

A stack of white laboratory boxes, likely for viral load testing. The top box is open, showing a greenish liquid inside. The boxes are labeled with handwritten text and printed information, including a barcode, a CE mark, and the text 'NAME', 'DATE', and 'FP'. There are four red circular markers on the top box, two of which are filled with red ink. The background is a light-colored wall.

FAIRE DE LA CHARGE VIRALE UN SUIVI DE ROUTINE

Réussites et défis de l'utilisation en routine du suivi de la charge virale

PARTIE 2 : LE LABORATOIRE DE TEST DE LA CHARGE VIRALE

FAIRE DE LA CHARGE VIRALE UN SUIVI DE ROUTINE

Réussites et défis de l'utilisation en
routine du suivi de la charge virale

PARTIE 2 : LE LABORATOIRE DE TEST DE LA CHARGE VIRALE

Médecins Sans Frontières (MSF)

www.msf.org
Twitter: @MSF_HIV
www.msfaccess.org/makingviralloadroutine

2016

Layout: Design for development
Cover photo: *Guilio Donini*



TABLE DES MATIÈRES

Abréviations et acronymes	3
Avant-propos	5
Sommaire Exécutif	6
Introduction	8
Choisir un type d'échantillon et une plateforme de test de la charge virale	10
Type d'échantillons	11
Défi lié au transport de l'échantillon	11
Plateformes de test de la charge virale	12
Quel type d'échantillon et quelle plateforme choisir	13
Plateformes de la CV : expériences des utilisateurs	15
Mise en place d'un laboratoire de test de la charge virale	20
Dois-je mettre en place un laboratoire de test de la charge virale ?	21
Dois-je acheter ou louer ma plateforme de test de la charge virale ?	23
Contraintes en matière d'infrastructures	24
Ressources humaines	24
Systèmes d'information du laboratoire	25
Assurance qualité (AQ) pour les dispositifs de tests de la CV	25
Gestion des déchets	26
Assurer le fonctionnement continu du laboratoire de test de la charge virale	28
Perspectives	36

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

AQ	assurance qualité
ARRM	Autorité de régulation rigoureuse du médicament
ASC	alimentation électrique sans coupure
CV	charge virale
EID	diagnostic précoce chez le nourrisson
EQAS	programmes externes d'évaluation de la qualité
ERP-D	panel d'experts pour la revue des tests diagnostiques
Fonds Mondial	Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme
MINSANTÉ	Ministère de la Santé
Near POC	« near point-of-care », test rapproché du point d'intervention
OMS-PPQ	OMS – Programme de pré-qualification
POC	« point-of-care », test au point d'intervention
POS	procédure opérationnelle standard
RAP	« rental agreement plan », contrat de location
RH	ressources humaines
ROI	retour sur investissement
SIL	système d'information de laboratoire
SMQ	système de management de la qualité
TARV	traitement antirétroviral
TAT	« turnaround time », délai d'obtention des résultats
TB	tuberculose
TCO	coût total de possession
TSS	taches de sang séché
VHC	virus de l'hépatite C
VPH	papillomavirus humain
Abbott VL	Abbott Molecular (Des Plaines, Illinois, USA): Instruments : m2000sp et m2000rt; Test : Abbott RealTime HIV-1
Biocentric VL	Biocentric (Bandol, France): Instruments: Nordiag Arrow et Fluorocycler (Thermocycleur en temps réel Biorad CFX96); Test : Générique HIV Charge Virale
BioMérieux VL	BioMérieux (Marcy L'Étoile, France): Instruments: NucliSENS EasyMAG et NucliSENS EasyQ; Test : NucliSENS EasyQ HIV-1 V2.0
Roche VL	Roche Molecular Diagnostics (Pleasanton, California, USA): Instruments : COBAS AmpliPrep / COBAS Taqman System (CAP/CTM); Test : CAP/CTM HIV-1 Test V2.0
SAMBA I	Diagnostics for the Real World (Little Chesterford, UK): Instruments : SAMBAprep et SAMBAamp; Test : SAMBA HIV-1 Semi Q Test
SAMBA II	Diagnostics for the Real World (Little Chesterford, UK): Instruments : fully automated module; Test : SAMBA II HIV-1 Qual Whole Blood test and SAMBA HIV-1 Semi-Q Test
Xpert HIV-1 VL	Cepheid (Sunnyvale, California, USA): Instrument: Genexpert IV; Test : Xpert HIV-1 Charge virale



AVANT-PROPOS

Lorsqu'au début de l'année j'ai rencontré Juliana, une militante pour les femmes vivant avec le VIH en Afrique orientale, elle m'a raconté que bien que née séropositive, ce n'est qu'à l'âge de 11 ans qu'elle a été diagnostiquée et mise sous traitement. Désormais, à 23 ans, elle est heureuse et fière de continuer de recevoir un traitement de première ligne en étant consciente de son efficacité. Juliana sait que le traitement marche parce qu'un test confirme que sa charge virale – la quantité de VIH qu'elle a dans le sang – est indétectable.

Le test de mesure de la charge virale est le moyen le plus important dont nous disposons pour déterminer si le traitement du VIH produit l'effet désiré. Mais tous les patients n'ont pas la même chance que Juliana, car ce test n'est pas encore largement disponible.

Dans ces conditions, comment les pays peuvent-ils aujourd'hui offrir des tests de charge virale en routine aux populations qui sont sous traitement antirétroviral ? C'est à cette question que ce rapport tente de répondre, en se fondant sur l'expérience accumulée au cours des quatre dernières années dans le cadre d'un projet financé par UNITAID et mis en œuvre par Médecins Sans Frontières (MSF). Le projet visait à établir la faisabilité du suivi de la charge virale dans des contextes à ressources limitées, et à déterminer si son utilisation pouvait être décentralisée.

Durant la majeure partie de la dernière décennie, les agents de santé se sont appuyés sur la numération des cellules CD4 pour surveiller la façon dont les personnes vivant avec le VIH répondaient au traitement. Ce test dénombre les cellules sanguines qui jouent un rôle important dans les défenses de l'organisme contre l'infection et la maladie.

Le nombre de cellules CD4 d'un patient diminue à mesure que progresse le VIH, mais augmente à nouveau lorsque la personne séropositive est mise sous traitement antirétroviral. Bien qu'utile, ce test ne permet pas de déterminer rapidement et avec exactitude comment le virus se comporte dans le corps. Et comme outil de surveillance, il n'est pas aussi efficace que le test de charge virale pour indiquer s'il y a échec thérapeutique.

Un test de charge virale permet de connaître rapidement et avec exactitude la concentration de VIH dans le sang. Si le traitement n'est pas efficace, le virus se réplique. En surveillant l'efficacité du traitement antirétroviral à juguler le virus, le test de charge virale peut prévenir un échec thérapeutique et éviter le passage à des schémas thérapeutiques de deuxième ligne plus onéreux et plus toxiques.

Une épidémiologiste de l'Université Harvard, Phyllis Kanki, a présenté la première étude démontrant que la mesure de la charge

virale était le seul moyen sûr d'établir rapidement l'efficacité du traitement antirétroviral. Dévoilée lors d'une réunion de spécialistes du VIH en 2009, l'étude a suscité un appel à rendre ces tests disponibles pour tous.

Leur adoption a initialement été retardée en raison des coûts élevés et du défi que représente leur déploiement dans les contextes à ressources limitées.

En 2013, les directives de l'OMS recommandaient la mesure de la charge virale plutôt que la numération des cellules CD4 dans la surveillance des patients sous traitement antirétroviral (TARV). Les cibles 90-90-90 de l'ONUSIDA visent notamment à « supprimer » la charge virale (c'est-à-dire faire en sorte que le VIH ne soit plus détectable dans le sang) chez 90 pour cent des personnes sous TARV d'ici 2020. L'ONUSIDA a estimé en juin 2015 que plus de 15,8 millions de personnes avaient accès au TARV, mais que moins de 30 pour cent d'entre elles avaient bénéficié d'un test de mesure de la charge virale.

En 2012, UNITAID a financé son premier projet mis en œuvre par MSF pour prouver qu'il était possible de vérifier l'efficacité du traitement anti-VIH en mesurant la charge virale. Près de quatre ans plus tard, ce rapport détaillé recommande des pistes pour le suivi de la charge virale en routine chez tous les patients sous traitement antirétroviral. Les auteurs tirent ensemble des conclusions et émettent des recommandations visant à aider les pays dans leur transition vers un suivi généralisé de la charge virale. L'une des principales conclusions est que les outils et les méthodes de mesure de la charge virale doivent être adaptés au milieu dans lequel ils seront utilisés. Une des autres conditions du succès est de collaborer avec les cliniciens, les agents de santé et les personnes vivant avec le VIH pour susciter une prise de conscience et créer une demande.

Nous avons un long chemin à parcourir si nous voulons atteindre les cibles en matière de santé mondiale. Ces trois dernières années, UNITAID a investi plus de 180 millions de dollars dans une série de projets visant à répondre aux besoins des pays en matière de diagnostic, à évaluer des solutions novatrices et adaptées et à générer des données essentielles pour éclairer les pays et les acteurs mondiaux sur les moyens d'investir plus efficacement dans ce domaine crucial de la lutte contre le VIH.

Les recommandations de ce rapport seront d'une valeur inestimable pour les pays qui cherchent à généraliser l'utilisation de cet outil vital de surveillance.

Lelio Marmora
Executive Director
UNITAID

SOMMAIRE EXÉCUTIF

Entre 2013 et 2016, un projet de MSF financé par UNITAID a fourni le soutien nécessaire aux programmes et aux laboratoires pour généraliser le suivi de la charge virale dans sept pays (RDC, Lesotho, Malawi, Mozambique, Swaziland, Ouganda et Zimbabwe), où ont été réalisés près de 320.000 tests de charge virale. Au cours de ces trois années, des stratégies programmatiques et de laboratoire ont été élaborées dans le but de favoriser la mise en routine du suivi de la charge virale. Un certain succès a été obtenu, mais d'importants défis restent à surmonter.

Basé sur une enquête réalisée dans dix sites de traitement ARV soutenus par MSF et sept laboratoires chargés de tester la charge virale, le rapport « Faire de la charge virale un suivi de routine » vise à partager les leçons apprises sur le terrain avec les Ministères de la Santé et les partenaires opérationnels. Le rapport se penche à la fois sur les stratégies programmatiques à appliquer au niveau de la clinique (pour les cliniciens, les conseillers et les patients) et sur les réalités liées à l'installation et au fonctionnement d'un laboratoire de mesure de la charge virale dans des contextes de ce type. Les plans nationaux destinés à systématiser le suivi de la charge virale doivent appairer la planification programmatique avec celle du laboratoire si l'on souhaite que les tests soient réalisés, et les résultats utilisés.

La partie 1 du présent rapport, **Stratégies programmatiques**, examine les résultats des étapes (« la cascade ») du suivi de la charge virale, depuis la couverture du suivi de routine de la charge virale jusqu'au passage au TARV de deuxième ligne. Dans les sites soutenus par MSF, la couverture du suivi de routine de la CV variait de 32 à 91 %, tandis que la probabilité d'obtenir un deuxième test après un résultat initial de charge virale élevée allait de 23% pour la plus faible à Changara, au Mozambique, à 71 % pour la plus élevée à Chiradzulu, au Malawi. Dans tous les sites, plus de la moitié (de 50 à 78 %) des patients testés une seconde fois gardaient une virémie élevée (> 1000 copies/ml). Bien que les taux de passage au traitement ARV de deuxième ligne aient augmenté de façon significative suite à l'introduction du suivi de la charge virale, ils restaient très faibles dans la plupart des sites. Pour empêcher les fuites dans la cascade du suivi de la charge virale, quatre axes programmatiques essentiels ont été identifiés pour mettre en routine le suivi de la charge virale : (1) renforcer les systèmes de santé pour leur permettre d'identifier les patients nécessitant un suivi de la charge virale et un soutien à l'amélioration de l'observance du traitement (SOT), (2) s'assurer qu'un agent de santé dédié fournisse un soutien psychosocial aux patients ayant une charge virale élevée (3) créer la demande pour le test de mesure de la charge virale, via la sensibilisation des patients et l'engagement de la société civile, et (4) décentraliser le passage aux ARV de deuxième ligne et transférer les tâches associées.

La 2ème partie du présent rapport, intitulée **Le laboratoire de test de la charge virale**, démontre que la généralisation du suivi

de la charge virale est possible dans ces contextes. Le choix de la plateforme de laboratoire permettant d'effectuer ces tests doit rester spécifique au contexte et tenir compte de la formation et disponibilité du personnel de laboratoire, de la capacité de préparation et de transport de différents types d'échantillons, du nombre d'échantillons à traiter et de l'urgence clinique du test. Si des plateformes polyvalentes sont disponibles, il faudra envisager également d'autres analyses, au-delà de la CV du VIH. Le plasma demeure l'échantillon de référence, mais pour l'utiliser dans des contextes décentralisés, il faudra investir massivement dans le transport des échantillons ou mettre en place la capacité de centrifuger et de conserver les échantillons dans les cliniques périphériques. L'utilisation d'échantillons de taches de sang séché (TSS) ainsi que de tests diagnostiques au point d'intervention (POC) a permis de surmonter les défis relatifs au transport des échantillons de plasma et a considérablement facilité la généralisation du suivi de la charge virale.

Dans certains contextes, les tests de charge virale ont été « externalisés » dans des laboratoires privés hors du pays, soit afin de faire face à l'instabilité politique et économique du pays (ne permettant pas la mise en place – coûteuse – d'un laboratoire permanent), soit en tant que phase « de lancement » du suivi de la CV. Dans certains laboratoires, le délai d'obtention des résultats était tellement long, qu'il a été décidé d'externaliser les tests de charge virale, afin de pouvoir continuer à fournir le service aux patients, et éviter de voir disparaître un élan politique favorable à l'utilisation de la CV comme outil de monitoring des traitements ARV. Lors de la mise en place d'un laboratoire, la possibilité de louer les plateformes de biologie moléculaire utilisés pour les tests de charge virale a permis de réaliser des économies, d'offrir une flexibilité et de garantir la continuité du service et du suivi. Par ailleurs, dans les contextes où l'on cherche à généraliser le suivi de la charge virale, il est également essentiel de mettre en place des processus de gestion des déchets produits par les plateformes ; un volet qui nécessite encore soutien technique, réglementations et financements.

Nos équipes MSF sur le terrain, en collaboration avec les Ministères de la Santé, ont réussi à faire progresser la généralisation du suivi de la charge virale, en développant des modèles de soins qui optimisent l'utilisation et les avantages de ce test. Nous espérons que les leçons tirées des réussites et des échecs documentés dans ce rapport se traduiront par une augmentation du nombre de patients ayant accès aux tests et à la prise en compte des résultats de tests dans la gestion clinique des patients. Pour réussir à généraliser le suivi de la charge virale, il faut garantir un financement durable et faire en sorte que les Ministères de la Santé, les bailleurs de fonds et les partenaires opérationnels élaborent une réponse coordonnée. Ce n'est qu'à cette condition que l'on réussira véritablement à systématiser l'utilisation de la charge virale comme outil de monitoring des traitements ARV.

Vicente Descalzo

Lorsque nous avons lancé notre projet VIH l'an dernier, nous ne pensions pas que le suivi de la CV serait possible. Cependant, en envoyant les échantillons TSS à un laboratoire privé en Afrique du Sud, nous recevons les résultats en l'espace de deux semaines. Nous croyons désormais qu'il sera peut-être même possible d'utiliser notre appareil GeneXpert. Si c'est possible ici, c'est possible partout.

Dr Vicente Descalzo Jorro, médecin, Yambio, Soudan du Sud

INTRODUCTION

Entre 2013 et 2016, grâce à une initiative financée par UNITAID, MSF a soutenu, sur sept sites de six pays (RDC, Malawi, Mozambique, Swaziland, Ouganda et Zimbabwe) le développement de la capacité à réaliser des tests de charge virale (CV) au niveau du pays.

Cette initiative avait pour but de documenter la faisabilité de faire fonctionner diverses plateformes de tests de charge virale, dans les divers pays. Le tableau 1 présente en détail les plateformes et les techniques d'échantillonnage utilisées dans les laboratoires appuyés par MSF. Le présent rapport s'appuie sur les conclusions issues des terrains et sur une enquête réalisée dans dix sites de traitement ARV soutenus par MSF et sept laboratoires chargés de tester la charge virale. En plus de l'expérience acquise dans les laboratoires soutenus par MSF, ce rapport se fonde également sur celle des programmes VIH menés par MSF qui avaient externalisé les tests de CV à des laboratoires nationaux et privés de Nairobi

et Durban, ce qui permettait de poursuivre le développement programmatique de la mesure de la CV au Kenya, au Lesotho, au Soudan du Sud et en Guinée en l'absence d'un laboratoire compétent dans le pays.

Les conclusions de ce rapport sont pertinentes tant pour les contextes à forte que ceux à faible prévalence, le choix de la plateforme devant être adapté au contexte. Au commencement du projet, la seule plateforme préqualifiée par l'OMS (OMS-PPQ) pour mesurer la CV en utilisant des échantillons envoyés sous forme de tâches de sang séché (TSS) était la plateforme NucliSENS commercialisée par BioMérieux. Trois ans plus tard, d'autres fabricants tels qu'Abbott et Roche ont également amélioré leurs techniques d'analyse pour les échantillons TSS, et de nouvelles plateformes de tests polyvalents rapprochés du point d'intervention (« near-POC ») sont également disponibles, ce qui permet de faire évoluer de façon plus probante la mesure de la CV.




CE QUE NOUS AVONS APPRIS

- La généralisation de la mesure de la charge virale du VIH est possible dans les contextes à ressources limitées.
- Le choix de la plateforme doit être adapté au contexte. Il doit prendre en compte le type d'échantillon, le volume que l'on prévoit de traiter, les besoins d'analyse en plus de la CV du VIH – p. ex. diagnostic précoce du nourrisson (EID), tuberculose (TB) – ainsi que l'urgence clinique du test.
- Si le plasma est utilisé dans des environnements décentralisés, il faudra considérablement investir dans le transport des échantillons et/ou mettre en place l'infrastructure nécessaire pour centrifuger les échantillons et les conserver dans la clinique. Dans les contextes où cela est impossible, l'utilisation d'échantillons TSS ou de diagnostics rapprochés du point d'intervention (si la capacité de traitement, les ressources humaines et l'infrastructure le permettent) a grandement facilité la généralisation du suivi de la charge virale.
- Grâce aux diagnostics au point d'intervention (POC) et rapprochés du point d'intervention (« near-POC »), il est désormais possible de transférer à des cadres moins qualifiés certaines tâches liées à la préparation et à l'analyse des échantillons. L'utilisation de POC et near-POC a permis de donner les résultats de leur CV le jour même pour 80 % des patients.
- L'externalisation des tests de CV à des laboratoires privés rend possible le suivi de la CV dans des contextes difficiles, où il n'était pas possible de développer la capacité nationale, et est

une solution de contingence importante lors de défaillances du système national.

- Pour généraliser le suivi de la CV, il est essentiel de renforcer la qualité des données grâce à des systèmes d'information de laboratoire (SIL) et d'utiliser des procédés innovants pour la transmission des résultats, tels que l'envoi des résultats par SMS.
- Il faut améliorer les capacités de maintenance et d'entretien des appareils, et ainsi diminuer le temps durant lequel les tests de CV ne peuvent être effectués pour cause de panne. Louer les plateformes plutôt que les acheter peut améliorer la maintenance effectuée par le fabricant.
- Un plan de contingence est essentiel (p. ex. l'externalisation des tests à un autre laboratoire) et doit pouvoir être activé selon des critères précis (p. ex. le dépassement d'un certain délai au sein d'un laboratoire pour l'obtention des résultats).
- Les contrats de location offrent une plus grande flexibilité, peuvent assurer un meilleur service et maintenance de la part du fabricant et faciliter la mise à niveau des plateformes lors d'améliorations techniques.
- La gestion des déchets reste un problème important pour lequel des solutions doivent encore être trouvées.
- La mise en commun des achats entre les pays peut engendrer des réductions de prix, mais n'est pas encore une pratique courante. Ceci devrait être coordonné par les bailleurs de fonds internationaux.

TABLEAU 1 : LABORATOIRES DE TEST DE LA CHARGE VIRALE SOUTENUS PAR MSF (2013-2016)

SITE	CONTEXTE DE LA PLATEFORME DE TEST DE CV	PLATEFORME DE TEST DE CV	TYPE ÉCHANTILLON UTILISÉ	TESTS CV EFFECTUÉS 2013-2015
 KINSHASA, DRC	Laboratoire hospitalier	Test Abbott RealTime HIV-1 (1 m2000sp, 1 m2000rt)		2364*
 CHIRADZULU, MALAWI	Laboratoire de l'hôpital de district et 4 cliniques de soins primaires	Diagnostics for the Real World, Test SAMBA HIV-1 Semi Q (1 SAMBAprep, 3 SAMBAamps)		26,106
 THYOLO, MALAWI	Laboratoire de l'hôpital de district	BioMérieux test NucliSENS EasyQ HIV-1 (1 easyMAG et 1 EasyQ) – remplacé par une plateforme Abbott RealTime HIV-1 (1 m2000sp, 1 m2000rt)		39,796
 MAPUTO, MOZAMBIQUE	Laboratoire national	BioMérieux test NucliSENS EasyQ VIH-1 (2 easyMAG et 1 EasyQ)		46,080
 SHISELWENI, SWAZILAND	Laboratoire de l'hôpital de district	Biocentric Générique VIH Charge Virale (2 NorDiag Arrow, 2 thermocycleurs Bio-Rad CFX-96) (1 opérationnel, 1 de secours)		65,633
 ARUA, OUGANDA	Laboratoire de l'hôpital de district	Diagnostics for the Real World, Test SAMBA HIV-1 Semi Q (2 SAMBApreps, 5 SAMBAamps)		15,391
 HARARE, ZIMBABWE	Laboratoire national	BioMérieux test NucliSENS EasyQ VIH-1 (2 easyMAG et 1 EasyQ)		99,180

* Nous avons commencé à effectuer les tests de charge virale à Kinshasa, RDC, à la mi-2015



Plasma



TSS

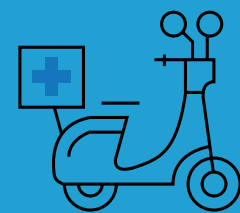
CHOISIR UN TYPE D'ÉCHANTILLON

ET UNE PLATEFORME DE TEST DE LA CV



CE QUE NOUS AVONS APPRIS

- L'utilisation d'échantillons de plasma et d'une plateforme centralisée est possible. Cependant elle nécessite des fonds importants pour le transport des échantillons et/ou des investissements supplémentaires dans l'infrastructure (chaîne du froid) et les ressources humaines (RH) au niveau de la clinique et du laboratoire pour centrifuger et conserver les échantillons.
- L'envoi d'échantillons de plasma à des sites centralisés a eu pour effet de limiter le nombre de jours où le sang des patients pouvait être prélevé, ce qui a eu pour conséquences le décrochage de certains patients et la diminution de la couverture des tests de charge virale.
- L'utilisation de tests rapprochés du point d'intervention ou d'échantillons TSS facilite la collecte quotidienne d'échantillons auprès des patients et allège la charge que représente le transport des échantillons.
- Les tests rapprochés du point d'intervention (SAMBA I et Xpert HIV-1 VL) utilisent des échantillons de plasma et par conséquent nécessitent des prélèvements veineux mais, lorsque ces machines sont installées au point d'intervention, le transport des échantillons n'est plus nécessaire. Ces plateformes permettent de fournir les résultats le jour même. À Chiradzulu, au Malawi, 80 % des patients testés avec SAMBA I ont reçu leurs résultats le jour même. Pour les 20 % restants, ils ont soit été prélevés trop tard dans la journée, soit le clinicien n'était plus disponible dans l'après-midi pour donner le résultat.
- Les tests rapprochés du point d'intervention (SAMBA I et Xpert HIV-1 VL) permettent de transférer les tâches de préparation et de traitement des échantillons à des techniciens non spécialisés en techniques laboratoire.
- La prise en charge financière du transport des échantillons est insuffisante et les efforts sont éparpillés. Ils doivent être coordonnés au niveau national et planifiés pour tous les types d'échantillons (CV, EID, TB, hématologie, biochimie). Il y a un urgent besoin de financement pour le transport des échantillons.



**LE TRANSPORT DES ÉCHANTILLONS
DOIT ÊTRE COORDONNÉ ET FINANCÉ**

TYPES D'ÉCHANTILLONS

L'échantillon de référence pour la CV du VIH reste le plasma que l'on obtient par centrifugation du sang total. Toutes les plateformes à haut débit centralisées peuvent mesurer la CV dans le plasma; les deux seules technologies rapprochées du point d'intervention (SAMBA I et Xpert VIH-1 VL) disponibles actuellement utilisent uniquement des échantillons de plasma. Il est prévu que bientôt, SAMBA II VL puisse utiliser le sang total capillaire, et que la séparation du plasma se fera dans la cartouche SAMBA II elle-même. Un prélèvement veineux est donc nécessaire pour prélever un échantillon de sang complet qui est mis dans un tube EDTA. Il faut ensuite centrifuger le tube EDTA afin d'extraire le plasma. Les directives actuelles recommandent que les tubes EDTA parviennent au laboratoire de test dans les 6 heures suivant le prélèvement, à moins que le plasma ne soit extrait sur place (centrifugation décentralisée) et arrive au laboratoire dans les 24 heures en l'absence d'une chaîne du froid. Lorsqu'une chaîne du froid est en place, le plasma reste stable pendant 5 jours moyennant une température de 4 °C, ou pendant une année à -20 °C.

Comme l'obtention du plasma peut être compliquée, en particulier dans les contextes où les prélèvements veineux ne sont pas possibles et où le transport des échantillons est difficile, les échantillons de tâches de sang séché (TSS) offrent une solution intéressante. Les échantillons TSS peuvent être transportés de façon sûre, restent stables à température ambiante, même au-dessus de 30 °C, et sont utilisés comme alternative aux échantillons de plasma. Des gouttes de sang complet sont déposées sur les 5 cercles d'un papier filtre, soit à la pipette à partir du tube EDTA ou directement appliquées après piqûre au doigt. Les opérations relatives au recueil de TSS selon ces deux méthodes ont été transférées avec succès à des cadres non médicaux (1). Le principe consiste à sécher les cartes, puis les emballer avec des sachets dessiccants et des cartes indicatrices d'humidité, qui agissent comme un contrôle qualité du taux d'humidité. Les procédures opérationnelles standards (POS) relatives à ces opérations se trouvent dans le répertoire des documents relatifs à la charge virale (2).

Cependant, l'utilisation d'échantillons TSS pour la mesure de la CV présente quelques difficultés :

1. À l'heure actuelle, un seul test est à la fois certifié CE et préqualifié par l'OMS pour l'utilisation d'échantillons TSS – le test BioMérieux (BM) NucliSENS EasyQ HIV-1. Abbott VL a récemment été certifié CE avec les échantillons TSS, et Roche travaille sur la mise au point d'une nouvelle technique de mesure de la CV à partir d'échantillons TSS.
2. La sensibilité est réduite en raison du plus faible volume de sang disponible (50-70 µl), comparativement à 1 ml de plasma, qui est la norme.

3. La spécificité est réduite en raison de l'ADN proviral (si extrait/amplifié – cela peut dépendre du test) et de l'ARN cellulaire, en particulier si la charge virale est faible (ce qui affecte la fiabilité du résultat au seuil critique recommandé par l'OMS de 1000 copies/mL pour confirmer un échec virologique).

La nouvelle technique de traitement des échantillons TSS développée par Abbott a récemment été certifiée CE, mais n'a pas encore été préqualifiée par l'OMS (avec des valeurs acceptables de sensibilité et de spécificité à un seuil de 1000 copies/ml). Une nouvelle technique d'analyse des échantillons TSS sur la plateforme Roche est en attente de certification. Treize articles revus par des pairs portant sur la plateforme Abbott, et un sur celle de Roche, ont été publiés. La sensibilité et la spécificité de leurs techniques d'analyse des échantillons TSS y sont évaluées. Toutefois, il convient de noter la petite taille des échantillons analysés dans toutes ces études. Une étude systématique publiée en 2016 présente ces données pour toutes les techniques disponibles (3).

DÉFI LIÉ AU TRANSPORT DES ÉCHANTILLONS

Comme mentionné précédemment, si l'on choisit de mesurer la CV sur échantillons de plasma, il faut suivre des consignes strictes quant au temps entre le prélèvement sanguin, la séparation du plasma et le transport du sang ou du plasma vers le laboratoire de test de la CV. Ces restrictions ajoutent une complication supplémentaire à une composante programmatique déjà complexe.

Sur 10 des 11 sites où l'enquête a été menée, MSF se chargeait d'effectuer le transport des échantillons, ou finançait une tierce partie pour le faire. Le manque de coordination au niveau national et l'absence de clarté dans la stratégie de financement du transport des échantillons sont des obstacles majeurs à la généralisation des tests de CV. Le Lesotho par exemple dispose d'un système national de transport des échantillons, coordonné par l'ONG Riders for Health, mais son financement n'est pas garanti. La majorité des sites ont mis au point des systèmes nationaux pour le transport des échantillons destinés au diagnostic précoce des nourrissons (EID) au moyen d'échantillons TSS. Cependant ceux-ci ne sont pas coordonnés avec le transport d'autres types d'échantillons, et bénéficient souvent de fonds verticaux.

Le transport des échantillons ne doit pas être organisé de manière indépendante pour chaque type d'échantillon, mais plutôt coordonné d'une manière transversale (crachats, CD4, biochimie, hématologie, EID, etc.). Il faut non seulement que les différents types d'échantillons soient coordonnés au sein d'un même système, mais que celui-ci intègre aussi la livraison des consommables et des produits de base afin de diminuer les ruptures de stock.



CHOISIR LE TYPE D'ÉCHANTILLON : QU'AVONS-NOUS APPRIS ?

• LES PLATEFORMES FONCTIONNANT SUR PLASMA UNIQUEMENT :

Si des plateformes de test de la CV sont déjà en place (c'est souvent le cas pour l'EID), nous pourrions être contraints d'utiliser des échantillons de plasma en raison de l'absence d'approbation réglementaire et/ou de préqualification par l'OMS pour l'utilisation d'échantillons TSS sur une plateforme donnée.

Au Lesotho, la seule plateforme disponible au niveau national est une Roche COBAS AmpliPrep / COBAS TaqMan, qui n'était pas approuvée pour l'analyse des échantillons TSS au moment où MSF était actif au Lesotho. Les cliniques au Lesotho sont situées dans des zones montagneuses reculées où le transport des échantillons est possible, mais difficile. Les contraintes logistiques liées au transport des échantillons signifient que les prélèvements ne pourraient se faire qu'une fois par semaine, ce qui obligerait les patients à parcourir de longues distances pour le prélèvement. Pour surmonter cet obstacle, une décision programmatique a été prise : envoyer les échantillons TSS à un laboratoire privé en Afrique du Sud pour analyse sur une plateforme préqualifiée pour ce type d'échantillons.

• DISPONIBILITÉ EN RESSOURCES HUMAINES POUR LES PRÉLÈVEMENTS SANGUINS :

A Thyolo, au Malawi, vu l'effectif restreint en personnel de santé, et une politique limitative quant aux personnes autorisées à effectuer un prélèvement, il n'a été possible de généraliser les tests de CV que grâce à la prise de sang capillaire (par piqûre au doigt). En 2012, une étude a été réalisée afin de valider si l'utilisation d'échantillons TSS obtenus par piqûre au doigt et préparés par du personnel non médical offrait une précision suffisante. L'étude a montré une sensibilité et une spécificité similaires à celles obtenues pour les échantillons TSS préparés par des techniciens de laboratoire (4) à partir de sang veineux.

• POSSIBILITÉ DE TRANSPORTER DES ÉCHANTILLONS :

Lorsqu'on utilise le plasma, il faut que les échantillons puissent être transportés le jour même à un laboratoire pouvant procéder à la centrifugation.

Au Kenya (où MSF envoyait des échantillons vers les laboratoires de test de la CV du MINSANTÉ), l'utilisation d'échantillons de plasma a été source de difficultés dans la généralisation du suivi de la CV, tant à Nairobi que dans les régions rurales de Homa Bay. À Kibera, Nairobi, les échantillons étaient initialement envoyés au laboratoire de test de CV deux jours par semaine, ce qui obligeait les patients de trois sites différents à se rendre au laboratoire de la clinique centrale pour les prélèvements. De nombreux patients ont ainsi cessé de se présenter. Puis, la clinique a commencé à prélever les échantillons cinq jours par semaine, mais cela a eu pour effet de réduire le nombre d'échantillons transportés chaque jour. Pour faire face à cette difficulté, la clinique a dû acheter un congélateur à -20 °C pour stocker le plasma et permettre le transport des échantillons deux fois par semaine.

Dans les projets soutenus par MSF situé dans le sous-comté de Ndhiwa, entre janvier et juin 2015, nous avons constaté que l'accès aux tests de CV était meilleur pour les patients suivis dans des structures de santé plus grandes (76 %) que pour ceux suivis dans des établissements plus petits et plus éloignés (49 %) et ce en raison des contraintes relatives au transport d'échantillons de sang complet provenant de sites éloignés.

A Chiradzulu, au Malawi, le transport des échantillons prélevés dans des sites qui ne sont pas équipés avec une plateforme « near-POC » SAMBA I doit se faire quotidiennement. En Ouganda, le transport est effectué deux fois par semaine.

Au Swaziland, pour réduire la fréquence du transport des échantillons, le personnel non médical de chaque clinique a été formé à effectuer les prélèvements et la centrifugation. Toutes les cliniques avaient par ailleurs la possibilité de réfrigérer les échantillons de plasma, ce qui a permis d'effectuer des prélèvements chaque jour, mais de limiter le transport des échantillons vers les laboratoires à deux fois par semaine seulement.

point d'intervention (nécessitant une infrastructure moins lourde et des ressources humaines moins spécialisées, mais utilisant le plasma); et les tests au point d'intervention « POC ». Le tableau 2 (au centre) décrit les caractéristiques des plateformes utilisées dans les laboratoires soutenus par MSF. SAMBA I a été la seule plateforme rapprochée du point d'intervention utilisée pendant toute la durée du projet conjoint de MSF et UNITAID. Bien que récemment certifiée CE (mars 2016), elle n'a pas encore obtenu la préqualification de l'OMS. La plateforme Xpert HIV-1 VL (avec certification CE-IVD et préqualification de l'OMS) est un dispositif rapproché du point d'intervention devenu disponible à la fin de 2015 qui offre l'avantage d'être une plateforme polyvalente; elle donne la possibilité de tester les échantillons pour la TB, l'EID, le VPH, le VHC, et d'autres tests sont en cours de développement. Les tests de la CV au point d'intervention même ne sont pas

encore sur le marché, bien que de nombreux produits annoncés sont « dans le pipeline » depuis 2012. En plus de SAMBA II, qui a été déployé dans la seconde moitié de 2016, trois autres dispositifs de test au point d'intervention sont actuellement en cours de développement, mais aucune date de lancement n'a été précisée et aucune préqualification de l'OMS n'a été accordée à fin 2016.

QUEL TYPE D'ÉCHANTILLON ET QUELLE PLATEFORME CHOISIR ?

La décision dépendra toujours du contexte. Voici les critères à prendre en compte :

• Est-ce que **les prélèvements veineux** sont possibles ? S'ils ne sont pas possibles, on peut utiliser des échantillons TSS obtenus par piqûre au doigt et choisir une plateforme permettant de traiter de tels échantillons.

• Le **transport des échantillons de plasma** est-il possible, sans que les patients n'aient à se présenter plus souvent pour le prélèvement ? Est-il possible d'augmenter la fréquence de transport ou d'effectuer la centrifugation et la réfrigération à la clinique ? Dans le cas contraire, il faudra utiliser les échantillons TSS, ou un dispositif rapproché du point d'intervention.

• **Combien de sites** envoient des tests de CV et quel est le **débit hebdomadaire prévu par site et collectivement** ? Quelles plateformes ou combinaison de plateformes (sachant qu'il est possible d'aligner plus d'un dispositif rapproché du point d'intervention afin d'augmenter le débit) permettraient de répondre à la demande ?

• Considérant à la fois les technologies centralisées et celles rapprochées du point d'intervention, quelles exigences en matière **d'infrastructure/espace et de RH** seront requises pour répondre à la demande ?

• Quels **autres types d'échantillons, et combien**, envoyés depuis la zone desservie, pourraient également être testés sur une plateforme polyvalente ? Par exemple, les échantillons EID et TB.

• Est-ce que tous les échantillons ont la même **priorité clinique** ?

» *CV chez un patient bien portant versus CV chez un patient en échec clinique – une plateforme rapprochée du point d'intervention positionnée à l'hôpital de district et utilisant des échantillons de plasma pourrait être la meilleure option chez les patients en échec clinique.*

» *L'EID chez un enfant dont la mère présente une charge virale « supprimée » comparé à l'EID chez un enfant dont la mère n'est pas sous TARV, n'ont pas la même urgence. Une plateforme near-POC (qui peut effectuer un EID à partir de TSS) située au niveau du district pourrait être employée pour les échantillons prioritaires.*

Au début de ce projet, une seule plateforme était approuvée pour les échantillons TSS (NucliSENS commercialisée par BioMérieux) et aucune technologie POC ou near-POC n'était disponible commercialement. Dans certains sites (à Thyolo, au Malawi, et dans tous les sites du Zimbabwe et du Mozambique), il n'était pas envisageable de mettre en place un système de suivi de la charge virale faisant uniquement usage de plasma; c'est pour cette raison que nous avons opté pour le type d'échantillon TSS, ce qui a limité le choix de la plateforme de CV à BioMérieux jusqu'à la fin de 2015.

A Chiradzulu (au Malawi) et à Arua (en Ouganda), SAMBA I été choisi pour démontrer la faisabilité de cette nouvelle technologie rapprochée du point d'intervention, et les tests ont été effectués en étroite collaboration avec le fabricant pour évaluer la sensibilité, la spécificité et la facilité d'utilisation sur le terrain. Biocentric a été choisi au Swaziland, car la collecte d'échantillons de plasma était possible, la plateforme pouvait être utilisée dans un laboratoire de district, et elle y avait déjà été utilisée comme plateforme "open source".

Abbott a depuis affiné sa technique afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité autour du seuil de 1000 copies/ml pour les tests réalisés à partir d'échantillons TSS, et a récemment obtenu la certification CE. Une plateforme Abbott a depuis été installée à Kinshasa (en RDC) ainsi qu'à Thyolo (Malawi) et Maputo (Mozambique) en remplacement ou complément des plateformes BioMérieux qui avaient initialement été installées.

En 2016, avec le choix grandissant de plateformes offertes, des études de faisabilité plus poussées combinées à des analyses de modélisation s'imposent pour guider l'utilisation stratégique de technologies rapprochées du point d'intervention et de plateformes centralisées à haut débit. Mais le contexte demeure l'élément déterminant et chaque site se doit d'évaluer les éléments ci-dessus. **La même solution ne convient pas à tous.**

DIAGNOSTICS FOR THE REAL WORLD, SAMBA I

Nous avons conçu un plan d'aménagement permettant l'installation d'un mini-laboratoire dans chaque clinique, plan qui pourrait être répliqué dans les autres sites. Nous avons prévu la place pour installer un appareil SAMBAprep et trois SAMBAamp. Une fois que les travaux de rénovation ont été terminés, l'installation de l'équipement a pris seulement une demi-journée. La formation a duré 3 jours et la plupart des opérateurs ont indiqué se sentir confiants après avoir réalisé 4 ou 5 séries de tests. Nous avons démontré dans une étude que du personnel non médical, recruté dans la communauté et bien formé, peut réaliser le test de charge virale sur SAMBA I aussi bien que les techniciens de laboratoire. Cela devrait améliorer la rétention du personnel, ce qui est difficile avec les techniciens de la laboratoire qualifiés. L'autre bonne nouvelle est que dans 80% des cas, nous avons réussi à fournir les résultats des tests le jour même, et que la plupart des patients étaient prêts à attendre pour leurs résultats.

Monique Gueguen, référente de laboratoire pour Chiradzulu, au Malawi, et Arua, en Ouganda

PLATEFORMES DE CV : EXPÉRIENCES DES UTILISATEURS

DIAGNOSTICS FOR THE REAL WORLD, SAMBA I

“ Nous avons eu quelques problèmes techniques en cours de route, qui ont été réglés par le fabricant (en changeant la forme de l'adaptateur pour réduire les interruptions du SAMBA prep et en réglant le problème d'étanchéité d'une des cartouches). À l'heure actuelle, de par la capacité de production encore assez faible liée à un niveau de commandes encore limité, le délai de fabrication des tests et des appareils est de l'ordre de 4 mois (bien que ce temps puisse parfois être réduit de moitié) et nous faisons face à des difficultés internes telles que des délais de dédouanement. Cependant, il est très simple de passer une commande, car tous les consommables sont fournis avec des kits, pouvant être stockés jusqu'à 37 °C.

De plus, SAMBA est la seule des technologies utilisées qui ne produit pas de déchets chimiques toxiques, ce qui est un réel avantage dans un pays où la gestion des déchets reste problématique.

En fin de compte, le laboratoire est très dépendant de l'organisation efficace du flux des patients. Si le prélèvement est effectué tard dans la journée ou si le clinicien est absent dans l'après-midi et ne peut transmettre les résultats le jour même, l'avantage de recourir aux tests au point d'intervention s'évanouit. ”

(Référente de laboratoire pour Chiradzulu, au Malawi, et Arua, en Ouganda)

BIOMÉRIEUX, NUCLISENS EASYMAG ET EASYQ

“ BioMérieux NUCLISENS a été la première plateforme approuvée pour tester les échantillons TSS en utilisant un seuil de 1000 copies/ml, donc nous avons une grande expérience avec cette plateforme. Elle nécessite relativement peu d'espace sur le plan de travail et nous n'avons pas eu besoin de faire installer des doubles portes dans les laboratoires. Avec deux appareils easyMAG et un EasyQ, le débit est plus élevé que celui des autres plateformes, mais pourrait être augmenté si le module easyMAG pouvait extraire plus de 24 échantillons. Nous pouvons également stocker les éluats plus longtemps (> 24 heures) ce qui est pratique. Le système de CQ est très commode, car chaque échantillon dispose d'un contrôle interne. Toutefois, si le contrôle négatif et/ou positif échoue, il faut reprendre toute la série de tests.

De plus, il y a beaucoup d'étapes manuelles, ce qui signifie que la charge de travail est plus grande pour le personnel de laboratoire. Il n'y a pas de système de décontamination autonome ; ce qui serait vraiment bénéfique. Devoir calculer manuellement le facteur de correction pour l'hématocrite demande beaucoup de temps ; pourquoi ne pas intégrer cette opération dans le système ?

Les procédures de maintenance quotidienne, hebdomadaire et mensuelle exigent beaucoup de temps de la part de l'utilisateur. La maintenance demeure un défi, mais a été nettement améliorée à mesure que les ingénieurs locaux ont acquis de l'expérience. ”

(Technicien de laboratoire, Laboratoire national de référence médicale, Harare, Zimbabwe)

CEPHEID XPRT HIV-1 VL

“ Je l'ai trouvé très simple à utiliser et la technique s'apprend rapidement, car nous utilisons Xpert pour la tuberculose et mes microscopistes peuvent facilement effectuer le test. Vous obtenez le résultat en 90 minutes et pouvez traiter quatre différents échantillons en même temps (EID, TB, CV et VPH dans notre projet). J'aimerais toutefois qu'il nous permette d'analyser des échantillons TSS, car cela faciliterait les choses. D'autres avantages sont les CQ intégrés et les réactifs ne nécessitant pas de réfrigération, ce qui est pratique dans les cliniques périphériques.

Nous avons quand même dû installer un climatiseur et il n'y a aucune option qui fonctionne sur batterie pour le moment. Il faudrait également changer l'étiquette sur les cartouches, car les cartouches de CV sont de la même couleur que celles de tuberculose, ce qui peut porter à confusion. De plus, l'appareil exprime le résultat de la charge virale en logarithme de base 10 (par exemple, sur Xpert, 10,000,000 copies est exprimé 1.0E7, soit 7 log). Nous devons donc convertir le résultat pour les cliniciens afin d'éviter les erreurs. ”

(Technicien de laboratoire, hôpital de la mission Gutu, Zimbabwe)

BIOCENTRIC

“ Nous avons réussi à couvrir l'ensemble du district de Shiselweni avec un test relativement peu coûteux et à démontrer que cela était possible en choisissant le plasma comme type d'échantillon, dans un contexte desservant 25 cliniques de soins primaires décentralisées à condition de bénéficier d'un bon système de centrifugation et de transport des échantillons.

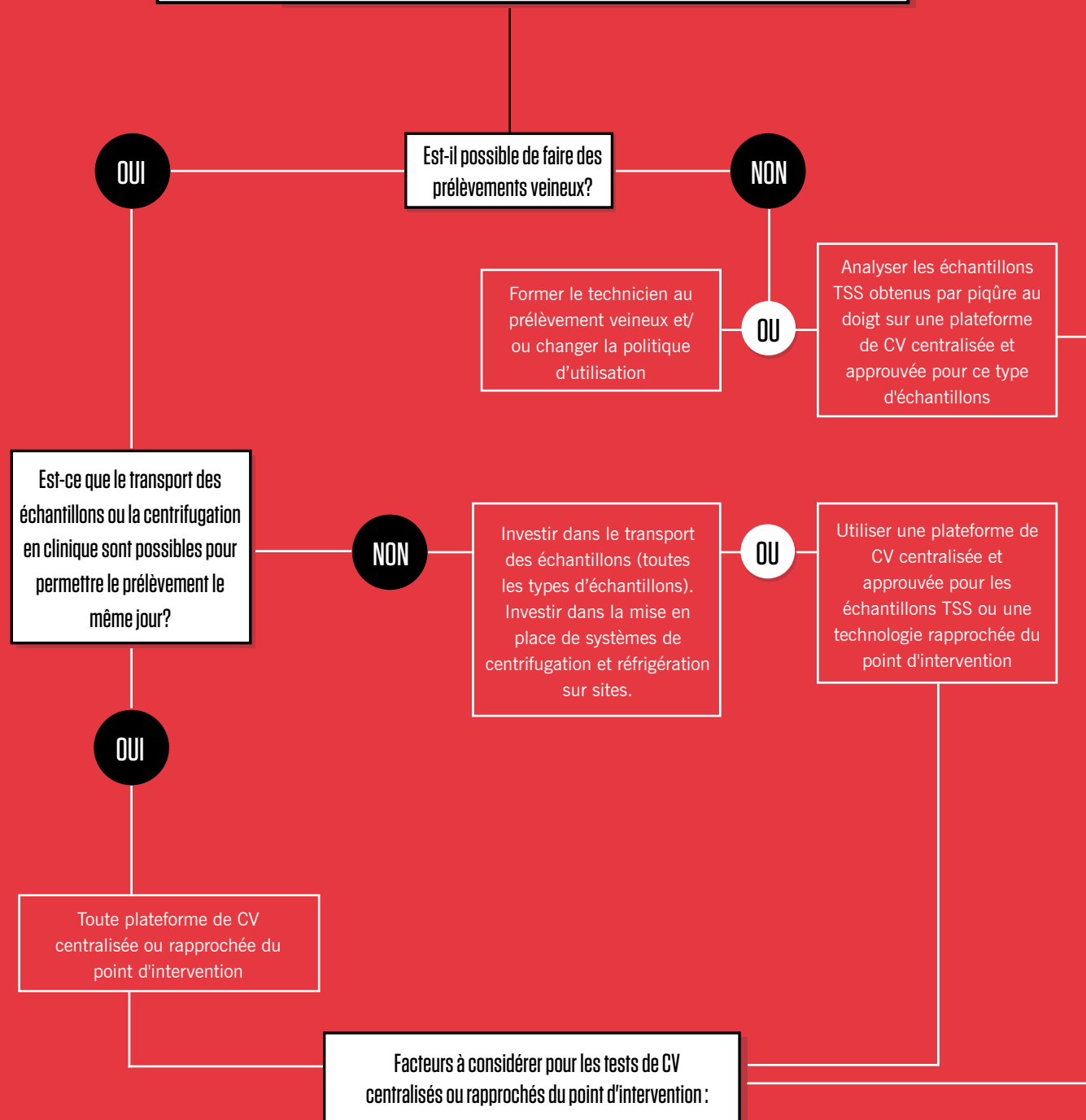
Ce que je n'ai pas aimé, c'est que la technique comporte beaucoup d'étapes manuelles, ce qui exige du personnel très bien formé et expérimenté. Trouver et fidéliser le personnel a été vraiment difficile.

La technique en elle-même n'est pas une « plateforme » intégrée, mais regroupe plusieurs instruments qui ne sont pas spécifiquement conçus pour la mesure de la CV : les deux plus importants sont le thermocycleur et les extracteurs d'acides nucléiques Arrow, le reste étant des centrifugeuses, des scellants et des micropipettes. Tout ceci tend à en faire une technique « ouverte », mais nous avons encore besoin d'un fournisseur (Biocentric) pour programmer les instruments et assembler les réactifs dans des kits prêts-à-l'emploi ; donc, il ne s'agit pas d'une plateforme « ouverte » à proprement parler. Si elle l'était véritablement, le fait d'obtenir les réactifs ailleurs rendrait la technique trop complexe pour une utilisation de routine. ”

(Réfèrent de laboratoire pour Shiselweni, Swaziland)

MESURE DE LA CHARGE VIRALE : APPROCHE CENTRALISÉE

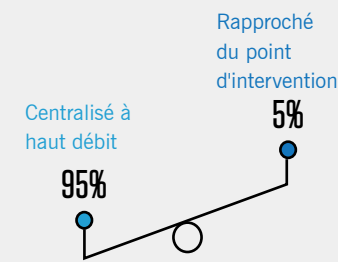
OU RAPPROCHÉE DU POINT D'INTERVENTION ?



- Facteurs à considérer pour les tests de CV centralisés ou rapprochés du point d'intervention :**
- Combien de sites faut-il desservir ?
 - Est-il possible de recourir aux tests rapprochés du point d'intervention dans tous les sites, ou seulement dans certains d'entre eux ?
 - Quel est le débit total par site ?
 - Quels sont les besoins en infrastructure/ressources humaines pour la technologie centralisée par rapport à celle rapprochée du point d'intervention pour le test de CV ?
 - Est-ce que d'autres échantillons, par exemple pour l'EID et la TB, peuvent être traités sur la plateforme sélectionnée ?
 - Y a-t-il des échantillons sélectionnés dont la priorité clinique est plus grande ?

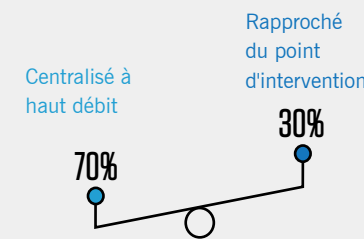
ÉTUDES DE CAS

CAS 01



- Population du district 220.000, prévalence du VIH 16 %.
- Le personnel peut effectuer les prélèvements veineux.
- Il y a de nombreux sites dans le district (25-30) avec un débit élevé (total : 1000 échantillons de CV par mois). Le transport des échantillons de plasma est impossible. Si les plateformes rapprochées du point d'intervention se situent dans des « hubs », le transport à partir de sites se limiterait à une fois par semaine. Les échantillons TSS sont donc choisis comme type d'échantillon à privilégier.
- La technologie rapprochée du point d'intervention que l'on utilise actuellement pour les tests de TB et que l'on retrouve en milieu hospitalier a la capacité de tester les patients prioritaires (patients hospitalisés en état d'échec clinique et les bébés exposés dont les mères n'ont pas été prises en charge en PTME).

CAS 02



- Population du district 220.000, prévalence du VIH 12 %.
- Cohorte sous TARV 14.000.
- Le personnel de la clinique ne peut pas effectuer les prélèvements veineux, sauf à l'hôpital.
- Il y a 2 hôpitaux et 7 cliniques de soins de santé primaires (SSP). 1 hôpital et 1 SSP (cohorte totale de 4000) sont situés à proximité et ont de la difficulté à accéder au transport pendant trois mois de l'année à cause des inondations. Les besoins quotidiens liés aux tests de CV pourraient être comblés dans ces deux sites en ayant recours à une technologie rapprochée du point d'intervention.
- Le débit dans les autres sites est élevé, et il n'y a pas de fonds supplémentaires disponibles pour augmenter le transport des échantillons à plus d'une fois par semaine. Les échantillons TSS seront utilisés pour les tests de charge virale de routine dans les autres sites.
- A l'hôpital, une plateforme rapprochée du point d'intervention est disponible et pourrait être utilisée pour effectuer les tests de CV des patients hospitalisés que l'on pense être en échec thérapeutique.

CAS 03



- Population du district 220.000, prévalence du VIH 6 %.
- Le personnel peut effectuer les prélèvements veineux.
- Il y a 6 sites dans le district dispensant des TARV, et traitant un débit quotidien d'échantillons que l'on pourrait gérer avec une technologie rapprochée du point d'intervention. Quatre sites sont près les uns des autres et la collecte quotidienne d'échantillons est faisable en moto. Les deux autres sites sont situés à une ou deux heures en voiture de l'hôpital de district. Pour satisfaire à la demande, il faut un dispositif rapproché du point d'intervention à l'hôpital qui dessert quatre cliniques, et un autre à chacune des cliniques restantes.

CAS 04



- La clinique TARV de cet hôpital est située dans un milieu urbain à faible prévalence (2 %) avec une cohorte sous TARV de 2100 patients.
- Le personnel peut effectuer les prélèvements veineux.
- Beaucoup de patients souffrant de complications sont référés à ce site, et le débit quotidien requis pour le test de CV est de 8 tests par jour. Le dépistage de la TB est proposé sur place.
- On a choisi la technologie rapprochée du point d'intervention en raison de l'urgence clinique des tests pour la majorité des patients de ce site. D'autres modules pourront être ajoutés si la demande augmente.

TABLEAU 2 : FAIRE DE LA CHARGE VIRALE UN SUIVI DE ROUTINE : L' EXPERIENCE DES LABORATOIRES SOUTENUS PAR MSF

Contexte du laboratoire				Caractéristiques techniques des plateformes										Système de transport des échantillons		Installation du laboratoire							Assurance qualité		Maintenance			Capacité de test et performance											
Site	Contexte où la plateforme de test de la charge virale est installée	Date de mise en place	Nombre de sites TARV desservis	Plateforme de test de CV	Modules installés	Test	Type d'échantillons approuvés	Type d'échantillons utilisés dans le projet	Degré d'automatisation	Agent capable d'effectuer le test	Taille de l'appareil (LxHxP cm)	Débit maximal : 8 heures par jour	Polyvalence	Formation	Système de transport des échantillons	Fréquence de transport des échantillons	Temps approx. entre la commande et l'utilisation de la plateforme	Nouveau bâtiment ou adaptation de l'espace existant	Source d'alimentation électrique	Eau	Stockage	RH	SIL	Format de transmission des résultats	CQ interne	CQ externe	Support technique disponible dans le pays	Défaillance la plus courante et sa cause	Temps de réponse	Plan de contingence	Capacité max pendant une période de travail de 8 h avec le nombre actuel de plateformes	Capacité annuelle (240 jours de travail)	Capacité annuelle pour les heures de travail spécifiées	Capacité annuelle pour les heures de travail spécifiées	Tests de CV réalisés, années 1-3	Capacité utilisée en heures de travail 2015 (%)	Taux d'erreur (%), année 1-3		
Uganda, Arua	Hôpital provincial	Sept 13	Hôpital régional et 2 centres de santé à proximité	SAMBA 1	2 SAMBA prep + 5 SAMBA amp	SAMBA 1 VIH-1 Test de plasma SemiQ. Plus ou moins 1000 copies/ml	Plasma (OMS-PPQ en cours; test certifié CE mars 2016)	Plasma	Semi-automatisé	Formation minimale pour les techniciens de laboratoire; formation de 10 jours pour les agents non médicaux	SAMBAprep 60x60x50 SAMBAamp 40x32x14.5	Utilisation 1 SAMBAprep et 3 SAMBAamp : 48 tests/jour	CV semi-quantitative (1000 copies) EID	Formation dispensée et incluse dans le coût initial de l'équipement	Véhicule/ conducteur MSF	Tests quotidiens sur place; transport des échantillons deux fois par semaine pour les cliniques périphériques	6-12 mois	Adaptation du bâtiment existant	Génératrice en cas de pannes d'électricité, et ASC dédié pour chaque instrument	Réservoir d'eau	Tous les consommables sont stockés dans un conteneur dédié dans l'enceinte de l'hôpital, en plus des stocks de la pharmacie de MSF à Kampala	2 techniciens de laboratoire, 1 secrétaire de laboratoire, 1 préleveur, 1 secrétaire de saisie des données	Saisie électronique de données de recherche (REDCap, Université Vanderbilt, USA). REDCap est un logiciel web en open source permettant aux utilisateurs d'apporter des modifications mineures. Utilisé hors ligne en Ouganda. REDCap est gratuit, mais l'installation et la maintenance exigent un ingénieur informatique. SAMBA n'est pas intégré à REDCap, toutes les données sont saisies manuellement. 580 résultats sont produits par mois en Ouganda	Les résultats sont extraits sous forme imprimée et REDCap peut produire régulièrement des listes sommaires de résultats. Les résultats de CV élevés sont identifiés manuellement sur le formulaire de résultat	Panel CQ DRW tous les 2 mois. CQ externe en continu de 5 % des échantillons testés avec une plateforme classique. Stockage de plasma : congélateur -80 °C. Bande contrôle interne vérifiée à chaque test.	CDC PT programme	DRW technicien ougandais	Incapacité à atteindre la température (1 SAMBA-prep remplacé après 2.5 ans), défaut de contact électrique (1 SAMBAamp remplacé après 2 ans)	Assistance en ligne dans les 24 heures (visite du site 7-14 jours)	Envoi à la clinique voisine avec SAMBA; une seule défaillance en 2015	80	19 200	7	16 800	2061; 6466; 6864	41%	1,99; 0,54; 0,44 taux d'erreur plus élevé dans la 1ère année en raison d'un défaut d'étanchéité sur la cartouche		
Malawi, Chiradzulu	Hôpital de district et 4 cliniques de soins primaires dans le district rural	Sept 13	Hôpital de district et 4 cliniques de soins primaires dans le district rural		Hôpital de district et chaque clinique : 1 SAMBA prep + 3 SAMBA amp										Quotidien pour le transport des échantillons de CV ciblés depuis les cliniques périphériques non équipées de SAMBA vers le laboratoire de district	< 6 mois dans les cliniques de soins primaires	Adaptation de l'espace existant dans la clinique	Pannes d'électricité fréquentes; ASC indépendant de 8h souvent insuffisant; plans pour l'installation d'ASC avec capacité de 48h	Réservoirs d'eau installés pour toutes les cliniques de soins primaires	Espace de stockage limité à l'hôpital de district, capacité de 250 tests donc un réapprovisionnement régulier de la pharmacie MSF est requis	Hôpital de district, 2 techniciens de laboratoire et 1 secrétaire. Dans chaque SSP 1 technicien de laboratoire et 1 secrétaire; aucune expérience	Contrôles effectués : date d'expiration du réactif, contrôle individuel des cartouches pour niveaux tampons et intégré des cartouches. Responsable CQ dédié et POS pour les processus de CQ			CDC PT programme	DRW technicien ougandais	Le roulement élevé du personnel a largement contribué à de fréquents retards de traitement avec SAMBAprep	Assistance en ligne dans les 24 heures (visite du site 7-14 jours)	48 dans un 1 site		11 520	Hôpital de district 11520; SSP 1 : 7200; SSP 2 : 8640; SSP 3 : 8640; SSP 4 : 7920	Hôpital de district : 1100; 5218; 6027; SSP 1 : 491; 2040; 2884; SSP 2 : 1478; 2782; SSP 3 : 190; 1835; SSP 4 : 124; 1937	Hôpital de district : 52 %; SSP 1 : 40 %; SSP 2 : 32 %; SSP 3 : 21 %; SSP 4 : 25 %	0,44; 0,21; 0,26				
RDC, Kinshasa	Hôpital de référence en capitale	Juin 15	Cohorte VIH de MSF à l'hôpital central CHK à Kinshasa	Abbott VL	Laboratoire de l'hôpital de district avec un dispositif d'extraction (Abbott m2000sp) et un dispositif d'amplification (Abbott m2000rt)	Abbott RealTime HIV-1	Plasma TSS : (OMS-PPQ en cours; test certifié CE mars 2016)	Plasma	Semi-automatisé	Technicien de laboratoire	Sp 179x187x124; Rt 34x49x45	93	EID, CV VHC, VHC génotypage	Formation dispensée dans le pays par le fabricant	Sur place	Non applicable									Oui											Contexte à faible prévalence – dispositif utilisé une fois/semaine pour la CV VIH et une fois/semaine pour EID			
Malawi, Thyolo	Hôpital rural de district	Mi 2011	District de Thyolo (28 sites); district de Nsanje (14 sites)	BioMérieux VL (changé à la fin 2015 pour Abbott VL)	1 easyMAG; 1 easyQ	NucisSENS EasyQ HIV-1	Plasma et TSS	Semi-automatisé	Technicien de laboratoire	Formation dispensée	EasyMAG 100x65x53; EasyQ 42x42x22	1 easy-MAG + 1 EasyQ : 140	VPH, panel respiratoire, méningite chez le patient immunodéprimé	Moto fournie par Riders for Health	Hebdomadaire	12-18 mois	Adaptation : les appareils BioMérieux VL ne nécessitent que très peu d'espace	Fréquentes pannes d'électricité, fin 2014, situation difficile en raison de fortes précipitations	Défi à la mise en place; les pannes d'électricité affectent la pompe à eau	Limité : stockage supplémentaire fourni au bureau de MSF	Personnel redirigé vers les tests de CV : 3 formés pour BM; 2 autres pour Abbott; aucun avec expérience	Système de gestion de l'information de laboratoire (SGIL, CHAI). Les résultats de CV produits par l'équipement sont téléchargés dans le SGIL en utilisant un port USB	1 commis responsable de la saisie des données; résultats produits uniquement sur papier. Le SGIL imprime les résultats de CV > 1000 copies/ml en rouge, mais la disponibilité des cartouches couleur n'est pas garantie	Humidité des échantillons TSS vérifiée avec les dessiccants et la carte d'indicateur d'humidité. POS pour l'AQ en place.	Programme CDC	Oui	Dommages au câble de l'amplificateur (m2000rt)	2 à 3 jours	140	33 600	8 heures (1 easyMAG; 1 easyQ)	33 600	9619; 15,416; 14,761	44%					
Mozambique, Maputo	Laboratoire national de Maputo	Fin 2013	Cliniques soutenues par MSF à Maputo (7) et Changara, Tete (10)	BioMérieux VL	2 easyMAG; 1 easyQ									Plasma et TSS	Semi-automatisé	Technicien de laboratoire	Formation dispensée	Par MINSANTÉ ou conducteur MSF, par voie terrestre/voiture	Hebdomadaire	6-12 mois	Adaptation	Fréquentes pannes d'électricité	Limité : stockage supplémentaire fourni au bureau de MSF	3 techniciens de laboratoire; 2 commis à la saisie de données	V LIS comme ci-dessous	Résultats individuels produits sur papier au laboratoire national et livrés deux fois par semaine aux sites de district; résultats individuels automatiquement signalés avec un visage souriant ou triste (pour < ou > 1000 copies/ml). Listes mensuelles de résultats sommaires générées sur papier pouvant être envoyées par courriel à chaque clinique en mettant en évidence les résultats de CV élevée	Échantillons rejetés en raison de la mauvaise qualité ou identification des échantillons ou des formulaires de demande insuffisamment remplis. Des contrôleurs d'humidité sont utilisés pour maintenir les taux d'humidité au sein du laboratoire, et les cartes indicatrices d'humidité accompagnent les cartes TSS pour surveiller les taux d'humidité des échantillons. Le responsable du laboratoire agit comme responsable CQ	Programme CDC	Oui	Mauvaise amplification en raison d'une panne d'électricité	2 jours et service offert de bonne qualité et uniforme	Envoi des échantillons à un laboratoire privé en Afrique du Sud	280	67 200	8 heures (2 easyMAG; 1 easyQ)	67 200	1595; 16,171; 28,314	42%	15; 2; 2
Zimbabwe, Harare	Laboratoire national de référence à Harare	Sept 13	CV de routine district de Buhera (28 cliniques), district de Gutu (19), district de Chikomba (13); CV ciblée district de Nyanga (19), hôpitaux centraux de Harare	BioMérieux VL pour les échantillons TSS; utilisation de la plateforme Roche existante pour l'EID et la CV sur plasma lorsque possible	2 easyMAG; 1 easyQ									Plasma et TSS	Semi-automatisé	Technicien de laboratoire	Formation dispensée	Tech. en santé environnement (moto, carburant payé par MSF) ou Riders for Health de la clinique au district; voiture MSF du district jusqu'en capitale; intention de transférer à DHL.	Hebdomadaire	6 mois	Adaptation	Pannes d'électricité occasionnelles mais ASC de 8 heures insuffisants	Défi avec l'installation initiale; maintenant uniforme	Limité : 2 semaines de réactifs	6 techniciens de laboratoire; 4 commis à la saisie des données	Système d'information sur la CV (VLIS), mis au point aux frais de MSF, mais disponible gratuitement. Equipement CV non relié au VLIS, VLIS adapté exactement au format du formulaire de demande de CV. Échantillons identifiés à l'aide des codes à barres lorsqu'ils sont prélevés; VLIS nécessite Microsoft Access. 4 commis à la saisie des données font le codage (environ 4474 résultats / mois). Au site pilote, la saisie de données faite en double à des fins de recherche	Au Mozambique et où le consentement est donné (indiqué sur le formulaire de demande de CV), un SMS est envoyé au patient avec un message disant que tout va bien ou leur demandant de se présenter à la clinique dès que possible. Les résultats de CV élevée sont envoyés à la clinique par SMS	Les niveaux d'humidité sont contrôlés au sein du laboratoire et maintenus à l'aide d'un hygromètre. Le Laboratoire national de référence vise l'accréditation ISO 15189 par SLIMPTA. Il y a un gestionnaire CQ dédié. Échantillons CV EQA envoyés au programme de contrôle qualité du CDC	Programme CDC	Oui, mais il faut renforcer les capacités	Défaillance de la pompe, du capteur de niveau de liquide, de la lampe, échec d'étalonnage. Moyenne de 3 pannes en 2015 :	Temps de réponse moyen du représentant local 3 jours; généralement, le représentant local n'a pas de pièces de rechange	Envoi des échantillons à un laboratoire privé en Afrique du Sud	280	67 200; 2 périodes de travail en traitent 134 400	8 ou 16 heures selon la demande (2 easyMAG; 1 EasyQ)	67 200 ou 134 400	10055; 35439; 53686 + 4577 (externalisation)	80 % d'une période de travail
Zimbabwe, Gutu	2 hôpitaux de district et 1 clinique rurale	Installé mi-2015; phase de validation dans le pays terminée; étude de faisabilité débutée en 2016	CV de routine à Gutu (1 hôpital de district, 1 hôpital rural et 5 cliniques)	Xpert HIV-1 VL	4 modules dans chacun des contextes	Xpert HIV-1 quantitatif	Plasma (OMS-PPQ en cours; certifié CE)	Plasma	Préparation manuelle des échantillons avec tests automatisés. < 5 min pour la préparation d'échantillons	Formation minimale en laboratoire (p.ex., microscopiste)	Quatre systèmes modulaires 27,94 x 30,48 x 29,72	Quatre dispositifs de module 24 (90 minutes/test)	Résistance TB et RIF, EID, CT/NG, VHC, VPH	Formation incluse dans le prix	Sur place	Non applicable	< 6 mois					Aucun personnel supplémentaire employé : les microscopistes en poste effectuent des tests	Le laboratoire de district est inscrit aux essais d'aptitude auprès du Laboratoire national de référence. Chaque cartouche de réactif Xpert HIV-1 Quant est un dispositif de test autonome avec des contrôles internes et réactifs PCR							GeneXpert CX4 a une capacité moyenne optimale quotidienne de 16 échantillons par journée de 8 h avec des résultats accessibles dans les 90 min		La phase de faisabilité a commencé début 2016							
Swaziland, Shiselweni	Hôpital rural de district Nhlanguano	2012	District de Shiselweni (25 sites)	Biocentric VL		Generic HIV charge virale	Plasma	Plasma	Méthode manuelle. Le seul processus automatisé est l'extraction d'ARN	Technicien de laboratoire	40x45x46	40	HIV-2VL, TB, HBV VL	Formation offerte sur le site	Voiture/ transport facilité par MSF de la clinique vers le laboratoire	Deux fois par semaine		Adaptation				A l'hôpital : 4 techniciens de laboratoire, 2 préposés aux prélèvements, 1 commis à la saisie de données à chaque SSP : 1 travailleur non spécialisé qui fait les prélèvements et la centrifugation	Base de données Biocentric. La plateforme CV n'est pas directement connectée	Les résultats individuels sont générés sur papier sans système d'alerte. Des rapports sommaires mensuels peuvent être générés pour chaque site. 3000 résultats sont produits par mois avec 1 commis de saisie de données	CQ interne ajouté lors des phases d'extraction et d'amplification; échantillons de référence et de contrôle fournis par le fabricant extraits et amplifiés à chaque test. Calibrage régulier de l'équipement. Révision annuelle des POS. Formations fréquentes. Des certificats de maintenance annuels sont fournis par le fabricant et des sociétés tierces pour le projet compte un gestionnaire CQ dédié	Programme CDC	Pas disponible localement	Échecs dans les échantillons de référence et de contrôle lors de l'extraction. Défaillance des extracteurs Arrows		150	36 000	8	36 000	17 179; 21 487; 26 967	75%				

MISE EN PLACE D'UN LABORATOIRE

DE TEST DE LA CHARGE VIRALE



CE QUE NOUS AVONS APPRIS

DOIS-JE METTRE EN PLACE UN LABORATOIRE DE TEST DE LA CHARGE VIRALE ?

- L'externalisation des tests de CV a été une bonne alternative :
 - » là où il n'y avait (à court ou à moyen terme) aucune possibilité, ou besoin, de mettre en place une capacité de laboratoire de CV dans le pays,
 - » dans le but de soutenir la mise en place progressive du suivi de la CV, en se concentrant sur les questions programmatiques avant d'investir dans les capacités de laboratoire du pays,
 - » en tant que plan de contingence, afin de faire face à une demande croissante, à des pannes d'équipement et à des ruptures de stock.

DOIS-JE ACHETER OU LOUER MA PLATEFORME DE TEST DE LA CHARGE VIRALE ?

- La location permet le contrôle des coûts et le changement de plateforme à mesure que les technologies progressent,
- La location n'est envisageable que si le volume est élevé,
- La location peut inciter les distributeurs locaux à améliorer service et maintenance,
- La location permet d'inclure les coûts de maintenance dans les frais de location et ainsi faire que la maintenance soit payée, ce qui n'est pas garanti lorsque les plateformes sont achetées ou données.

CONTRAINTES EN MATIÈRE D'INFRASTRUCTURE

- Tous les sites avaient besoin d'une adaptation et ont nécessité 6 à 12 mois pour installer la plateforme CV sélectionnée,
- Les technologies rapprochées du point d'intervention ont été plus faciles à installer, mais ont tout de même nécessité des investissements en infrastructures pour l'électricité, la climatisation et l'alimentation en eau,
- Trouver un espace suffisant (pour certaines plateformes il est nécessaire de séparer l'extraction et l'amplification) était un défi majeur, ce qui a limité le nombre et le choix des dispositifs pouvant être installés,
- Les pannes d'électricité ont été un problème dans tous les sites. Des systèmes d'alimentation sans coupure (ASC) avec charge prolongée, ou l'utilisation de deux ASC en série est recommandée pour éviter les temps d'arrêt causés par les pannes d'électricité,
- Il a été difficile de libérer un espace de stockage suffisant pour les consommables.

RESSOURCES HUMAINES

- La disponibilité et la fidélisation des techniciens de laboratoire qualifiés est une gageure, surtout dans les zones rurales,
- Les technologies rapprochées du point d'intervention permettent le transfert de tâches à des cadres moins qualifiés,
- Les commis à la saisie des données doivent figurer au budget et être adéquatement formés pour garantir une saisie des résultats adéquate.

SYSTÈMES D'INFORMATION DE LABORATOIRE (SIL)

- Idéalement, le SIL pour la CV devrait être intégré au SIL de l'ensemble du laboratoire. Cela n'a pas été possible dans nos sites en raison de financements limités, et de contraintes de temps,
- Une connectivité directe entre les plateformes et le SIL est recommandée afin de diminuer les erreurs de transcription des résultats,
- Les SIL devraient être programmés pour que les résultats extraits soient utiles pour le laboratoire et la gestion de la clinique,
 - » Rapports mensuels à l'usage du laboratoire : échantillons traités, délai d'obtention des résultats, etc.
 - » Alerte concernant les CV élevées
 - » Listes mensuelles par clinique – alerte sur les CV élevées
 - » Outils de recherche efficaces pour les requêtes de résultats.

ASSURANCE QUALITÉ

- La transparence au niveau du calendrier et de la durée des processus de validation a grandement influé sur les décisions de mettre en place des plateformes dans certains contextes spécifiques.

GESTION DES DÉCHETS

- La gestion des déchets exige plus d'attention compte-tenu de la tendance à la généralisation du suivi de la CV,
- Parmi les composés produits durant les tests de CV, on retrouve le thiocyanate de guanidine, un composé à toxicité aiguë de niveau 4.
- On estime que 10 mg de cyanure – provenant du thiocyanate de guanidine – est présent dans chaque kg de déchets généré par les plateformes Roche, BioMérieux et Abbott VL,
- Il faut de toute urgence développer des POS claires sur les méthodes d'incinération appropriées, et en assurer le financement.



6 - 12 MOIS

c'est le temps qu'ont mis tous les sites pour combler les besoins en infrastructure afin de mettre en place la plateforme CV sélectionnée

DOIS-JE METTRE EN PLACE UN LABORATOIRE DE TEST DE LA CHARGE VIRALE ?

“ Au Soudan du Sud, l'accès à des tests de charge virale est extrêmement limité et très coûteux. L'envoi d'échantillons TSS vers un laboratoire privé en Afrique du Sud nous a permis de suivre nos patients. Les patients étaient fiers d'avoir une CV indétectable, et nous avons pu apporter un soutien additionnel à ceux en état d'échec. Nous obtenons les résultats plus rapidement que certains de mes collègues au Malawi qui font les tests dans leur propre laboratoire. ”

(Cecilia Ferreyra, conseillère VIH, MSF Espagne)

De nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire désirent ardemment développer le suivi de la CV du VIH, mais sont confrontés à des difficultés financières et opérationnelles. Certains facteurs sont à considérer au moment de décider de mettre en place ou de renforcer les capacités de test de CV dans un contexte donné, notamment :

- Une prévision précise et fiable du nombre de tests requis. Ce nombre doit être établi à partir des estimations nationales des cohortes TARV et des estimations de la couverture aux premières étapes de généralisation du suivi de la CV (voir le rapport programmatique),
- Les facteurs contextuels qui peuvent influencer sur le fonctionnement efficace d'un réseau de laboratoires de test de la CV sont les suivants :
 - » la stabilité économique et politique d'un contexte,
 - » la capacité qu'ont les fabricants à fournir les programmes d'approvisionnement et de maintenance de leurs systèmes,
 - » la disponibilité en RH formées pour effectuer les tests de CV.
- Une cartographie du réseau de laboratoires de tests de CV existants :
 - » Quelle est la demande qui pourrait déjà être satisfaite en maximisant l'utilisation des plateformes polyvalentes qui sont actuellement utilisées pour d'autres programmes tels que l'EID et la TB?
 - » Est-ce que les plateformes qui existent déjà ont la capacité d'utiliser un type d'échantillon et un système de transport à même de soutenir la généralisation du suivi de la CV?
- Existe-t-il d'autres possibilités d'utilisation de la capacité d'analyse des laboratoires privés, à l'intérieur ou à l'extérieur du pays? Si oui, est-ce que les plateformes de test de CV disponibles sont certifiées pour traiter le type d'échantillon choisi?
- Quels sont les coûts associés à la mise à niveau des laboratoires et à l'acquisition d'équipement et de réactifs? Dans quelle mesure la mise en place d'un laboratoire est-elle durable, comparativement aux coûts de l'externalisation et du transport des échantillons?

MSF A OPTÉ POUR L'EXTERNALISATION DE TESTS DE CV DANS LES QUATRE SCÉNARIOS SUIVANTS :

SCÉNARIO 01 : PAS DE POSSIBILITÉ D'ÉCHANTILLONS TSS DANS LE PAYS

En tant que stratégie prioritaire pour les tests de CV en routine là où les plateformes existantes ne sont pas validées pour les échantillons TSS, et où il n'y a pas de possibilité à court ou à moyen terme d'introduction de nouvelles plateformes (p. ex., Lesotho).

Au Lesotho, la plateforme de test de CV existante (Roche VL) n'est pas validée pour les échantillons TSS. Pour généraliser l'accès aux tests de CV dans certains sites éloignés, en régions montagneuses, nous avons jugé que les échantillons TSS étaient plus pertinents pour permettre des prélèvements quotidiens et simplifier le transport. Par conséquent, les échantillons TSS ont été confiés à un laboratoire privé à haut débit utilisant une plateforme validée TSS (BioMérieux) en Afrique du Sud. Les résultats étaient reçus par courriel dans les 2-3 semaines et étaient imprimés puis distribués par l'équipe locale. Les tests ont été facturés à 13 \$US/test plus les frais de transport (DHL) de 4\$/lot, un prix comparable à celui des tests effectués dans le pays.

SCÉNARIO 02 : CONTEXTES INSTABLES

On a eu recours à l'externalisation dans les zones de conflit, où il n'existe pas de capacité à effectuer les tests, et trop d'obstacles s'opposent à la mise en place de laboratoires de test de CV dans le pays (Soudan du Sud). Dans d'autres contextes instables (RDC orientale et République centrafricaine), les technologies rapprochées du point d'intervention sont maintenant envisagées.

A Yambio, un district rural du Soudan du Sud où un conflit s'est récemment intensifié, ce sont des équipes mobiles qui acheminent les ARV à la population. Grâce à une externalisation, il a été possible de proposer le suivi de la CV. Les échantillons TSS EDTA sont préparés par des infirmiers sur le terrain et acheminés par transport MSF à Juba. Les échantillons sont ensuite envoyés par messenger (DHL) en lots d'environ 50 à un laboratoire privé en Afrique du Sud et les résultats sont reçus par courriel dans les 2-3 semaines. Les tests sont facturés 13 \$/test plus des frais de transport par messenger de 15 \$ par lot.

SCÉNARIO 03 : POUR CONSTRUIRE LA CAPACITÉ PROGRAMMATIQUE

L'externalisation est utilisée en tant que première étape du plan de généralisation progressive du suivi de la CV à l'échelle nationale (Zimbabwe).

Au Zimbabwe, la mesure de la CV a été d'abord introduite en 2011 en externalisant les tests à un laboratoire privé en Afrique du Sud. Cela a donné le temps pour renforcer les capacités, créer la demande au niveau clinique et organiser le transport des échantillons, pendant que les normes en matière d'infrastructure pour les tests de CV étaient mises en place dans le pays. Une fois les capacités mises en place au laboratoire national de référence, les échantillons y ont progressivement été envoyés (Fig 1). L'externalisation demeure une solution de rechange.

TESTS DE CV AU ZIMBABWE

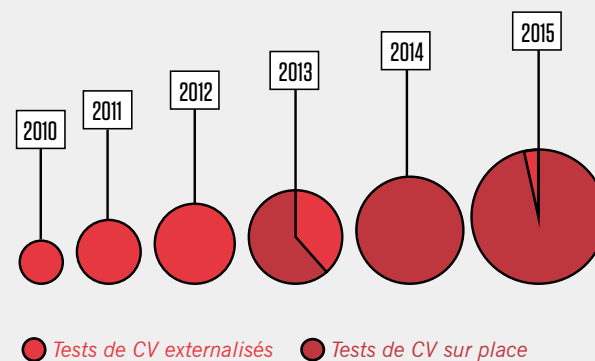


Fig 1: Tests de CV à l'intérieur et à l'extérieur du pays, au Zimbabwe

SCÉNARIO 04 : PANNES D'ÉQUIPEMENT OU RUPTURES DE STOCK

L'externalisation est utilisée comme solution de rechange quand il y a des pannes d'équipement ou des ruptures de stock de réactifs (Zimbabwe, Malawi et Mozambique, voir page 29).

DOIS-JE ACHETER OU LOUER MA PLATEFORME DE TEST DE LA CHARGE VIRALE ?

Au cours du projet, les plateformes de test de CV ont été acquises de trois façons : l'achat direct au fabricant ; l'achat direct par le biais d'une filiale régionale (accompagné de contrats de maintenance avec le siège ou une entreprise locale); et finalement par le biais d'un contrat de location auprès d'un distributeur local (mais négocié avec le fabricant). Au cours du processus d'achat direct, les coûts tels que le transport, les taxes à l'importation, la marge de distribution et la maintenance n'étaient pas inclus

dans le prix d'achat, mais ont ajouté à ce dernier des frais supplémentaires considérables, d'environ 20 %. Cependant, la majorité des sites ont rapporté que les distributeurs locaux étaient peu enclins à fournir une maintenance pour les plateformes de test de CV et que leur accès aux pièces de rechange faisait défaut.

L'option de la location a été envisagée lorsque les laboratoires au Malawi et au Mozambique sont passés des plateformes BioMérieux à Abbott, afin de s'aligner avec les plans nationaux de généralisation. Le tableau 3 résume les avantages et les inconvénients d'opter pour un contrat de location.

AVANTAGES DE LA LOCATION	INCONVÉNIENTS DE LA LOCATION
Aucune acquisition d'équipement, ce qui réduit l'investissement initial.	Un contrat de service et de maintenance doit être mis en place avec le propriétaire de l'équipement et le service du réseau de distribution.
Flexibilité pour changer d'appareils après l'installation initiale (en cas de mise à niveau technologique ou de changement dans les normes et recommandations).	Ce contrat ne peut contourner la marge du distributeur local. Sur toute la durée du contrat, cela peut entraîner des coûts légèrement plus élevés que l'achat initial de l'appareil en raison des coûts de financement.
Un contrat de location permet de connaître le prix total par unité (test, coût de la location, service et maintenance inclus). Avoir le coût total de possession (TCO) permet un meilleur contrôle des coûts et une budgétisation plus précise, et peut faciliter la négociation avec les bailleurs de fonds pour couvrir la totalité des dépenses liées au TCO et ne pas limiter les subventions à la seule fourniture de réactifs, notamment par la couverture des frais de maintenance.	Un engagement sur le volume est nécessaire, car le fabricant et le distributeur veulent assurer leur retour sur investissement (ROI). Cet engagement peut toutefois être renégocié à la baisse au fil du temps, à mesure que des concurrents directs apparaissent sur le marché.
Cette approche « tout compris » incite également le distributeur local à maintenir son équipement en bon état de fonctionnement (il est responsable de la maintenance, et tout temps d'arrêt signifie moins de tests vendus).	Associée au ROI, l'option de location est actuellement seulement fournie (par les fabricants) dans les pays/sites à forte prévalence VIH ayant de grandes cohortes sous TARV. Dans les pays à faible prévalence où un contrat de location a été envisagé, le volume est trop faible pour que les fabricants proposent un contrat de location pour MSF, ou à l'échelle nationale.

Tableau 3 : Avantages et inconvénients de la location d'une plateforme de test de la charge virale

COMMENT LOUER ?

Le prix de location « de groupe » est négocié en fonction des éléments suivants :

- Prix de base, qui est le prix d'achat par test, y compris les réactifs et les consommables
- Coût de la location, y compris les frais de service et de maintenance. Ce coût est basé sur le volume requis afin de garantir le ROI pour le fabricant. Une clause peut être incluse pour qu'un montant fixe soit payé si le seuil minimal n'est pas atteint.

- Incoterms de livraison (livraison à la destination finale, dédouanement payé et livraison au site)
- Commission du distributeur. Cela peut être difficile à négocier et à évaluer. C'est la clé pour inciter le distributeur local à fournir un service de maintenance de qualité, mais cette commission ne doit pas être trop élevée. Inclure le fabricant dans la négociation facilite la définition de cette commission.

ÉTUDE DE CAS : MISE EN PLACE DE PLATEFORMES ABBOTT AU MALAWI, AU MOZAMBIQUE ET EN RDC

Les laboratoires de Thyolo, au Malawi et de Maputo, au Mozambique, ont d'abord été équipés avec une plateforme BioMérieux, qui était alors le seul système préqualifié pour effectuer un test de CV à partir d'échantillons TSS. En 2015, avec l'introduction de la nouvelle technique pour échantillons TSS sur la plateforme Abbott et la décision des programmes nationaux d'utiliser cette technologie, MSF a décidé de passer à une plateforme Abbott afin que les dispositifs achetés par MSF soient intégrés dans les plans nationaux, et que le gouvernement ait la possibilité de s'approvisionner en réactifs. À Kinshasa, en RDC, le laboratoire de test de la CV n'a été établi qu'en 2015 avec une plateforme Abbott sélectionnée pour s'ajuster avec la plateforme choisie au niveau national.

Un prix cible pour la location avait été fixé à 15 \$ par test, plus 1,2 \$ pour la location et la maintenance.

Les tests annuels effectués dans chaque site ont été estimés comme suit : RDC 8000; Malawi 30.000; Mozambique 25.000

En raison des faibles volumes de test en RDC, le fabricant a jugé qu'un contrat de location n'était pas possible. Un prix réduit a été négocié et un contrat de maintenance distinct a été signé avec Abbott.

Au Malawi et au Mozambique, un contrat de location a été négocié. Le prix englobe les éléments suivants :

- Réactifs
- Consommables
- Location de l'instrument
- Service et maintenance
- Expédition jusqu'au pays
- Commission du distributeur
- Dédouanement payé
- Réactifs pour échantillons TSS pour le protocole en mode ouvert
- Livraison et installation au laboratoire MSF

CONTRAINTES EN MATIÈRE D'INFRASTRUCTURE

La généralisation des tests de CV dans des contextes à ressources limitées peut potentiellement conduire à ce que les laboratoires de santé publique soient débordés, car certains sont déjà vieillissants et avec des infrastructures et des ressources humaines inadaptées. À l'exception du laboratoire à Arua, en Ouganda, toutes les plateformes CV ont été installées en adaptant l'espace existant dans les laboratoires de district ou nationaux. Là où SAMBA I a été installé dans les quatre centres de soins primaires, il a fallu reconfigurer entièrement une pièce vide, selon un plan d'aménagement standard conçu pour tous les sites. Un système de ventilation efficace a également été installé, et nous avons renforcé l'isolation du toit afin de maintenir la température en dessous de 35 °C. Contrairement aux plateformes centralisées ou à Xpert HIV-1 VL, SAMBA I ne requiert pas l'installation d'un système de climatisation.

Tous les sites ont nécessité un investissement au niveau de l'approvisionnement en eau lors de l'installation initiale, et la plupart d'entre eux ont subi de fréquentes pannes d'électricité. Sur l'ensemble des sites, les systèmes d'alimentation sans coupure (ASC) installés étaient souvent impropres à assurer une continuité dans l'analyse des échantillons. Des problèmes ont aussi été signalés dans le stockage des réactifs et des consommables. Dans certains sites, notamment au Zimbabwe, les zones de stockage sous chaîne du froid ont du être entièrement réhabilitées. Plus le test de CV est décentralisé, plus il faut considérer la capacité de stockage des cartouches et autres consommables. Le tableau 2 décrit les investissements en infrastructure réalisés sur chaque site.

RESSOURCES HUMAINES

Avec l'introduction des tests de CV, chaque site doit affecter suffisamment de ressources humaines pour atteindre la capacité de rendement souhaité. L'ajout de personnel supplémentaire pour la saisie des données a joué un rôle essentiel dans la bonne circulation des échantillons et des résultats. Dans tous les sites, nous avons eu des difficultés à trouver et à fidéliser du personnel de laboratoire qualifié. Des problèmes liés aux infrastructures tels que les fréquentes pannes d'électricité et ruptures de stock de consommables ont également contribué à la démotivation du personnel. Dans les plateformes centralisées l'automatisation croissante réduit les besoins en personnel, mais lorsqu'il y a utilisation d'échantillons TSS, les processus d'élu­tion doivent encore être effectués par des techniciens de laboratoire qualifiés.

Les technologies rapprochées du point d'intervention ont permis le transfert des tâches des tests de CV, comme nous l'avons démontré à Chiradzulu, au Malawi. Les agents communautaires ont reçu une formation bien structurée de 2 semaines sur le fonctionnement de SAMBA I. Les échantillons ont été testés en parallèle par un technicien de laboratoire et un agent communautaire formé. Les résultats ont ensuite été comparés, ils concordaien­ t dans 98,3 % des cas (IC à 95 % : 95,2 à 99,7).

Tous les résultats SAMBA obtenus étaient valides (5). Xpert HIV-1 VL a également été utilisé par des techniciens non spécialisés préalablement formés comme microscopistes. Les salaires de ces RH supplémentaires ont été couverts par l'initiative MSF-UNITAID sur la charge virale. Cependant il faut souligner la nécessité d'avoir un financement permanent pour le personnel supplémentaire. Le tableau 2 récapitule le personnel supplémentaire recruté pour mettre en place les laboratoires de test de la CV soutenus par MSF.

SYSTÈMES D'INFORMATION DE LABORATOIRE (SIL)

Les erreurs administratives qui surviennent avant et après les analyses de CV constituent la majeure partie des erreurs relevées dans les laboratoires. Différents SIL électroniques ont été instaurés dans les sites de MSF qui effectuent des tests de CV. Un SIL a d'ailleurs été créé spécifiquement par MSF (VLIS), un autre par la Clinton Health Access Initiative (LIMS) et un troisième par l'Université Vanderbilt (REDCap). Les SIL sont utilisés pour l'enregistrement des échantillons, la consignation des résultats, la recherche des dossiers de patients existants et la production de rapports réguliers. Le tableau 2 présente des informations supplémentaires sur les SIL utilisés. Il faudra investir dans des SIL pouvant être intégrés à d'autres services de laboratoire et capables de transmettre directement les résultats des tests depuis les plateformes jusqu'au SIL. Parmi les difficultés à envisager, on trouve le coût élevé des solutions SIL, les coûts élevés de maintenance, les frais de service et le manque de professionnels formés aux technologies de l'information.

Deux fonctionnalités intégrées à VLIS et au SGIL ont été accueillies favorablement par les équipes cliniques, notamment les systèmes d>alertes automatiques pour les résultats de CV élevée (visage souriant/triste ou affichage en rouge des résultats de CV > 1000 copies/ml) et la production de listes automatiques pour chaque clinique mettant en évidence les patients dont la CV était élevée, qui pourraient faire l'objet d'un suivi, d'une prise en charge clinique et d'une supervision.

Au Zimbabwe, les exportations automatiques de SGIL ont été utilisées pour envoyer les résultats par SMS aux patients et aux cliniques. Quand un patient avait une CV < 1000 copies/ml, il recevait un message disant que tout allait bien, et si la CV était > 1000 copies/ml, qu'il fallait se présenter à la clinique le plus tôt possible. Aucune référence directe à la « charge virale » n'était incluse dans le message. Une étude est actuellement en cours pour évaluer l'impact des résultats envoyés par SMS sur les étapes (« cascade ») du suivi de la charge virale.

ASSURANCE QUALITÉ (AQ) POUR LES DISPOSITIFS DE TEST DE LA CV

Il existe plusieurs organismes de réglementation qui évaluent les diagnostics in vitro. Il y a notamment l'OMS-PPQ (préqualification), la Food and Drug Administration (FDA) américaine et les organismes notifiés au sein de l'Union

Figure 1. Exemples de produits de diagnostic de charge virale (CV) utilisés dans les laboratoires de santé publique en Afrique de l'Est et du Sud. Les produits sont classés en fonction de leur statut de préqualification par l'OMS et de leur statut de certification CE. Les produits préqualifiés par l'OMS sont indiqués en vert, les produits certifiés CE sont indiqués en orange et les produits non préqualifiés par l'OMS et non certifiés CE sont indiqués en gris.

européenne (certification CE). De plus les pincipaux bailleurs de fonds, y compris le Fonds Mondial, exigent que tout produit acheté avec leurs fonds soit approuvé par l'un des membres fondateurs de la Global Harmonisation Task Force et/ou obtienne une préqualification de l'OMS.

Toutefois, bon nombre de ces processus sont très longs et ne sont pas assortis de dates limites. Pour faire face à ces délais et accélérer la disponibilité des produits requis d'urgence pour la gestion des patients, le Fonds Mondial et UNITAID ont créé en 2014 le Panel d'experts pour la revue des tests diagnostiques (ERP-D), afin d'évaluer les risques et les avantages potentiels liés à l'acquisition de produits diagnostiques pouvant avoir une incidence sur la santé publique, mais qui n'ont pas encore fait l'objet d'une évaluation stricte (préqualification de l'OMS ou Autorité de régulation rigoureuse du médicament – ARRM). L'évaluation des risques et avantages faite par l'ERP-D ne remplace pas la préqualification de l'OMS ni l'évaluation de l'ARRM, mais doit être considérée comme une étape vers un examen réglementaire complet pour la préqualification de l'OMS. Après examen, les produits sont classés en fonction de l'analyse des risques et des avantages, dans l'un des quatre catégories suivantes :

Catégorie de risque 1 et 2 = Approuvé pour une acquisition d'une durée limitée

Catégorie de risque 3 = Approuvé pour une acquisition d'une durée limitée seulement s'il n'y a pas d'autre choix et que l'avantage du diagnostic pour la gestion clinique est plus grand que le risque lié à l'utilisation du produit

Catégorie de risque 4 = Aucune acquisition permise en aucun cas

Le Fonds Mondial/UNITAID a demandé à ce que l'OMS organise un panel ERP-D pour les technologies diagnostiques sélectionnées. Le panel ERP-D, organisé par l'OMS, conseille le Fonds Mondial, UNITAID et autres partenaires, le cas échéant, sur l'utilisation des fonds de subvention pour l'acquisition de produits diagnostiques pour une période limitée. À ce jour, tous les dispositifs centralisés présentés dans ce rapport sont préqualifiés par l'OMS pour le diagnostic sur plasma, et seulement un d'entre eux permet de tester les échantillons TSS – BioMérieux. Abbott VL est désormais certifié CE pour les échantillons TSS, mais en attente de préqualification par l'OMS. SAMBA I est certifié CE, tandis que Xpert HIV-1 VL est certifié CE et préqualifié par l'OMS. Au cours de la collaboration entre MSF et UNITAID, la décision quant au choix d'une plateforme spécifique a été orientée par les approbations réglementaires qui dictent quel type d'échantillon utiliser avec quelle plateforme. À l'exception du panel ERP-D, qui annonce sa décision 4 mois après réception de la demande, l'un des plus grands défis a été d'obtenir une estimation fiable et transparente du temps requis pour ces processus, ce qui a entraîné des retards importants, plus particulièrement quand il s'est agit de s'aligner avec les plans de généralisation du suivi de la CV à l'échelle nationale.

GESTION DES DÉCHETS

La gestion des déchets comprend la collecte, le transport, le traitement et l'élimination sécurisée des déchets en lien avec la surveillance et la réglementation du processus. Les déchets issus du processus de test de la CV, s'ils ne sont pas gérés correctement, constituent une menace importante pour le personnel du laboratoire, l'environnement et la population locale. Selon les POS fournies par les fabricants, tous les déchets produits par un laboratoire de test de la CV doivent être considérés comme dangereux. Toutefois, aucun plan précis d'élimination n'a été émis, mis à part un avertissement préconisant de « suivre les règles de gestion des déchets chimiques dangereux énoncés dans la législation sur la santé et la sécurité du pays où le test est exécuté ». Cependant, étant donné que ces technologies sont encore nouvelles, la gestion spécialisée des déchets est un élément qui n'a souvent pas encore été inclus dans la politique nationale.

Les tests de CV sont réalisés au moyen de réactifs tels que le thiocyanate de guanidine, Triton X-100 et de 2-amino-2-(hydroxyméthyl)propane -1,3-diol chlorhydrate. Le thiocyanate de guanidine se trouve dans les déchets chimiques générés par les dispositifs BioMérieux VL, Abbott VL, Biocentric VL, Roche VL et Xpert HIV-1 VL, soit toutes les technologies actuellement utilisées, à l'exception de SAMBA I et II. Le thiocyanate de guanidine est un composé chimique utilisé comme agent générique de dénaturation des protéines, couramment utilisé en biologie moléculaire pour l'extraction de l'ADN et de l'ARN. En contact avec des acides et du chlore, il produit un gaz très toxique. Une analyse plus poussée des déchets chimiques générés par les tests de CV du VIH, effectuée par une société de gestion des déchets, a révélé la présence de niveaux élevés de cyanure (10 000,00 ppm). On estime qu'environ 10 mg de cyanure – provenant du thiocyanate de guanidine – est présent dans chaque kg de déchets généré par les plateformes Roche, BioMérieux, Biocentric et Abbott VL.

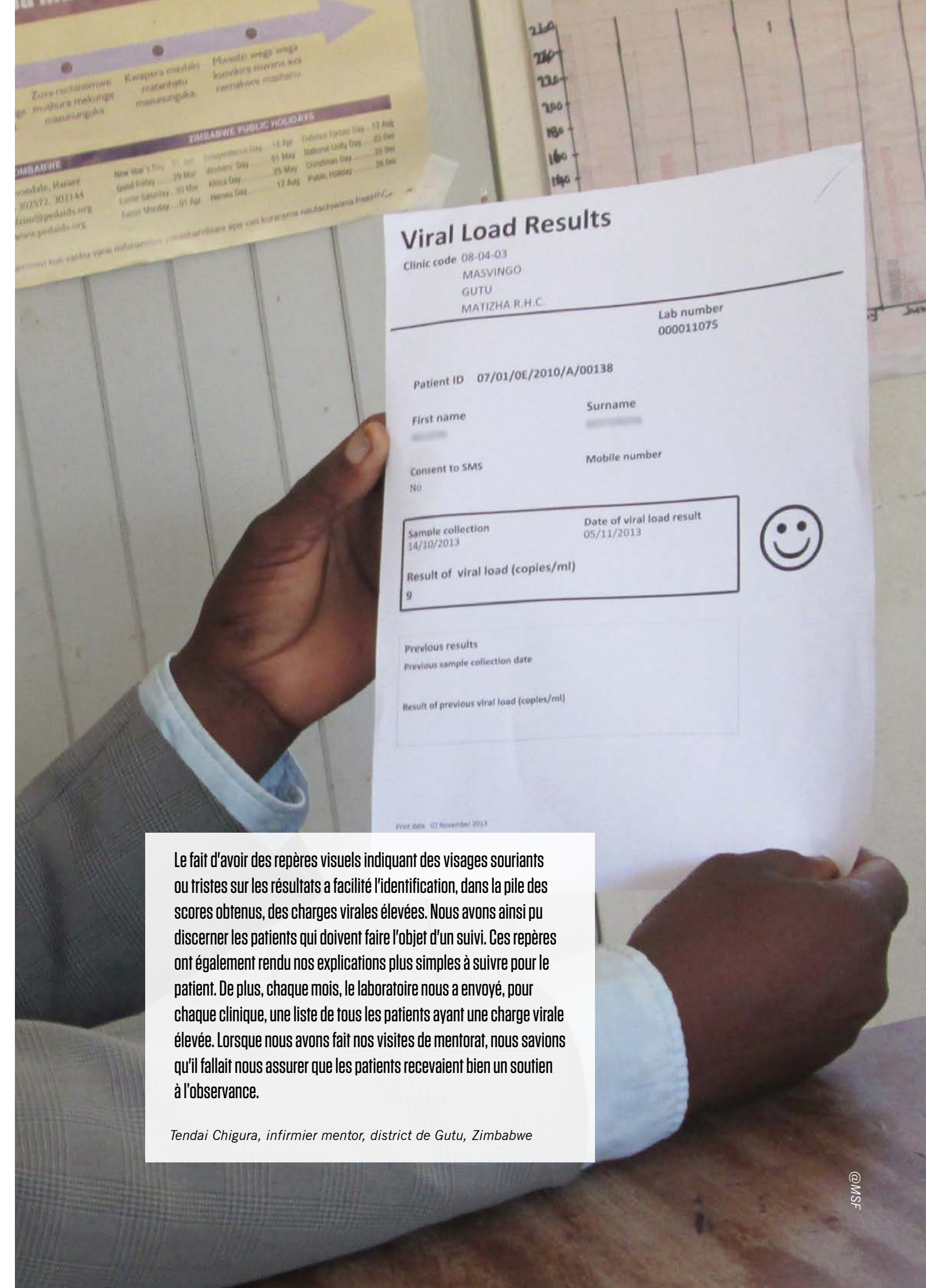
De tous les sites soutenus par MSF, le Zimbabwe est l'un des rares pays à fournir un cadre réglementaire national sur la question

de l'élimination des déchets de laboratoire. L'Agence de Gestion Environnementale du Zimbabwe est l'entité gouvernementale qui encadre la gestion efficace et sûre des déchets dangereux, établie comme règlement officiel en 2007. MSF sous-traite à une entreprise locale du pays, la gestion des déchets afin de s'assurer de leur élimination correcte.

Les déchets générés par les tests de CV doivent être incinérés à une température d'au moins 850 °C dans une seconde chambre de combustion avec un temps de rétention de 2 secondes. Un important paramètre à respecter est de ne pas inclure plus de 6 % de déchets chimiques dangereux par rapport au volume total par cycle d'incinération, afin d'éviter les chutes de température imprévues. Le respect de ces règles représente un défi majeur dans les contextes à ressources limitées. Par exemple, faire en sorte que les températures d'incinération adéquates soient respectées pose déjà des problèmes importants. Lors de la mise en place de tests de la CV, il faut insister auprès des gouvernements sur l'importance de l'incinération et leur fournir des conseils techniques pour améliorer leur capacité à incinérer, ou alors s'assurer de la collaboration d'industries privées capables de le faire (p. ex. les industries du ciment).

“ Depuis 2011 jusqu'à aujourd'hui, les déchets issus du laboratoire moléculaire ont été éliminés en les diluant dans l'eau et en les versant dans le drain du laboratoire. Ceci est acceptable comme solution immédiate, et réduit considérablement les risques de contamination, mais reste inacceptable à long terme. Nous devons chercher des options sûres pour éliminer les déchets de laboratoire, et alors que nous envisageons de soutenir davantage le suivi de la charge virale, nous devrions nous efforcer d'acquérir de l'expérience dans la gestion efficace et responsable de ces déchets. ”

(Coordinateur médical MSF, Malawi)



Le fait d'avoir des repères visuels indiquant des visages souriants ou tristes sur les résultats a facilité l'identification, dans la pile des scores obtenus, des charges virales élevées. Nous avons ainsi pu discerner les patients qui doivent faire l'objet d'un suivi. Ces repères ont également rendu nos explications plus simples à suivre pour le patient. De plus, chaque mois, le laboratoire nous a envoyé, pour chaque clinique, une liste de tous les patients ayant une charge virale élevée. Lorsque nous avons fait nos visites de mentorat, nous savions qu'il fallait nous assurer que les patients recevaient bien un soutien à l'observance.

Tendai Chigura, infirmier mentor, district de Gutu, Zimbabwe

ASSURER LE FONCTIONNEMENT CONTINU DU

LABORATOIRE DE TEST DE LA CHARGE VIRALE



CE QUE NOUS AVONS APPRIS

PANNES D'ÉLECTRICITÉ

- Une évaluation réaliste des probabilités de pannes d'électricité est essentielle afin de déterminer le type et la capacité des unités ASC requises.

MAINTENANCE

- Les distributeurs ou représentants locaux ont besoin d'une formation continue et qu'on leur garantisse l'accès à des pièces de rechange,
- Les fabricants devraient conserver des pièces de rechange dans la région ou le pays, afin d'abrèger les temps d'arrêt,
- L'existence de contrats de location peut les inciter à offrir une maintenance plus efficace.

APPROVISIONNEMENT

- Des commandes trimestrielles plutôt que semestrielles peuvent prévenir les ruptures de stock et la péremption des produits. Elles sont indiquées lorsque l'espace de stockage est restreint,
- Une plus grande mise en relation des données de la cohorte sous TARV avec celles de cascade de suivi de la CV est nécessaire afin de mieux évaluer les besoins.

PLANS DE CONTINGENCE

- Il devrait y avoir une POS claire pour le déclenchement du plan de contingence,
- Le plan de contingence prévoit le recours à un réseau de laboratoires à l'échelle nationale, ou l'envoi des échantillons TSS hors du pays. Les options possibles au sein du gouvernement et du secteur privé devraient être également prises en considération afin que la capacité de faire soit maintenue.

STRATÉGIES POUR AUGMENTER LA CAPACITÉ DE RENDEMENT

- Toutes les plateformes (sauf au Zimbabwe) étaient sous-utilisées,
- Il faut investir davantage et de toute urgence dans les aspects programmatiques du suivi de la CV pour augmenter la couverture des tests,
- Certains éléments à considérer pour augmenter la capacité de rendement :
 - » Financer des quarts de travail supplémentaires (2 x quarts de 8 heures)
 - » Mettre en place des mesures d'incitation du personnel à atteindre les objectifs
 - » Faire de la place pour installer des modules supplémentaires (rapprochés du point d'intervention) ou des dispositifs d'extraction (p. ex. 2 easyMAGs pour 1 EasyQ)

En 2015, notre plateforme de test de CV nouvellement installée en RDC n'a fonctionné que 72 jours sur 191 (37,7 % du temps).

Notre plateforme est arrivée en juin 2015. Déjà en juillet, les activités de CV ont dû être mises en attente, d'abord en raison du manque de consommables puis suite à un problème technique (petit boulon cassé), qui n'a pas été résolu avant octobre. Les tests de CV ont repris en octobre, mais ont dû être arrêtés de nouveau, cette fois à cause d'une rupture de la chaîne du froid qui a forcé la mise en quarantaine des réactifs. À la fin décembre, la quarantaine a été levée et les tests de CV ont pu reprendre.

EXTRAIT DU RAPPORT DE LABORATOIRE DE LA RDC, DÉCEMBRE 2015

Assurer le maintien d'une capacité continue de tests de CV a été compliqué, en particulier dans les sites centralisés à haut débit. Les arrêts de fonctionnement de la plateforme SAMBA I ont été beaucoup moins longs que ceux des autres; pendant l'année 2015, une seule panne est survenue. En outre, les technologies rapprochées du point d'intervention permettent de réparer certains modules tout en laissant fonctionner les autres. Ce chapitre souligne les principaux défis à relever pour assurer le fonctionnement continu du laboratoire de test de CV. De plus amples détails figurent dans le tableau 2.

TEMPS D'ARRÊT ATTRIBUABLES A DES PANNES D'ÉLECTRICITÉ

Tous les sites ont cité les pannes d'électricité comme un problème majeur, et nombre d'entre eux soulignent que leurs unités ASC ne sont pas adaptées.

RÉPARATIONS ET MAINTENANCE

Pour avoir une vue d'ensemble des performances du dispositif et du temps de réponse de la maintenance, les laboratoires devraient tenir un journal de contrôle qualité pour la maintenance de routine, et y consigner les maintenances, les pannes d'équipement et les arrêts de fonctionnement. Un registre des erreurs devrait également être tenu et partagé avec le distributeur local / le fabricant quand ils visitent le site.

Réparations inadaptées et maintenances retardées ont engendré d'importantes perturbations dans le suivi de la CV. Les problèmes les plus courants sont présentés au tableau 2. Les entrepreneurs locaux manquaient souvent des compétences techniques pour effectuer les réparations et n'avaient pas accès aux pièces de rechange de manière rapide. Afin de faire face au manque de capacités des techniciens locaux, MSF a demandé que des techniciens de laboratoire soient formés pour effectuer des réparations mineures, ce que les fabricants ont pour le moment refusé. Les contrats de location pourraient améliorer la maintenance puisque les temps d'arrêt diminuent le nombre de tests, ce qui a une influence directe sur la baisse des profits des fabricants et leurs représentants.

APPROVISIONNEMENT EN CONSOMMABLES

L'approvisionnement et la prévision des besoins dépendent de la fiabilité des données concernant la consommation et les programmes TARV. La mise en relation entre le laboratoire et les données en temps réel sur la cohorte sous TARV ainsi que celles relatives aux étapes (« cascade ») du suivi de la CV (voir partie 1) doit être renforcée afin d'améliorer les prévisions et d'éviter ruptures de stock et gaspillage. Chaque réactif doit être consigné non pas en termes de quantité absolue, mais plutôt en fonction du nombre de tests qu'il permet de réaliser.

Le nombre de travailleurs à former pour passer les commandes ou comptabiliser les stocks a également été soulevé comme étant à améliorer (au moins deux personnes devraient être dûment

formées), tout comme la capacité de stockage qui ralentit le processus. Lorsqu'il y a généralisation du suivi de la CV, le plan d'infrastructure doit prendre en considération l'espace de stockage. Lorsque cela est possible, des bâtiments portatifs ou préfabriqués peuvent être utilisés pour stocker les réactifs qui n'ont pas à être conservés au froid. Enfin, la durée de conservation de certains réactifs a nécessité des commandes trimestrielles plutôt que semestrielles.

PLANS DE CONTINGENCE

Une procédure opérationnelle standard devrait être mise en place pour procéder aux tests en situation de contingence. Il faut fixer un seuil pour le déclenchement du plan de contingence (p. ex. temps d'exécution multiplié par 1,5 à 2 fois, ou alors lorsque 40 à 50 % des échantillons mensuels ne sont pas encore traités). Une communication claire entre les laboratoires de test de CV du pays devrait être établie afin de permettre le prêt de réactifs, ou l'externalisation des tests au sein d'un réseau national de laboratoires ou à un fournisseur privé à l'intérieur ou à l'extérieur du pays. Les projets MSF au Zimbabwe, au Malawi et au Mozambique ont tous fait appel à un laboratoire privé de tests de CV en Afrique du Sud comme solution de rechange lorsque les laboratoires de ces pays n'arrivaient pas à répondre à la demande. Il faut veiller à ce que le laboratoire sélectionné pour l'externalisation satisfasse à certains prérequis, notamment qu'il utilise une plateforme préqualifiée par l'OMS pour le type d'échantillon choisi et qu'il présente un temps de réponse acceptable.

OPTIMISER LA CAPACITÉ

Dans tous les sites – à l'exception du Zimbabwe – la plateforme fonctionnait en deçà de sa capacité. Avoir des RH qualifiées est apparu comme un défi majeur pour optimiser l'utilisation des appareils jusqu'au débit maximal théorique. Une faible demande de la part des cliniciens et des patients explique en partie la sous-utilisation des équipements par rapport à leur capacité. Par conséquent, il est essentiel de comprendre les capacités de l'appareil et de veiller à ce que les stratégies d'acheminement des échantillons maximisent l'utilisation efficace du personnel de laboratoire. Parmi les stratégies à considérer :

- Augmenter l'équipement disponible

Au Mozambique et au Zimbabwe, deux dispositifs d'extraction easyMAG ont été utilisés avec un amplificateur EasyQ, doublant ainsi le nombre d'échantillons traités par tranche de 8 heures. Cela n'a toutefois pas été possible à Thyolo, au Malawi, en raison d'un manque d'espace. Avec les technologies rapprochées du point d'intervention, des modules supplémentaires peuvent être ajoutés lorsque l'espace le permet. À l'hôpital du district de Chiradzulu cependant, l'espace a empêché l'ajout de modules.

- Augmenter le nombre d'heures de fonctionnement de l'appareil grâce à l'instauration d'un système de roulement

Au Zimbabwe, deux roulements ont été introduits : le quart du matin (8 h – 16 h 30) et le quart de soir (14 h – 22 h). Le nombre de travailleurs requis par tranche de travail dépend principalement des étapes manuelles nécessaires pour effectuer les tests de CV ; par exemple, au NMRL du Zimbabwe, le test de CV est effectué sur la plateforme BioMérieux VL à partir d'échantillons TSS, et chaque quart de travail compte trois membres du personnel. Chaque quart de travail doit en principe traiter un minimum de 144 résultats de CV.

- Introduire des mesures incitatives pour les heures supplémentaires et les quarts de travail pendant le week-end

Au Zimbabwe, on bascule sur les heures supplémentaires lorsque les volumes d'échantillons hebdomadaires atteignent l'objectif requis, mais qu'il reste encore beaucoup de tests en attente. Ce système a permis de se prémunir contre une « sous-performance » du personnel. Si les objectifs normaux n'étaient pas atteints, et ce même avec des mesures incitatives supplémentaires, l'externalisation des tests de CV du VIH serait alors mise en place.

- Envisager le regroupement des tests de charge virale

En février 2014, nous avons testé une technique de regroupement (« poolage ») des échantillons dans un laboratoire de district rural du Malawi (district de Thyolo) sur la plateforme BioMérieux VL. Cette technique a été validée sur les échantillons TSS et plasma; tous les détails sur la technique et les résultats obtenus ont été publiés dans un autre rapport.

La technique de poolage a entraîné une réduction de 29% du nombre de tests à effectuer pour traiter le même nombre d'échantillons, ce qui s'est traduit par des économies de coûts substantielles (47.110 \$/an) (6).

Par contre, comme le poolage comporte plus d'étapes manuelles, nous nous interrogeons quant à savoir si cette approche continuera d'être efficace si le coût des tests diminue et les appareils sont davantage automatisés. L'efficacité dépendra aussi de la prévalence des échecs virologiques, car pour chaque pool d'échantillons positif, il faut procéder à l'analyse individuelle des échantillons.

La figure 2 (nombre de tests VIH effectués au laboratoire de test de la CV au Zimbabwe) illustre trois points :

1. L'importance d'avoir une cible mensuelle pour les tests de CV
2. L'impact de l'introduction d'un deuxième quart de travail liée à une augmentation de la demande
3. La capacité à procéder à l'externalisation lorsque, en raison des temps d'arrêt liés aux pannes d'équipement, la cible mensuelle n'est pas atteinte

DIMINUTION DES ERREURS

Les erreurs cliniques commises au laboratoire impactent les soins aux patients et ont pour conséquences directes la hausse des coûts de santé et la diminution de la satisfaction du patient et du clinicien. C'est pourquoi il faut que les étapes avant, pendant et après les tests de laboratoire, soient les plus possibles exemptes d'erreurs. Même avec les progrès considérables de l'automatisation, de l'instrumentation de laboratoire et des technologies de l'information, la phase pré-analytique des tests reste l'étape la plus sujette aux erreurs.

Les éléments suivants améliorent l'identification et la vérification des échantillons :

- Une formation adéquate et des évaluations régulières des compétences de l'équipe responsable des échantillons,
- Des protocoles clairs pour simplifier le flux de laboratoire,
- L'utilisation d'un système automatisé de codage à barres lorsque c'est possible.

On peut améliorer la précision des tests comme suit :

- En sélectionnant des dispositifs de test validés (voir la section sur l'assurance qualité de l'équipement de laboratoire) dont la sensibilité et les caractéristiques sont bien adaptées,
- En respectant rigoureusement les instructions du fabricant et les POS régissant les tests de laboratoire,
- En effectuant la maintenance des équipements et un audit régulier des stocks (péremption),
- En soumettant périodiquement le personnel à une évaluation des compétences et des réexamens constants du processus de travail du laboratoire,
- En utilisant les contrôles appropriés (internes et externes).

Le laboratoire devrait tenir un registre de toutes les erreurs et documenter les mesures correctives mises en place. La figure 3 montre les taux d'erreur pour les plateformes de test de la CV au Mozambique, au Zimbabwe et dans les deux sites SAMBA I. La plupart des erreurs survenues au Zimbabwe (BioMérieux VL) ont eu lieu au cours d'une période où une maintenance planifiée de la plateforme avait été retardée. La lampe de l'appareil avait cessé de fonctionner et avait été remplacée par une lampe usagée; au Mozambique (BioMérieux VL), le taux élevé d'erreur était attribuable à des pannes d'électricité. Les taux d'erreur pour SAMBA I étaient faibles, même dans les cas où les tests étaient effectués par des travailleurs non spécialisés. Xpert HIV-1 VL a généré un taux d'erreur total de 4,3 %, mais cet appareil n'a été utilisé que dans le cadre d'une évaluation de la performance diagnostique avec un instrument de calibrage sous conditions idéales de laboratoire. Nous évaluons actuellement la performance des laboratoires de district.

NOMBRE DE TESTS DE CV EFFECTUÉS PAR MOIS

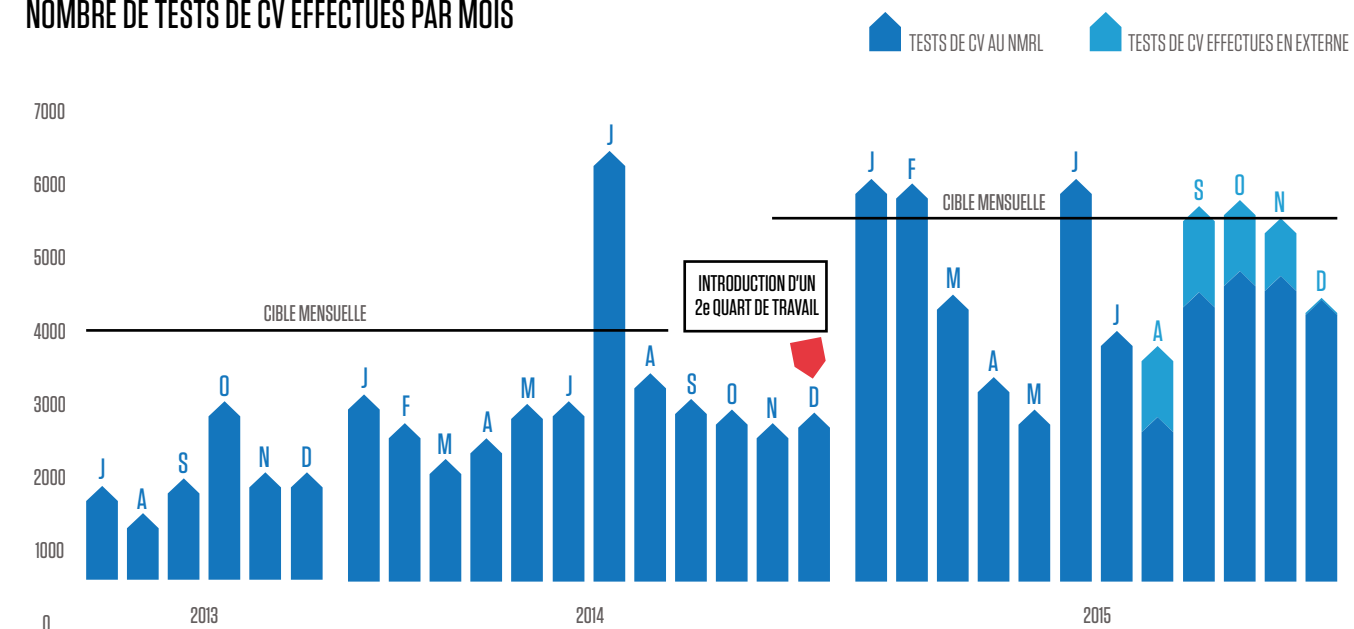


Figure 2: Tests de CV effectués par mois au NMRL (National Microbiology Reference Laboratory) du Zimbabwe, avec introduction des quarts de travail et de l'externalisation

TAUX D'ERREURS DANS LES TESTS DE CV DU VIH

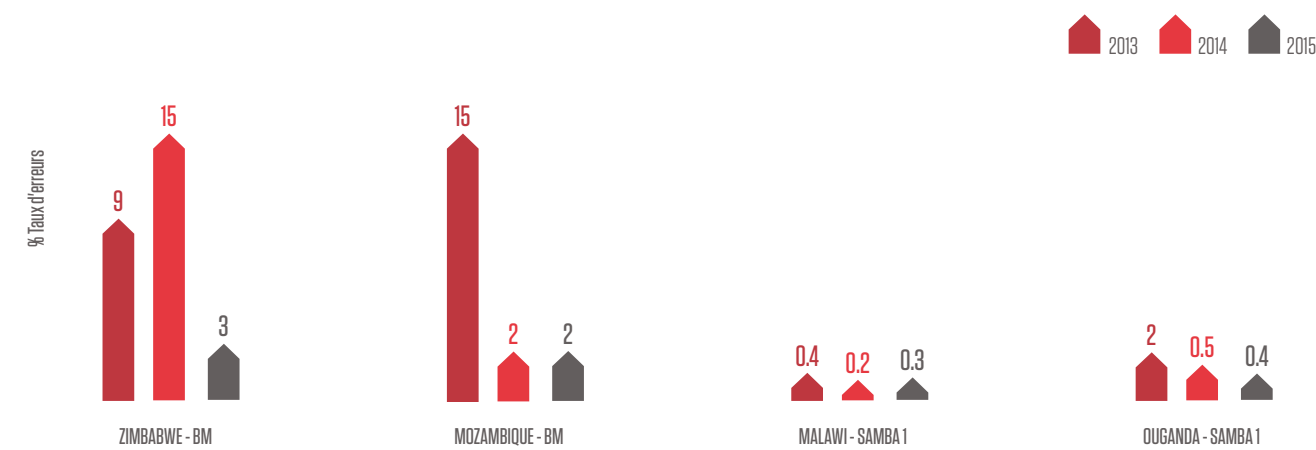


Figure 3: Taux d'erreurs en pourcentage dans les tests de CV du VIH

DÉLAI D'OBTENTION DES RÉSULTATS

Le délai d'obtention du résultat (ou TAT pour « turnaround time ») est un indicateur de performance clé de tout laboratoire. Le TAT se compose de trois variables importantes : le temps entre la collecte de l'échantillon du patient jusqu'à son arrivée au laboratoire; le délai intra-laboratoire, défini comme le temps entre la réception de l'échantillon jusqu'à la transmission du résultat à la clinique (calculé en prenant la date d'envoi du résultat moins la date d'arrivée de l'échantillon); et le délai de transmission du résultat au patient, qui est fortement lié à l'organisation de la clinique et aux horaires de rendez-vous du patient. Alors que les résultats de moins de 1000 copies/ml doivent être communiqués au patient et peuvent servir à orienter le parcours de soins du patient (voir partie 1), les cliniques doivent veiller à ce que des systèmes soient en place pour repérer les patients qui présentent des résultats de CV élevée.

Avec les technologies au point d'intervention et rapprochées du point d'intervention, ces trois composantes sont très étroitement liées, puisque la transmission des résultats au patient peut être presque immédiate, ce qui permet une réduction globale du TAT et une amélioration potentielle de la qualité des soins, en particulier lorsque les résultats doivent être obtenus immédiatement pour des raisons cliniques. À Chiradzulu, au Malawi et Arua, en Ouganda, où SAMBA I a été installé dans les établissements de santé, 80 %

des patients ont reçu leur résultat le jour même. Dans les cliniques périphériques où SAMBA I n'a pas été installé, les échantillons ont été envoyés au district où ils ont été traités en utilisant SAMBA I. Les résultats ont été transmis à la clinique dans les 3 jours et les patients ont reçu leur résultat en l'espace d'une semaine.

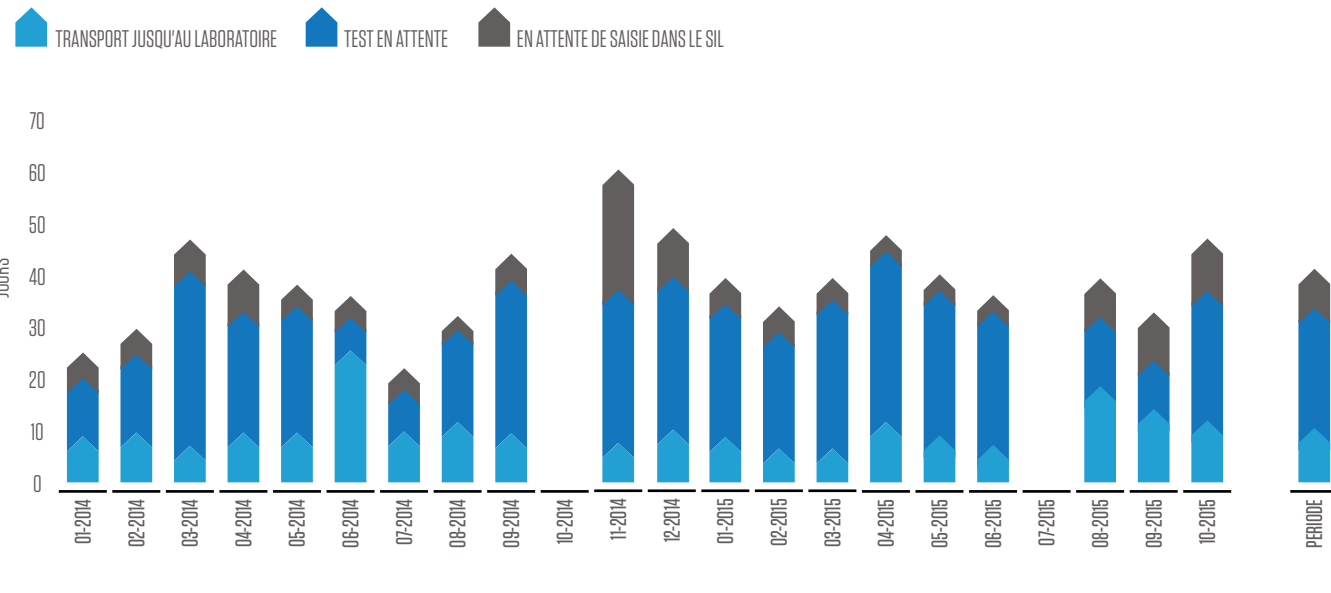
A la figure 4, les points i, ii et iii représentent le temps entre le prélèvement de l'échantillon jusqu'à son arrivée au laboratoire, ainsi que le délai intra-laboratoire pour les laboratoires du Zimbabwe, du Mozambique et du Swaziland.

Au Swaziland, la collecte des échantillons se faisait deux fois par semaine, depuis tous les sites jusqu'à l'hôpital de district local. L'augmentation du TAT au Swaziland à partir d'août 2015 a été causée par un problème d'approvisionnement en réactifs auprès du fabricant. Au Zimbabwe, les échantillons sont prélevés chaque semaine dans les 25 à 30 sites de chaque district et envoyés chaque semaine vers la capitale située à 3-4 heures de route. A Maputo le transport des échantillons depuis les cliniques jusqu'au laboratoire de test de CV a lieu une fois par semaine

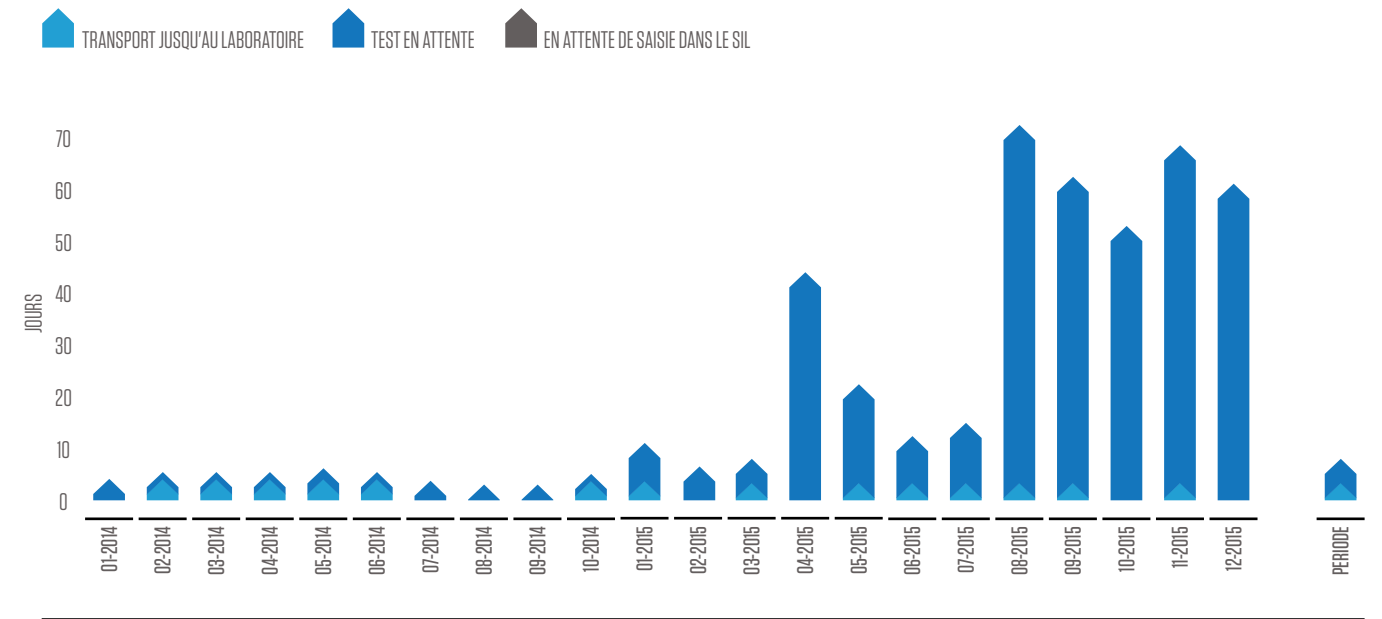
Chaque laboratoire devrait avoir un seuil de TAT intra-laboratoire au-delà duquel on déclenche une réponse et éventuellement une externalisation. Le NMRL au Zimbabwe s'est fixé un délai intra-laboratoire de 10 jours ou moins comme objectif à atteindre pour 2016.

FIG 4: DÉLAI D'OBTENTION DU RÉSULTAT POUR LES TESTS DE CHARGE VIRALE

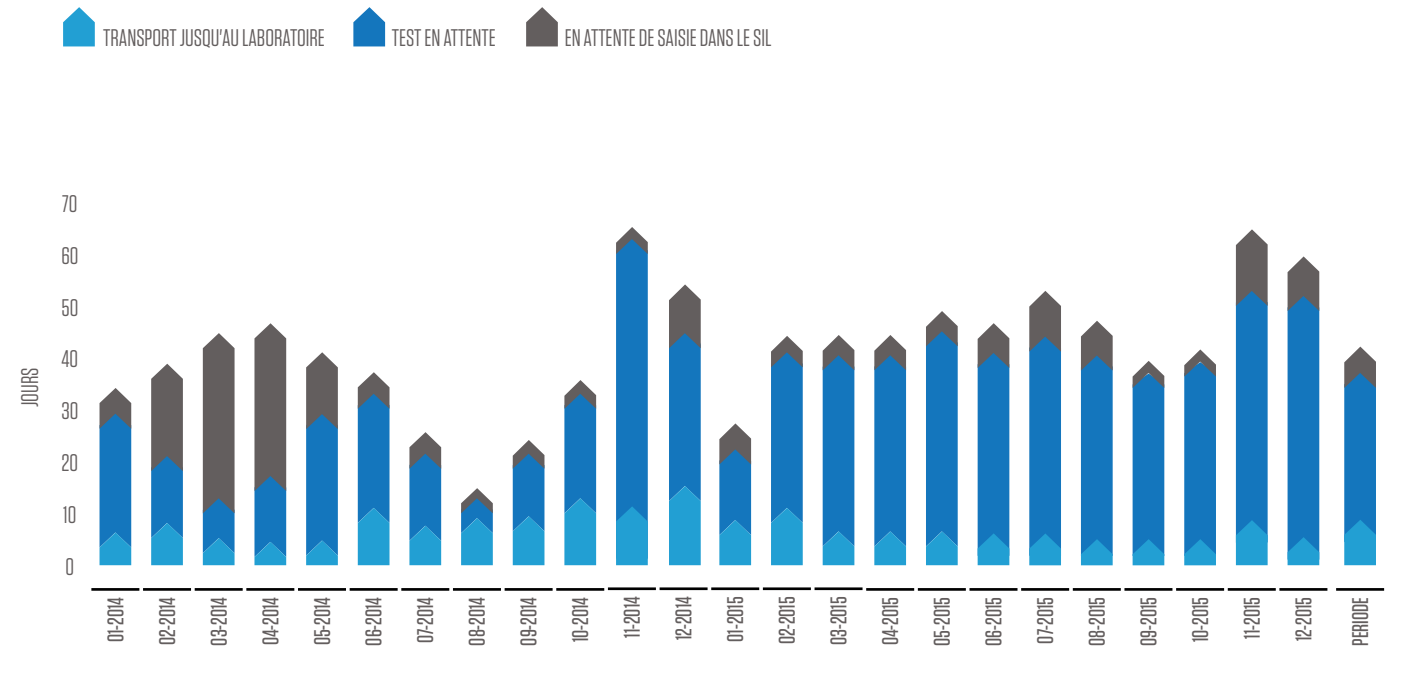
i: NMRL HARARE, ZIMBABWE



ii: SHISELWENI, SWAZILAND



iii: MAPUTO, MOZAMBIQUE



FACTEURS AFFECTANT LE DÉLAI INTRA-LABORATOIRE AU NMRL, ZIMBABWE

- Augmentation du volume des échantillons reçus chaque mois,
- Défaillance de l'équipement avec temps d'arrêt prolongés, surtout lorsque les pièces de rechange ne sont pas disponibles localement dans le pays,
- Réactifs en rupture de stock,
- Priorités concurrentes pour les techniciens du laboratoire de test de la CV du VIH. Les responsables des laboratoires devraient être en mesure de déterminer les heures de travail que chaque technicien de laboratoire devrait passer par jour à traiter les échantillons de CV du VIH,
- Culture organisationnelle et comportementale au sein du laboratoire,
- Beaucoup d'opérations manuelles (transcription / écriture / calcul) qui pourraient être faites par le SIL.

ASSURER LA QUALITÉ

Le maintien d'un système de gestion de la qualité (SMQ) est crucial pour tout laboratoire. La documentation, les procédures opérationnelles standards (POS) et les échantillons de contrôle de qualité (CQ) sont des éléments importants de tout SMQ. Le tableau 2 présente les mesures de CQ mises en place dans l'ensemble des sites. Au-delà de la précision du résultat du test, une partie de l'assurance qualité (AQ) d'un laboratoire concerne notamment le temps de traitement intra-laboratoire du résultat, entre le moment où le laboratoire reçoit l'échantillon jusqu'à ce que le résultat soit disponible pour transmission au clinicien/à la clinique. Il faut prévoir un budget pour les programmes d'assurance qualité interne et externe dans le plan de mise à niveau du laboratoire. La présence d'un responsable CQ dédié sur le site semble influencer favorablement la mise en œuvre du processus de CQ.

Un programme externe d'évaluation de la qualité (EQAS) permet d'assurer la précision des tests d'un laboratoire par vérification externe. Un lot échantillonné est envoyé au laboratoire et testé « à l'aveugle » sur le dispositif, puis les résultats des tests sont soumis au fournisseur externe. Le fournisseur externe compare les résultats et produit un rapport de précision pour le laboratoire. Le laboratoire se soumet à ce processus pour garantir la constance de la qualité de ses résultats. Ce processus est communément appelé « test d'aptitude ». Le financement du programme EQAS doit être inclus dans les budgets : il est nécessaire si les laboratoires souhaitent obtenir toute forme d'accréditation.

Au début, notre appareil tombait souvent en panne; il était arrêté près de 25 % du temps. Les ingénieurs locaux n'étaient pas suffisamment bien formés et les pièces de rechange n'étaient pas disponibles dans le pays. Le temps de réponse de l'entreprise (entre le moment où l'agent est informé jusqu'au moment de la visite) était acceptable, mais le temps nécessaire pour remettre l'appareil en état de fonctionnement variait de 2 jours à 4 semaines. Nous n'avons pas eu de panne au cours des 4 derniers mois, c'est-à-dire depuis que l'ingénieur de la société est venu en janvier de cette année. C'est notre plus longue période sans connaître de problème avec l'appareil. Cela aurait été commode si l'équipe du siège était intervenue plus tôt pour améliorer le service de maintenance dans le pays.

Technicien de laboratoire, Harare, Zimbabwe

PERSPECTIVES

Les tests de charge virale sont reconnus par les principaux bailleurs de fonds comme l'une des composantes programmatiques essentielles pour atteindre la troisième cible « 90 ». Certes il existe un accord pour généraliser le suivi de la CV. Mais pour obtenir le financement des tests de CV, et ce en dépit d'autres priorités, il est nécessaire de poursuivre le plaidoyer.

En l'espace de 3 ans, il y a eu une augmentation significative de la capacité de test de CV au profit des cohortes sous TARV soutenues par MSF, ce qui démontre que le suivi de la CV est possible dans de tels contextes. Cependant, cette expérience a aussi mis en évidence les ressources importantes qu'il a fallu investir pour en arriver là aujourd'hui. Des problèmes au niveau de l'infrastructure de base (alimentation en eau et en électricité) continuent d'affecter la capacité des laboratoires à maintenir leurs objectifs et à conserver un personnel motivé.

SUR QUOI DEVONS-NOUS DESORMAIS NOUS FOCALISER ?

Comme les dispositifs au point d'intervention et rapprochés du point d'intervention n'ont été disponibles que tardivement, les stratégies opérationnelles pour évaluer la meilleure façon de combiner les technologies au point d'intervention avec des plateformes à haute capacité de traitement n'ont pas été testées. Bien que le choix des plateformes soit spécifique au contexte, il faut élaborer de toute urgence un cadre décisionnel afin de pouvoir montrer aux Ministères de la Santé comment utiliser au mieux ces technologies.

Il est peu probable que les technologies au point d'intervention soient disponibles pour tous les tests dans tous les sites. Par conséquent, comment pouvons-nous plaider en faveur d'une **approche coordonnée pour le transport des échantillons dans le cadre d'un plan national de généralisation du suivi de la CV ?**

Comment assurer une **maintenance adéquate dans le pays** et prioriser une approche systématique à la **planification de contingence** et ce afin que les tests de CV soient effectués de manière ininterrompue ?

Qu'en est-il des **déchets** ? Cet élément n'a pas été suffisamment pris en considération. Vu l'absence de cadres réglementaires internationaux et nationaux, il risque d'être laissé sans réponse. Il faut exhorter fabricants et bailleurs de fonds à fournir information et financement nécessaires pour améliorer les solutions technologiques et ainsi diminuer les risques sanitaires pour le personnel de laboratoire et les populations avoisinantes.

Enfin, nous devons reconnaître qu'il n'y a pas une seule solution qui convienne à tous les contextes. Les besoins des patients et les réalités auxquelles font face les centres de santé dispensant le TARV doivent être au cœur de tout plan de généralisation du suivi de la CV. Ces besoins devraient nous encourager à réclamer des évolutions dans les dispositifs de test de la CV, qui permettront ainsi véritablement d'utiliser de manière systématique l'analyse de la charge virale dans le monitoring des patients sous ARV dans ce genre de contextes.

RÉFÉRENCES

1. Pannus P et al. Task-shifting of dried blood spot sample collection for viral load testing in Thyolo, Malawi: The role of Health Surveillance Assistants. <http://f1000research.com/posters/1095473>
2. MSF Viral load toolkit : <http://samumf.org/blog/portfolio-item/viral-load-vl-toolkit/>
3. Inzaule et al. Stringent HIV Viral Load Threshold for Virological Failure Using Dried Blood Spots: Is the Perfect the Enemy of the Good? *J AIDS*; 71: 1, Jan 2016
4. Fajardo E et al. Prospective evaluation of diagnostic accuracy of dried blood spots from finger prick samples for determination of HIV-1 VL load with the NucliSENS Easy-Q HIV-1 version 2.0 assay in Malawi. *J Clin Microbiol*. 2014 May;52(5):1343-51
5. Schramm B et al. Evaluation of SAMBA Viral Load point-of-care test operation by trained non-health workers in rural health centers in Chiradzulu District, Malawi. ICASA 2015
6. Pannus P et al. Pooled HIV-1 viral load testing using dried blood spots to reduce the cost of monitoring antiretroviral treatment in a resource-limited setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Oct 1;64(2):134-7.

ANNEXES: DISPONIBLES (EN ANGLAIS) EN LIGNE OU SUR CLÉ USB

Annexe 1 : Répertoire de documents relatifs à la CV destiné à l'activiste : mobilisation pour le suivi en routine de la CV
Annexe 2 : Surveillance et évaluation de la cascade du suivi de la charge virale

Annexe 3 : Répertoire MSF de documents relatifs à la CV pour la charge virale
Annexe 4 : Publications MSF et résumés de conférences sur la CV



Les tests de charge virale sont réalisables dans les contextes pauvres en ressources, mais nous devons changer notre façon de travailler si nous voulons faire face à l'augmentation de la demande. Une collaboration efficace est possible et nécessaire pour associer les forces et les expériences des secteurs privé et public; ceci est essentiel si l'on veut initier un changement durable. Nous devons bien faire les choses : les soins aux patients en dépendent.

Zee Ndlovu, Conseiller de laboratoire MSF



www.msfaaccess.org/makingviralloadroutine