des échantillons. Une équipe de supervision doit se rendre dans chaque centre de santé où le recrutement est faible ou encore qui fournit des formulaires de collecte des données incomplets ou expédie les échantillons dans des délais trop longs.

À mi-parcours dans la réalisation de l'enquête, le coordonnateur national de celle-ci, les administrateurs du programme national de lutte contre la tuberculose ainsi que le laboratoire central de référence devront tenir une réunion à moyen terme 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, un bilan de suivi externe devra être réalisé par des experts qui ne sont pas membres de l'équipe de coordinations de l'enquête.

7

Gestion et analyse des données d'enquête

7.1 Gestion des données

La gestion des données a pour but de produire des données de qualité concernant des caractéristiques individuelles et des indicateurs agrégés, comme le pourcentage de cas porteurs d'une tuberculose MR. La gestion des données d'enquête permet de s'assurer de manière appropriée que les données sont complètes, fiables et traitées correctement et que leur intégrité est préservée. Elle couvre tous les processus et toutes les opérations de collecte, de manipulation, de nettoyage, de validation, d'analyse, de stockage/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 des investigateurs et du personnel ;
- remplissage des formulaires d'informations cliniques et d'autres documents liés à l'enquête, procédures pour corriger les erreurs éventuelles dans ces documents ;
- codage/terminologie pour enregistrer les caractéristiques des patients et leurs antécédents médicaux (dictionnaires de données)
- conception et test de la base de données ;
- saisie et vérification des données (contrôles aléatoires à la recherche d'erreurs, par exemple) ;
- validation de la base de données ;
- clôture de la base de données ;
- stockage sûr, efficace et accessible des données ; et
- évaluation de la qualité des données (c'est-à-dire de leur fiabilité) et assurance de la qualité.

Un gestionnaire de base de données devra être nommé pour prendre en charge les différents processus, y compris l'établissement d'une base de données à gestion centralisée. Si les compétences nécessaires pour la conception de la base de données ne sont pas disponibles au sein du programme national de lutte contre la tuberculose, il faudra solliciter des conseils auprès de partenaires externes comme des universités, des instituts de recherche, des organisations

non gouvernementales ou l'OMS. Un plan décrivant des systèmes de gestion des données appropriés devra être établi. L'équipe de coordination de l'enquête doit 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 des opérations et des processus pour générer des données exactes, complètes et vérifiables à l'aide des documents sources (données primaires), en accord avec les protocoles de traitement des données dans l'enquête, et pour rendre ces données disponibles pour l'analyse. Ce plan devra comprendre les volets suivants : 1) suivi de l'enquête ; 2) transfert, tri, saisie, validation et nettoyage des données ; et enfin 3) mise à disposition de ces données en vue de leur analyse.

Tous les patients recrutés dans l'enquête devront être entrés 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 analyses spécifiées dans le protocole d'enquête, telles que le rapport du pourcentage de patients ne disposant pas de données de TDS et les imputations multiples en cas de données manquantes (voir la section 7.2.1 *Imputation des données 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 capture électronique automatique des résultats de test, par exemple à partir des instruments GeneXpert, les résultats peuvent être tirés directement des 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 sont 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. Pour en savoir plus sur la gestion des données, se référer à la publication de 2011 de l'OMS : *Tuberculosis prevalence surveys : a handbook* (19).

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 3). 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 disposait pas d'échantillons pour poursuivre les analyses (échantillons perdus, par exemple) ; nombre de patients pour lesquels des analyses ont été réalisées, mais les résultats ne sont pas disponibles (échantillons contaminés, par exemple) ; et nombre de patients pour lesquels on dispose des résultats finaux 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 cultures pour réaliser des tests de sensibilité. Le pourcentage de patients donnant des frottis positifs et répondant aux critères pour lesquels les données de pharmacorésistance à la rifampicine et/ou à l'isoniazide sont manquantes devra être récapitulé par tranches d'âge, sexe, antécédents de traitement et site. Habituellement, lorsqu'un résultat de test de sensibilité à un médicament de première intention fait défaut dans une enquête reposant sur la mise en culture, les résultats pour tous les autres médicaments de première intention sont aussi manquants en raison de l'incapacité des cultures à se développer.
- *Analyse des schémas de pharmacorésistance.* Il est essentiel de disposer d'un tableau indiquant les pourcentages de nouveaux malades et de malades précédemment traités présentant une résistance à différents médicaments ou à différentes combinaisons médicamenteuses (la plus importante étant la résistance combinée à la rifampicine et à l'isoniazide). L'annexe 4 présente des tableaux indiquant les nombres agrégés de cas parmi les nouveaux malades et les malades antérieurement traités. Néanmoins, une estimation du pourcentage de cas présentant une pharmacorésistance qui n'est établie qu'à partir des malades pour lesquels on dispose de résultats de test (sensibilité ou résistance à la rifampicine par exemple, tuberculose MR ou non MR) 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 7.1 *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 4*).

Un logiciel statistique spécialisé est nécessaire pour analyser les données de pharmacorésistance provenant des enquêtes nationales par sondage en grappes. Il faut en effet prendre en compte les données manquantes et les effets du schéma de sondage 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 sondage en grappes sur le site Web du Programme mondial de lutte contre la tuberculose à l'adresse : http://www.who.int/tb/publications/2015/drs_guidelines/en/.

7.2.1 Imputation des valeurs manquantes

Comme indiqué dans la section 7.2 *Analyses des données*, 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 (TB MR ou TB non MR). 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. L'analyste peut ensuite appliquer la méthode statistique qu'il aurait utilisée en l'absence de valeurs manquantes (régression logistique, par exemple).

En général, on peut s'attendre avec confiance à obtenir une estimation non biaisée du pourcentage de cas de tuberculose pharmacorésistantes si i) le pourcentage de patients pour lequel il manque des données est faible ; ii) les données sont MAR ; iii) on utilise des modèles d'imputation appropriés ; et 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.

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 sondage 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 intragrappe) doit être prise en compte lors du calcul des écarts types (et des intervalles de confiance) pour le pourcentage estimé de tuberculose MR. Des comparaisons entre sous-groupes (entre individus infectés et non infectés par le VIH, par exemple) ne prenant pas en compte la corrélation intragrappe dans la réalisation des tests statistiques ou dans le calcul des intervalles de confiance pourraient aboutir à des interprétations ou à des conclusions erronées.

Pour prendre en considération la corrélation intragrappe, il faudra procéder à des calculs d'écarts types solides. Cela est possible par une analyse au niveau individuel des données d'enquête faisant appel à la régression logistique. Avec l'imputation multiple, les intervalles de confiance peuvent prendre en compte à la fois l'incertitude introduite par l'imputation et le manque d'indépendance statistique des individus à l'intérieur des grappes.

7.2.3 Sondage pondéré

Dans les situations où l'on a sélectionné la méthode d'échantillonnage PPS en tant que stratégie de sondage, mais où certaines unités de diagnostic n'ont pas été en mesure de réunir le nombre requis de cas pendant la période de recrutement, les données existantes en provenance de ces unités devront être comparées avec celles des unités ayant achevé leur recrutement. Si le nombre de patients recrutés dans chaque grappe varie fortement (ce qui ne devrait pas se produire si le protocole d'étude était respecté), on ne peut plus envisager d'utiliser réellement la méthode d'échantillonnage PPS. Si l'on craint que le nombre de patients recrutés dans une grappe puisse être associé au pourcentage de résistance à la rifampicine ou de tuberculoses MR, il est important d'introduire une correction dans l'analyse pour ce biais potentiel

Pour ce faire, il est possible d'affecter un facteur de pondération à chaque grappe qui soit proportionnel au nombre d'individus recrutés dans cette grappe. Par exemple, s'il était prévu d'atteindre une taille de grappe correspondant à 27

nouveaux malades et s'il existe de grandes variations dans la taille réelle des grappes en raison de difficultés pour recruter les malades dans certaines grappes, le poids affecté à chaque nouveau malade à l'intérieur d'une grappe donnée sera égal à 27, divisé par le nombre réel de nouveaux malades recrutés. Ces calculs devront être effectués pour tous les nouveaux cas, indépendamment de la réalisation des tests de sensibilité et de la disponibilité de leurs résultats. Il faudra effectuer l'analyse avec et sans pondération et examiner avec soin les différences entre les coefficients de modélisation. À moins qu'une taille d'échantillon n'ait été calculée séparément et atteinte pour les malades antérieurement traités, le sondage pondéré ne devra pas être appliqué aux cas précédemment traités. Les facteurs de pondération ne devront pas être utilisés lors de l'évaluation des facteurs de risque potentiels de pharmacorésistance tels que le VIH ou la tranche d'âge à l'aide de modèles faisant appel à la régression de logistique multivariée

7.2.4 Autres éléments à prendre en considération pour l'analyse des données

Le ratio des malades précédemment traités aux nouveaux malades dans un échantillon d'enquête peut ne pas refléter le ratio correspondant notifié par le programme de lutte contre la tuberculose au niveau national. Les différences éventuelles peuvent s'expliquer par : 1) des erreurs de classification des antécédents de traitement de la pratique de routine par rapport à la pratique d'enquête ; 2) des périodes de recrutement différentes pour les nouveaux cas et les cas précédemment traités ; ou 3) des erreurs aléatoires de sondage.

7.3 Interprétation des résultats

Lorsqu'un programme national de lutte contre la tuberculose établi adopte une chimiothérapie standardisée on observe généralement une baisse en conséquence du nombre de tuberculoses pharmacorésistantes parmi les nouveaux cas. Cependant, cela peut prendre du temps, car les patients infectés par des souches résistantes peuvent tomber malade au bout de nombreuses années. La présence de pourcentages élevés de résistance parmi les nouveaux cas peut indiquer que certains patients précédemment traités ont été classés par erreur comme nouveaux cas. L'identification et la correction de cette erreur est possible en réinterrogeant tous les nouveaux sujets chez lesquels une pharmacorésistance a été mise en évidence. Il convient d'explorer aussi les possibilités de contamination croisée lors des manipulations de laboratoire en tant que cause potentielle.

Les personnes plus jeunes ont une plus grande probabilité d'avoir été infectées récemment que les personnes plus âgées. Les pourcentages de pharmacorésistance parmi les nouveaux cas appartenant aux tranches d'âges inférieures fournissent donc des informations plus fiables sur les schémas de transmission récents des tuberculoses pharmacorésistantes et sur la qualité du programme national de lutte contre la tuberculose. Néanmoins, les nombres de malades porteurs d'une tuberculose pharmacorésistante dans les différentes classes d'âge peuvent être trop faibles pour permettre de déceler des différences significatives.

Les cas précédemment traités constituent un groupe hétérogène. De nombreux facteurs favorisent l'acquisition d'une résistance 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 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 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.

L'interprétation des résultats et des tendances au cours du temps fournis par les enquêtes périodiques devra toujours se faire 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 maladie, la prévalence du VIH, les modifications des schémas thérapeutiques standardisés ou empiriques, l'ampleur du secteur privé, les événements socio-économiques importants, les pénuries de médicaments, etc. Il est ainsi possible de faire une interprétation plus robuste des données de surveillance de la pharmacorésistance dans un contexte donné. Les données de surveillance de la résistance aux fluoroquinolones et au pyrazinamide chez les nouveaux malades et les malades précédemment traités peuvent servir de guide à la conception de nouveaux schémas thérapeutiques.

Partie III

Surveillance sentinelle pour
le suivi des tendances
au cours du temps

8

Conception d'un réseau sentinelle

8.1 Définition des objectifs

Un réseau sentinelle peut fournir des informations utiles sur les tendances de la pharmacorésistance au cours du temps, sans exiger autant de moyens et de temps qu'une enquête de pharmacorésistance à l'échelon national. **Les approches de ce type sont recommandées pour les pays qui disposent déjà de données de qualité provenant d'une enquête récente représentative à l'échelle nationale (données datant de moins de cinq ans), mais qui n'ont pas encore de système de surveillance en continu capable de détecter tous les cas de pharmacorésistance.** Cependant, les possibilités d'exploitation des données générées par un réseau de surveillance sentinelle se heurtent à une limitation importante : les résultats ne peuvent être généralisés au reste du pays, alors que cela est possible pour les enquêtes nationales de pharmacorésistance.

Un système de surveillance sentinelle pourrait avoir comme objectif approprié de suivre le pourcentage de patients porteurs d'une tuberculose pulmonaire à frottis positifs nouvellement atteints ou précédemment traités, qui présentent une résistance à la rifampicine, sur des sites sélectionnés, au cours du temps.

8.2 Définition de l'algorithme de test diagnostique

Les tests moléculaires rapides comme le Xpert MTB/RIF se prêtent bien à l'utilisation dans le cadre d'un système de surveillance sentinelle. En fonction des capacités de laboratoire disponibles dans le pays, on pourrait faire suivre ce test de l'application d'autres méthodes visant à atteindre des objectifs supplémentaires. Par exemple, la mise en culture et des TDS pour l'isoniazide pourraient être pratiqués sur les échantillons présentant une résistance à la rifampicine lors de l'application du test Xpert MTB/RIF, afin de déterminer le pourcentage de cas porteurs d'une tuberculose MR.

8.3 Échantillonnage des cas

8.3.1 Définition du cadre d'échantillonnage

Le choix des sites sentinelles dépend des objectifs du système. Certains pays peuvent au départ disposer des moyens de suivre les tendances dans des zones connues pour la forte charge de tuberculose pharmacorésistante qu'elles supportent. Néanmoins, pour être en mesure de suivre les tendances à la fois dans les contextes de faible et de forte charge de morbidité due à cette forme de tuberculose, les

sites sentinelles devront être sélectionnés parmi des zones géographiques et socioéconomiques diverses. Comme ces sites sont choisis intentionnellement et non au hasard, les résultats qu'ils fournissent ne peuvent être extrapolés au reste du pays. Les centres retenus comme sites sentinelles devront avoir les moyens de tester les nouveaux malades par des méthodes moléculaires rapides. Il devra s'agir de centres accueillant une charge de cas de tuberculose moyenne à forte.

Dans l'idéal, le réseau sentinelle devrait fonctionner en continu, sans limitation de la période de recrutement. Cependant, si les pays ne disposent pas des ressources pour mettre en place un réseau sentinelle en continu, on pourrait tester tous les malades tuberculeux répondant aux critères recensés sur les sites sentinelles conformément à l'algorithme de test prédéfini sur une courte période de temps (trois ou quatre mois, par exemple) jusqu'à ce que la taille d'échantillon requise soit atteinte.

8.3.2 Taille de l'échantillon

Si le pays ne dispose pas des moyens pour mettre en place un réseau de surveillance sentinelle en continu, il faut calculer la taille d'échantillon nécessaire pour les patients présentant une tuberculose pulmonaire à frottis positifs. Cette taille dépendra du nombre de sites sentinelles, la proportion attendue de patients dont la maladie était résistante à la rifampicine lors de la précédente enquête ; l'évolution anticipée en pourcentage de cette proportion ; et le niveau de précision acceptable. On utilisera la formule ci-après, qui inclut une correction pour population finie :

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

où :

N = nombre total de nouveaux malades présentant une tuberculose pulmonaire à frottis positifs enregistrés sur les sites sentinelles sélectionnés pendant une année ;

z = valeur de z (tirée de la distribution normale standard) correspondant au niveau de confiance souhaité (réduire la largeur de l'intervalle de confiance de 95 % à 90 % entraînera une certaine diminution de la taille d'échantillon nécessaire ; si l'intervalle de confiance = 90 %, z = 1,65) ;

d = précision absolue (sous forme décimale, par exemple 0,01 ou 0,02, ce qui signifie que la valeur s'écarte de 1 % ou 2 % au plus du pourcentage vrai) ;

g = estimation précédente du pourcentage de nouveaux cas présentant une résistance à la rifampicine * (1 + évolution anticipée de l'estimation précédente). Cette évolution anticipée peut être considérée comme l'évolution que le réseau sentinelle devrait être en mesure de détecter. Elle s'exprime sous forme décimale, avec un signe négatif si l'on s'attend à une baisse et avec un signe positif si l'on anticipe une augmentation. Par exemple, une diminution de 40 % par rapport à l'estimation précédente s'exprimerait sous la forme d'une évolution anticipée de -0,4 ; on obtiendrait ainsi :

g = estimation antérieure * (1 - 0,4) = estimation précédente * 0,6.

Certains pays peuvent avoir les moyens de réaliser les cultures et des TDS au niveau périphérique. Cette stratégie de test pourrait être utilisée dans le cadre d'un réseau sentinelle, sous réserve de tester tous les nouveaux malades tuberculeux, plutôt qu'un groupe prioritaire. Cependant, dans la plupart des pays, les tests seront pratiqués sur site avec le dispositif Xpert MTB/RIF. La probabilité que des échantillons soient contaminés ou égarés sera moindre que dans une enquête de pharmacorésistance reposant sur la mise en culture des échantillons. On pourra encore cependant enregistrer certaines pertes dues aux malades à frottis plus positifs n'obtenant pas de résultats au test Xpert MTB/RIF. C'est pourquoi, la taille d'échantillon calculée plus haut devrait être majorée de 5 % à 10 %.

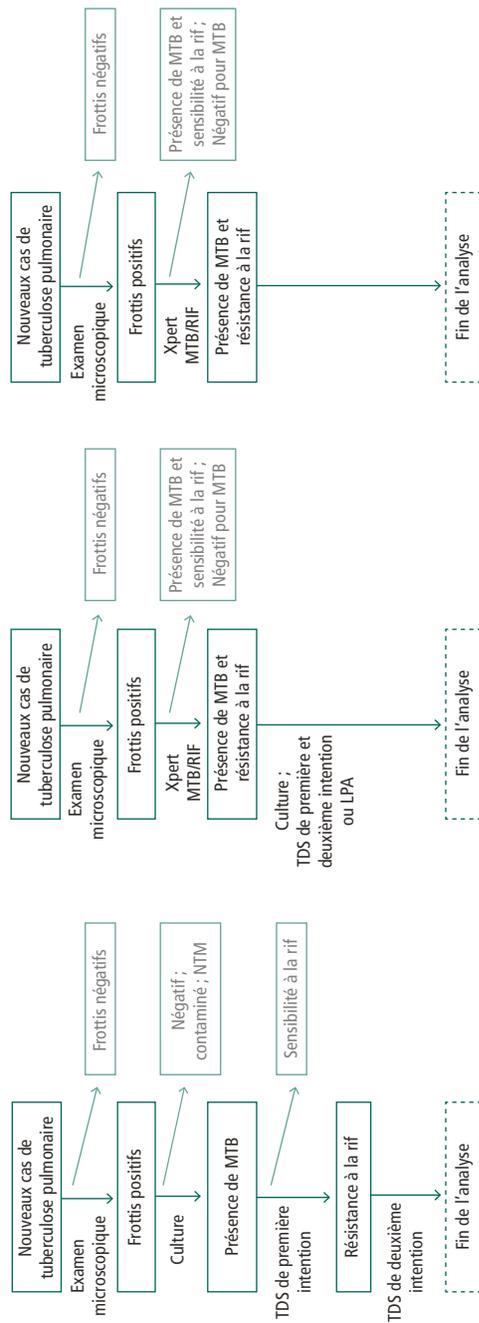
Une feuille de calcul Excel est téléchargeable à partir du site Web du Programme mondial de lutte contre la tuberculose à l'adresse : [http://www.who.int/tb/publications/2015/drs_guidelines /en/](http://www.who.int/tb/publications/2015/drs_guidelines/en/), pour aider au calcul de la taille d'échantillon. Elle fournit un outil pratique pour étudier l'influence de différents paramètres sur la taille d'échantillon requise. Elle est aussi utilisable sur l'ensemble de la période de recrutement pour évaluer si le nombre de patients recrutés est suffisant.

Références

1. Principes directeurs pour la surveillance de la pharmacorésistance dans la tuberculose. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1994.
2. Guide pour la surveillance de la résistance bactérienne aux médicaments antituberculeux. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997.
3. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2003.
4. Tuberculose : lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmacorésistance – 4e édition. Organisation mondiale de la Santé, 2010.
5. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): Policy Statement. Geneva: World Health Organization; 2008.
6. Technique automatisée d'amplification de l'acide nucléique en temps réel pour la détection rapide et simultanée de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine : utilisation du test Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et de la tuberculose extrapulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant : mise à jour de la politique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.
7. Manuel de mise en œuvre du test Xpert MTB/RIF. Guide technique et opérationnel : considérations pratiques. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2014.
8. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Geneva: World Health Organization; 1997.
9. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Report 2: Prevalence and trends. Geneva: World Health Organization; 2000.
10. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Third global report. Geneva: World Health Organization; 2004.
11. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Fourth global report. Geneva, World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2008.
12. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M-/XDR-TB). 2010 Global Report on Surveillance and Response. Geneva: World Health Organization; 2010.
13. Global Tuberculosis Report 2014 (en anglais) (résumé d'orientation en français sous le titre : Rapport 2014 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2014.
14. Standards and benchmarks for tuberculosis surveillance and vital registration systems: checklist and user guide. Geneva: World Health Organization; 2014.

15. Définitions et cadre de notification pour la tuberculose – Révision 2013. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.
16. Lignes directrices pour la surveillance de deuxième génération de l'infection à VIH : une mise à jour : connaître son épidémie. Genève, Organisation mondiale de la Santé et ONUSIDA, 2013
17. Politique de l'OMS pour les activités conjointes de lutte contre la tuberculose et le VIH. Principes directeurs à l'intention des programmes nationaux et autres partenaires (annexes en anglais). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012.
18. 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.* 13(2):171–6; 2009.
19. Tuberculosis prevalence surveys: a handbook. Geneva: World Health Organization; 2011.
20. Mycobacteriology Laboratory Manual. Global Laboratory Initiative; 2014.
21. Training Package on XPERT MTB/RIF. Global Laboratory Initiative; 2014.
22. Updated interim critical concentrations for first-line and second-line DST (as of May 2012). Geneva: World Health Organization; 2012.
23. Ethical issues to be considered in second generation surveillance. Geneva: World Health Organization; 2004.
24. *New ethics for the public's health*, 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 1999.
25. Ethical considerations in developing a public health response to pandemic influenza. Geneva: World Health Organization; 2007.
26. International ethical guidelines for epidemiological studies. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2009.
27. Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control. Geneva: World Health Organization; 2010.
28. Coleman CH, Selgelid MJ, Reis A, Reichman LB, Jaramillo E. The role of informed consent in tuberculosis testing and screening. *Eur Respir J.* 39(5):1057–9; 2012.
29. Manuel de sécurité biologique pour les laboratoires de la tuberculose. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012.
30. Toman's tuberculosis, case detection, treatment, and monitoring –questions and answers. Geneva: World Health Organization; 2004.
31. Lwanga S, Lemeshow S. Détermination de la taille d'un échantillon dans les études de santé : manuel pratique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1991.
32. Zignol M, Sismanidis C, Falzon D, Glaziou P, Dara M, Floyd K. Multidrug-resistant tuberculosis in children: evidence from global surveillance. *Eur Respir J.* 42(3):701-7;2013.

Annexe 1 – Approches destinées aux pays ne disposant pas des moyens pour exercer une surveillance continue



TDS – tests de pharmacosensibilité

LPA – hybridation moléculaire inverse sur bandelette

MTB – *Mycobacterium tuberculosis*

NTM – mycobactérie non tuberculeuse

Rif – rifampicine

	Enquête : approche classique	Enquête : criblage moléculaire	Réseau sentinelle
Niveau	Représentativité à l'échelle nationale	Représentativité à l'échelle nationale	Représentativité à l'échelle infranationale et non nationale
Schéma d'enquête	Échantillonnage en grappes avec une probabilité proportionnelle à la taille de l'échantillon pour sélectionner les centres de santé	Échantillonnage en grappes avec une probabilité proportionnelle à la taille de l'échantillon pour sélectionner les centres de santé	Sélection des centres de santé en fonction de raisons pratiques
Méthodes de laboratoire	Cultures seulement	Méthode moléculaire associée à la culture	Méthode moléculaire seulement
Besoins logistiques	Importants	Moyens	Faibles
Fréquence	Tous les 5 ans	Tous les 5 ans	En continu ou tous les ans
Exigences	Capacités de laboratoire permettant de soumettre un grand nombre d'échantillons à une culture bactérienne et à des tests de pharmacosensibilité phénotypique à des antituberculeux de première intention (TDS) et, dans les cas indiqués, à des antituberculeux de deuxième intention.	Capacités de laboratoire permettant de pratiquer des cultures bactériennes et des tests de sensibilité phénotypiques et moléculaires à des antituberculeux de première intention (TDS) et, dans les cas indiqués, à des antituberculeux de deuxième intention. Instruments GeneXpert .	Instruments GeneXpert
Schémas de résistance	Tous les schémas de résistance à des antituberculeux de première intention, y compris les tuberculoses MR et les tuberculoses préUR et les tuberculoses UR.	Résistance à la rifampicine, tuberculose multirésistante (tuberculose MR), tuberculose préUR et tuberculose UR.	Résistance à la rifampicine seulement

Annexe 2 – Liste de contrôle pour les protocoles d'enquête de pharmacorésistance

Introduction et considérations générales

- Profil du pays, y compris sa géographie, sa population, situation épidémiologique de la tuberculose et du VIH dans le pays
- Informations concernant le programme national de lutte contre la tuberculose, et notamment sa stratégie, sa conception opérationnelle, les schémas thérapeutiques employés
- Laboratoire central de référence et réseau de laboratoires dans le pays, en décrivant les systèmes d'assurance interne et externe de la qualité et en indiquant les liens avec un laboratoire supranational de référence (LSR)
- Tous les prestataires de soins de santé concernés sans lien formel avec le programme national de lutte contre la tuberculose (qu'ils soient publics, bénévoles, privés ou institutionnels) et les laboratoires ne participant pas au programme et effectuant des analyses de qualité garantie, désireux de prendre part aux activités de surveillance
- Données provenant des enquêtes de pharmacorésistance antérieures
- Données de l'analyse de cohorte précédente (y compris les données relatives à la recherche des cas et à l'issue du traitement)
- Prise en charge des patients chez lesquels on a diagnostiqué une tuberculose multirésistante ou plans de mise au point d'un programme thérapeutique
- Utilisation des antituberculeux de deuxième intention

Objectifs

- Objectifs réalistes et pertinents, compte tenu du schéma d'enquête choisi et du contexte national

Schéma d'étude

- Cadre et stratégie d'échantillonnage (par exemple échantillonnage de 100 % des centres de diagnostic, sondage en grappes)
- Calcul de la taille de l'échantillon
- Durée attendue de l'enquête

Recrutement des patients et logistique

- Période de recrutement pilote
- Période de recrutement des patients
- Critères d'inclusion et d'exclusion
- Procédure d'interrogation des patients

- Procédures de collecte des expectorations et modalités de manipulation, de transport et de stockage des échantillons
- Formulaire d'enregistrement des données :
 - formulaire de renseignements cliniques, prévoyant notamment des mesures pour la classification correcte des patients selon leurs antécédents de traitement, à savoir examen des dossiers, réinterrogatoire des patients
 - formulaire d'expédition des échantillons d'expectorations
 - formulaire pour consigner les résultats du laboratoire
- Registre de l'établissement de soins pour assurer la traçabilité des échantillons expédiés et des résultats de laboratoire reçus dans le cadre de l'enquête
- Dépistage et délivrance de conseils pour le VIH

Méthodes de laboratoire

- Algorithme de diagnostic choisi (un diagramme de circulation des flux est recommandé)
- Examen microscopique, préparation des milieux, culture et identification ; et test moléculaire si adapté
- Système d'assurance de la qualité en place
- Mesures de sécurité biologique
- Conservation et stockage des échantillons
- Retour des résultats aux centres de santé

Formation

- Calendrier et cadre de la formation
- Sujets traités
- Participants ainsi que leurs rôles et responsabilités

Suivi de l'enquête

- Membres de l'équipe de coordination, ainsi que leurs rôles et responsabilités
- Fréquence des visites de supervision sur les sites d'étude
- Suivi de la qualité des données
- Réinterrogatoire d'un sous-ensemble de patients pour confirmer les antécédents de traitement

Gestion et analyse des données

- Formulaire de collecte des données à utiliser
- Flux de formulaires remplis provenant des centres de santé et des laboratoires vers l'équipe de gestion des données
- Conception de la base de données et saisie des données
- Validation des données et assurance de la qualité

- Analyses statistiques à effectuer
- Communication des résultats aux parties prenantes clés et à la communauté scientifique

Ressources humaines

- Enquêteur principal, membres de l'équipe de coordination, responsable de la gestion des données, épidémiologiste/statisticien
- Personnel des centres de santé
- Techniciens de laboratoire

Budget (voir l'annexe 5)

- Consommables et fournitures de laboratoire
- Ressources humaines pour l'ensemble de la période de planification et de mise en œuvre de l'enquête et d'analyse et de diffusion des résultats
- Transport des échantillons
- Contrevérification des analyses au LSR
- Assistance technique

Déroulement

- Calendrier mois par mois (un diagramme de Gantt est recommandé – voir ci-après) pour la planification et la mise en œuvre de l'enquête et pour l'analyse et la diffusion des résultats

Considérations éthiques

- Consentement éclairé
- Mesures pour s'assurer que les patients diagnostiqués comme porteurs de souches pharmacorésistantes au cours de l'enquête reçoivent des soins répondant aux critères les plus exigeants
- Examen du protocole par les comités d'éthique concernés

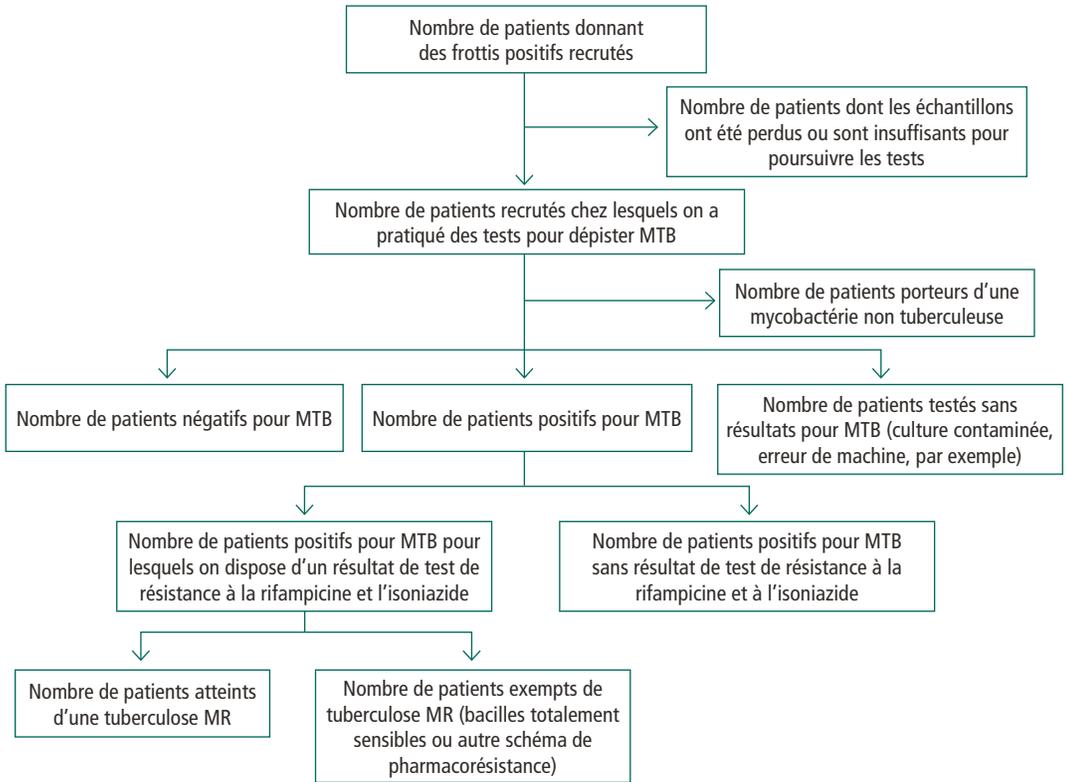
Pour obtenir une assistance technique dans l'élaboration d'un protocole d'enquête, veuillez contacter le secrétariat du Projet mondial à l'adresse : TB_DRS@who.int.

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	
Constitution de l'équipe de coordination nationale																									
Mise au point du protocole																									
Approbation éthique																									
Achat et distribution des approvisionnements																									
Mise au point et test de la base de données																									
Formation du personnel sur le terrain																									
Fonctionnement pilote sur plusieurs sites																									
Lancement de l'enquête complète sur tous les sites																									
Recrutement des patients en cours sur tous les sites																									
Activités de laboratoire																									
Gestion des données																									
Missions de suivi externe à mi-parcours																									
Contrevérification des analyses d'isolement par le LSR pour l'assurance externe de la qualité																									
Analyse et diffusion des résultats																									

* Les chiffres devront être remplacés par l'indication du nom du mois et de l'année, par exemple : avril 2015.

Annexe 3 – Schéma de circulation des flux pour les patients recrutés



Ce schéma de circulation des flux devra être modifié pour correspondre aux critères d'inclusion et aux méthodes d'analyse en laboratoire employés. Les nombres de patients dans chaque cadre devront être ventilés en fonction des antécédents de traitement (nouveaux cas, cas précédemment traités, antécédents de traitement inconnus)

Tuberculoses MR – tuberculose multirésistante

MTB – *Mycobacterium tuberculosis*

Annexe 4 – Tableaux récapitulatifs des résultats

POURCENTAGES DE CAS PRÉSENTANT UNE PHARMACORÉSISTANCE

	Nouveaux malades		Malades précédemment traités	
	Pourcentage (%)	Intervalle de confiance à 95 %*	Pourcentage (%)	Intervalle de confiance à 95 %*
Résistance à la rifampicine				
Résistance à l'isoniazide				
Tuberculose multirésistante (tuberculose MR)+				

* Comme indiqué dans la section 7.2 *Analyse des données*, les intervalles de confiance à 95 % calculés devront prendre en compte le schéma d'enquête, à savoir le sondage en grappes, le cas échéant.

+ L'estimation du pourcentage de cas de tuberculose porteurs de bacilles multirésistants devra être établie à partir de l'ensemble des patients recrutés, en ne se restreignant pas aux patients pour lesquels on dispose de résultats de test de pharmacosensibilité. Des méthodes statistiques telles que l'imputation multiple des valeurs manquantes devront être appliquées si nécessaire.

NOMBRES DE PATIENTS PRÉSENTANT UNE PHARMACORÉSISTANCE EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES CLÉS DES PATIENTS

Antécédents de traitement

	Nouveaux malades	Malades précédemment traités	Antécédents de traitement inconnus	Total
Tuberculose MR				
Tuberculose non MR				
Total				

Statut pour le VIH

	Positifs pour le VIH	Négatifs pour le VIH	Statut VIH inconnu	Total
Tuberculose MR				
Tuberculose non MR				
Total				

Sexe

	Hommes	Femmes	Sexe inconnu	Total
Tuberculose MR				
Tuberculose non MR				
Total				

Âge (ans)

	0-15	15-24	25-44	45-54	55-64	≥65	Total
Tuberculose MR							
Tuberculose non MR							
Total							

Tests de sensibilité aux antituberculeux de deuxième intention chez les patients atteints d'une tuberculose MR, en fonction des antécédents de traitement

	Nouveaux malades	Malades précédemment traités	Antécédents de traitement inconnus	Total
i) Nombre total de patients atteints d'une tuberculose MR pour lesquels on dispose de résultats de TDS pour une fluoroquinolone (FQ) quelconque et pour un agent injectable de deuxième intention quelconque (2LI)				
ii) Parmi les patients atteints d'une tuberculose MR enregistrés en i), nombre de patients sensibles à la fois à FQ et à 2LI				
iii) Parmi les patients atteints d'une tuberculose MR enregistrés en i), nombre de patients présentant une quelconque résistance à FQ				
iv) Parmi les patients atteints d'une tuberculose MR enregistrés en i), nombre de patients présentant une quelconque résistance à 2LI				
v) Parmi les patients atteints d'une tuberculose MR enregistrés en i), nombre de patients présentant une quelconque résistance à la fois à FQ et à 2LI (tuberculose UR)				

Annexe 5 – Modèle de budget d'enquête

Poste	Type d'unité	Coût par unité	Nombre d'unités	Total
Ressources humaines				
Investigateur(s) principal ou principaux				
Superviseur des activités de laboratoire				
Coordonnateur des opérations				
Concepteur de bases de données				
Responsable(s) de la gestion des données				
Technicien(s) de laboratoire				
Personnel logistique (chauffeur, secrétaire, par exemple)				
Personnes chargées des entretiens				
Soustrtotal				
Réunions de coordination (niveaux central et périphérique)				
Per diem				
Transport des participants				
Location de la salle et restauration				
Soustrtotal				
Cours de formation				
Per diem				
Transport des participants				
Location de la salle et restauration				
Soustrtotal				
Suivi et supervision				
Per diem				
Transport des superviseurs sur les sites d'enquête				
Subtotal				
Communication				
Fouritures générales (fouritures de bureau, impression, par exemple)				
Ordinateur(s)				
Crédit pour téléphone cellulaire				
Soustrtotal				

Poste	Type d'unité	Coût par unité	Nombre d'unités	Total
Laboratoire				
Réipients destinés aux expectorations				
Enceinte de sécurité biologique				
Centrifugeuse				
Réactifs, cartouches Xpert, etc.				
Autres (réfrigérateurs, par exemple)				
Soustrtotal				
Collecte et transport à l'échelle nationale des échantillons				
Réipients de transport, conditionnement				
Coûts de transport				
Soustrtotal				
Collecte et transport à l'échelle internationale des échantillons au LSR				
Réipients de transport, conditionnement				
Coûts de transport				
Soustrtotal				
Assistance technique fournie par le LSR				
Visites en vue de la planification et du suivi de l'enquête				
Coût des épreuves de compétences analytiques				
Contre-vérification des analyses pour l'assurance de la qualité externe des résultats				
Soustrtotal				
Assistance technique sur le plan épidémiologique				
Visites en vue de la planification et du suivi de l'enquête				
Soustrtotal				
Finalisation et diffusion des résultats				
Nettoyage et analyse des données				
Rédaction et publication du rapport				
Réunion de communication des résultats				
Soustrtotal				
TOTAL				

Annexe 6 – Exemple 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 malade est déjà inscrit dans le registre de la tuberculose, numéro dans ce registre :

A. IDENTIFICATION DU PATIENT

1. Nom :
2. Date de l'entretien : / / (Jour/ Mois/ Année)
3. Sexe : Homme Femme
4. Date de naissance : / / (Jour/ Mois/ Année) 5. Âge : ans
6. Date de recueil de l'échantillon d'expectorations Échantillon 1 / / (Jour/ Mois/ Année)
Échantillon 2 / / (Jour/ Mois/ Année)

Données collectées spécifiquement pour le pays (sur décision de l'équipe de coordination), par exemple :

7. Statut VIH : Négatif Positif Inconnu
8. Pays d'origine :

[Questions supplémentaires concernant d'autres facteurs de risque possibles : utilisation de drogues injectables, abus d'alcool, diabète, tabagisme, malnutrition, milieu urbain/rural, par exemple]

B. ANTÉCÉDENTS INDIQUÉS PAR LE PATIENT

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

S'il a été répondu non à la question 9, passer à la question 10^a. S'il a été répondu oui à la question 9, passer à la question 18.

10. Depuis combien de temps êtes-vous malade ?
11. Avez-vous déjà présenté les mêmes symptômes avant cet épisode ?
Non Oui Ne sait pas

^a 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 10 à 16 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 20 et 21) doit être saisie dans la base de données d'enquête électronique.

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

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

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

Non Oui Ne sait pas

14. Avez-vous déjà pris des médicaments antituberculeux pendant plus d'un mois ?

Non Oui Ne sait pas

15. Dans le cas positif, quel est leur nom ?

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

Non Oui Ne sait pas

17. Le patient s'est-il rappelé d'un traitement antérieur contre la tuberculose après ces questions ?

Non Oui Ne sait pas

C. DOSSIERS MÉDICAUX

18. Après un contrôle approfondi des dossiers médicaux et des autres documents disponibles au centre de santé, avez-vous découvert un enregistrement antérieur du patient pou ?

Non Oui Ne sait pas

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

D. DÉCISION FINALE

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

Non

Oui (les réponses aux questions 9, 17 et/ou 18 ont été « oui »)

Ne sait pas

21. S'il a été répondu « oui » à la question 20, quelle a été l'issue du traitement précédent ?

Guérison/achèvement du traitement

Échec, chez un nouveau malade, d'un schéma thérapeutique ne comprenant que des médicaments de première intention

Échec d'un schéma de retraitement ne comprenant que des médicaments de première intention

Échec d'un schéma thérapeutique comprenant des médicaments de deuxième intention

Perdu de vue

Autre

Ne sait pas

Annexe 7 – Expédition sans risque de matières infectieuses

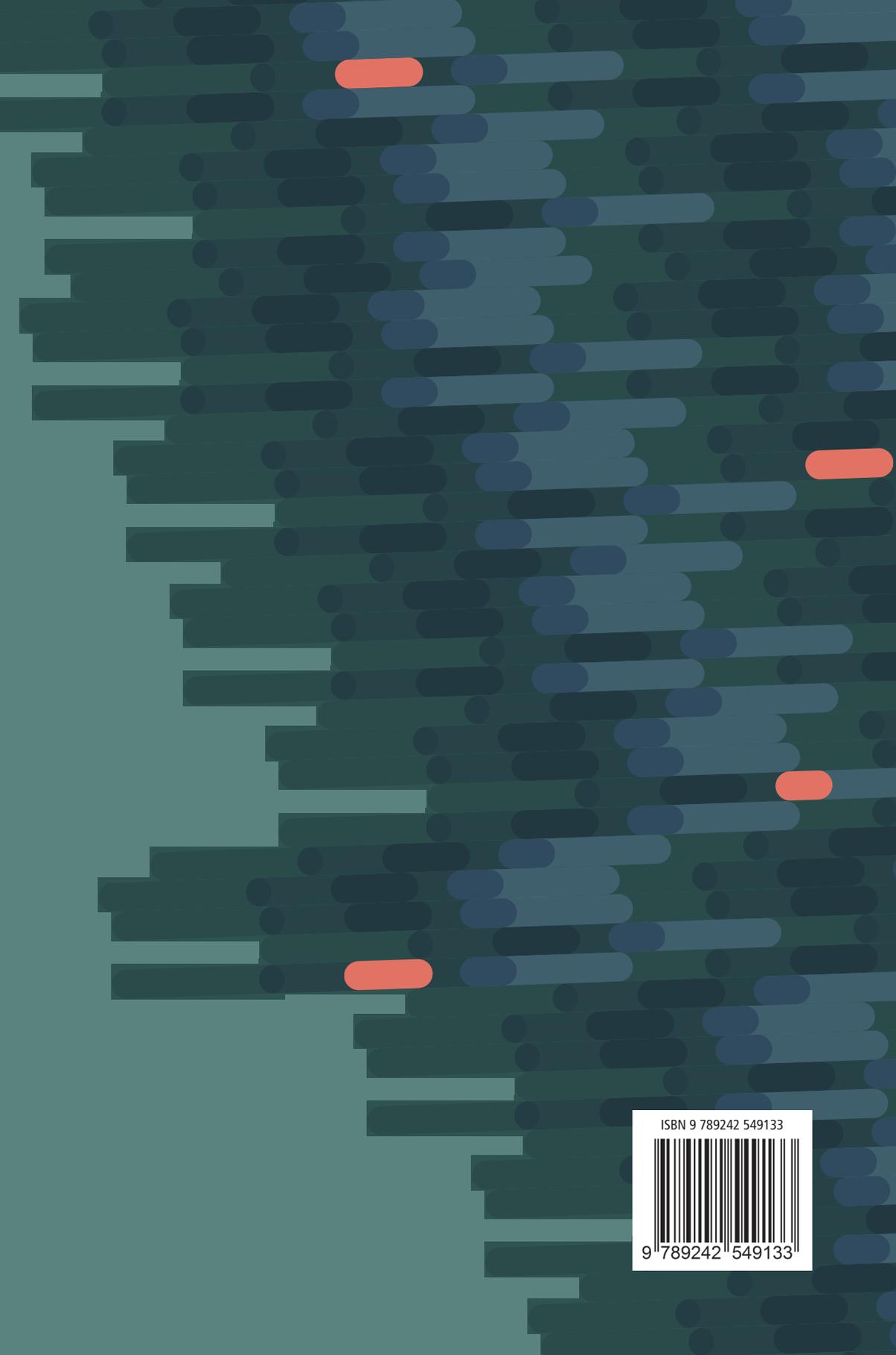
Pour procéder à l'évaluation externe de la qualité des tests de sensibilité, le laboratoire central de référence et un laboratoire supranational de référence doivent échanger des cultures. Les cultures de *M. tuberculosis* sont des matières infectieuses enrichies contenant un grand nombre d'organismes viables, susceptibles de provoquer une maladie chez l'homme. Le danger est encore plus grand lorsqu'on transporte des cultures de souches résistantes.

Les réglementations internationales relatives au transport des substances infectieuses doivent être appliquées pour leur expédition sûre et rapide. Pour expédier des cultures de *M. tuberculosis*, il faut absolument faire appel à des transporteurs ayant suivi une formation obligatoire appropriée (substance infectieuse affectant l'homme, UN2814, catégorie A).

Les cultures de mycobactéries devront être expédiées sur un milieu solide, placé dans des tubes à bouchon vissé constituant les récipients étanches primaires. Il ne faut pas expédier de cultures dans des boîtes de Pétri ou dans un milieu liquide. Les milieux liquides amplifient souvent pendant le transport une contamination de bas grade passée inaperçue, ce qui est à l'origine de grandes difficultés pour le laboratoire de référence. Si le temps de transport prévu est court (moins d'une semaine), aucun milieu ou liquide n'est nécessaire pour le transport du contenu d'une anse de bactéries. Placer la culture dans quelques gouttes d'eau stérile et/ou dans du chlorure de cétylpyridinium (CPC) à 0,5 % peut suffire.

L'observance des exigences relatives à l'expédition incombe à l'expéditeur, qui doit bien connaître la réglementation. Le non-respect de ces exigences peut entraîner des amendes et autres sanctions. Les transporteurs aériens internationaux interdisent rigoureusement le transport des substances infectieuses dans un bagage à main, tout comme l'utilisation des valises diplomatiques à cette fin.

Pour en savoir plus, voir le document de l'Initiative mondiale pour les laboratoires *Mycobacteriology Laboratory Manual* (2014) (20) et le *Manuel de sécurité biologique pour les laboratoires de la tuberculose* de l'OMS (2012) (29).



ISBN 9 789242 549133



9 789242 549133