Tuberculose : lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmacorésistance

QUATRIÈME ÉDITION

Organisation mondiale de la Santé

Tuberculose : lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmacorésistance

QUATRIÈME ÉDITION

Organisation mondiale de la Santé

Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS:

Tuberculose : lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmacoresistance – 4e éd.
WHO/HTM/TB/2009.422

1.Antituberculeux – pharmacologie. 2.Tuberculose résistante à la polychimiothérapie – épidémiologie. 3.Résistance aux médicaments. 4.Surveillance épidémiologique – méthodes. 5.Ligne directrice. I.Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 259867 4 (Classification NLM: WF 360)

© Organisation mondiale de la Santé 2010

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Editions de l'OMS, à l'adresse ci-dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : permissions@who.int).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

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

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

Couverture : photographies (en haut à gauche et à droite) reproduites avec l'aimable autorisation de Paolo Miotto, Institut scientifique San Raffaele, Milan, Italie ; (en bas) OMS. Les points et les lignes illustrent les données d'enquête et de la surveillance systématique fournies au Projet mondial de surveillance de la résistance aux antituberculeux.

Designed by minimum graphics
Imprimé en France

Table des matières

Remerciements vii
Introduction ix

Partie I. Principes de la surveillance de la résistance aux antituberculeux dans le cadre du Projet mondial 1

1. Mécanismes de surveillance produisant des données représentatives d'une population géographiquement définie 3
   1.1 Systèmes de surveillance basés sur les tests de pharmacosensibilité systématiques 5
   1.2 Enquêtes périodiques 6
   1.3 Systèmes de surveillance sentinelle 7
   1.4 Enquêtes sur les schémas thérapeutiques 8
2. Répartition standardisée des résultats par catégorie de patients 9
   2.1 Classification selon les antécédents de traitement des patients 9
   2.2 Classes d'âge, sexe, sérologie VIH et autres facteurs biographiques et cliniques relatifs aux patients 11
      2.2.1 Classes d'âge et sexe 11
      2.2.2 Sérologie VIH 11
      2.2.3 Autres facteurs biographiques et cliniques relatifs aux patients 13
3. Méthodes de laboratoire de qualité confirmée permettant de déterminer une résistance aux médicaments de première et de deuxième intention 15
   3.1 Méthodes des tests de pharmacosensibilité recommandées par l'OMS 15
      3.1.1 Méthodes de culture en milieu solide 15
      3.1.2 Méthodes de culture en milieu liquide 16
      3.1.3 Techniques d'hybridation moléculaire inverse sur bandelettes 17

3.2 Consensus sur les concentrations critiques pour les épreuves de sensibilité aux médicaments de première et de deuxième intention 18
3.3 Choix de médicaments à tester 20
3.4 Assurance qualité des tests de pharmacosensibilité 21
3.4.1 Contrôle interne de la qualité 21
3.4.2 Évaluation externe de la qualité et rôle du réseau de laboratoires supranationaux de référence 22
4. Considérations d'ordre éthique 25

Partie II. Mise en œuvre d'une enquête 27

5. Planification de l'enquête 29
5.1 Fixation d'objectifs spécifiques 29
5.2 Élaboration d'un protocole et d'un calendrier 30
5.3 Installations minimales nécessaires pour une zone d'enquête 30
5.4 Échantillonnage des cas 32
5.4.1 Définition du cadre d'échantillonnage 32
5.4.2 Taille de l'échantillon 34
5.4.3 Stratégies d'échantillonnage 35
5.5 Formation d'une équipe nationale de coordination 37
5.6 Budgétisation 38
5.7 Formation 38
5.8 Préparation des laboratoires 39
5.9 Étude pilote 40
6. Logistique de l'enquête 41
6.1 Critères d'inclusion et d'exclusion 41
6.2 Recrutement des patients 42
6.2.1 Formulaire de renseignements cliniques 42
6.3 Recueil, traitement et transport des expectorations 43
6.4 Traitements au Laboratoire central de référence 44
6.4.1 Décontamination 44
6.4.2 Cultures 45
6.4.3 Identification 46
6.4.4 Assurance interne de la qualité au laboratoire d'enquête 47
6.4.5 Épreuves de pharmacosensibilité, y compris la contre-vérification 47

7. Gestion et analyse des données de l'enquête 49
7.1 Gestion des données 49
7.2 Analyse des données 50
7.2.1 Imputation des valeurs manquantes 52
7.2.2 Effets du mode d'échantillonnage sur les erreurs types 54
7.2.3 Autres aspects concernant l'analyse des données 55
7.3 Interprétation des résultats 56
Références bibliographiques 58

Annexes 63

Annexe 1A Résultats relatifs à la résistance aux antituberculeux de première intention 65
Annexe 1B Résultats relatifs à la résistance aux antituberculeux de deuxième intention 67
Annexe 1C Multirésistance stratifiée sur la classe d'âge et le sexe 68
Annexe 1D Multirésistance stratifiée sur la sérologie VIH des patients 69
Annexe 2 Liste des laboratoires supranationaux de référence 70
Annexe 3A Exemple d'un formulaire de résultats des tests de compétence (médicaments de première intention) 73
Annexe 3B Exemple d'un formulaire de résultats des tests de compétence (médicaments de deuxième intention) 74
Annexe 4A Exemple de feuille d'analyse des tests de compétence (médicaments de première intention) 75
Annexe 4B Exemple de feuille d'analyse des tests de compétence (médicaments de deuxième intention) 76
Annexe 5A Exemple de feuille d'analyse de contre-vérification (médicaments de première intention) 77
Annexe 5B Exemple de feuille d'analyse de contre-vérification (médicaments de deuxième intention) 78
Annexe 6 Liste de contrôle du protocole d'une enquête sur la pharmacorésistance 79
Annexe 7 Sondage en grappes pondéré 82
Annexe 8 Modèle de budget d'une enquête 84
Annexe 9 Exemple de formulaire de renseignements cliniques 85
Annexe 10 Expédition en toute sécurité du matériel infectieux 87
Annexe 11 Taille de l'échantillon pour la contre-vérification des souches de bacilles tuberculeux 88

Remerciements

Cette mise à jour des lignes directrices a été rédigée par :

Wayne van Gemert, Matteo Zignol, Dennis Falzon, Philippe Glaziou, Karin Weyer

L'élaboration de ce document a été guidée par le tableau d'experts extérieurs suivants :

Lucia Barrera, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS, Dr Carlos Malbran, Buenos Aires, Argentine

Chiang Chen-Yuan, Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires, Paris, France

Frank Cobelens, Centre des Maladies transmissibles liées à la Pauvreté, Centre médical universitaire, Amsterdam, Pays-Bas

Ted Cohen, Harvard Medical School, Boston, États-Unis d'Amérique

Armand Van Deun, Institut de Médecine tropicale du Prince Léopold, Anvers, Belgique

Sian Floyd, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni

PG Gopi, anciennement rattaché au Tuberculosis Research Center, Chennai, Inde

Susan Van den Hof, Fondation KNCV pour la Tuberculose, La Haye, Pays-Bas

Timothy Holtz, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis d'Amérique

Grace Kahenya, Management Sciences for Health, Lusaka, Zambie

Michael Kimerling, Fondation Bill & Melinda Gates, Seattle, États-Unis d'Amérique

Csaba Ködmön, Centre européen de Prévention et de Contrôle des Maladies, Stockholm, Suède

Davide Manissero, Centre européen de Prévention et de Contrôle des Maladies, Stockholm, Suède

Sabine Rüsch-Gerdes, Forschungszentrum Borstel, Centre national de Référence pour les Mycobactéries, Borstel, Allemagne

Charalambos Simanidis, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni

Norio Yamada, Institut de Recherche sur la Tuberculose, Association japonaise contre la Tuberculose, Tokyo, Japon

Personnel de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ayant participé à l'élaboration :

Samiha Baghdadi Andrei Dadu, Laura Gillini, Reuben Granich, YuHong Liu, Wilfred Nkhoma, Nicoletta Previsani, Andreas Reis ; et Haileyesus Getahun, Ernesto Jaramillo, Knut Lönnroth, Paul Nunn, Mukund Uplekar, sous la direction de Mario Raviglione.

Les auteurs expriment également leurs remerciements à Michael Selgelid (Centers for Applied Philosophy and Public Ethics, Australian National University) et à Alice Corinaldi (Halte à la tuberculose Italie) pour leur assistance lors de l'élaboration du chapitre sur les considérations d'ordre éthique.

Certaines portions de cette nouvelle édition des lignes directrices sont basées sur des matériels élaborés par Abigail Wright (OMS).

L'OMS souhaite remercier pour leurs contributions financières généreuses la United States Agency for International Development (USAID) et le Lilly MDR-TB Partnership, qui ont permis la production de ce document.

Le secrétariat du Projet mondial de surveillance de la résistance aux antituberculeux souhaite remercier les autorités nationales et les institutions hébergeant chacun des laboratoires nationaux et supranationaux de référence pour leur soutien permanent, essentiel au Projet.

Introduction

Cette quatrième édition de *Tuberculose : lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmacorésistance* de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est une mise à jour des éditions précédentes publiées en 1994 (*1*), 1997 (*2*) et 2003 (*3*). Ces lignes directrices englobent les *Interim recommendations for the surveillance of drug resistance in tuberculosis* de l'OMS de 2007 (*4*), ainsi que les conclusions de la réunion d'un comité d'experts des enquêtes sur la résistance aux antituberculeux qui s'est tenue à Genève en septembre 2008. En outre, elles prennent en compte les avancées récentes des produits diagnostiques de laboratoire et les recommandations de l'OMS qui s'en sont suivies, notamment la *Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line anti-tuberculosis drugs* (*5*) et de la Déclaration de principe de l'OMS de 2008 sur les *Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis* (*6*).

En outre, ces lignes directrices actualisées incorporent l'expérience considérable engrangée au cours des 15 ans d'existence du Projet mondial de surveillance de la résistance aux antituberculeux (*7–16*) (auquel il est fait référence dans la suite de ce document sous l'appellation Projet mondial), un projet lancé par l'OMS et l'Union internationale de Lutte contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires (l'Union).

Depuis son lancement en 1994, le Projet mondial a collecté et analysé des données relatives à la pharmacorésistance provenant d'une part des enquêtes effectuées sur des échantillons de patients et de l'autre des systèmes nationaux de surveillance d'un nombre croissant de lieux de soins dans le monde. Le quatrième Rapport mondial sur la *Anti-tuberculosis drug resistance in the world* (*15*), publié en 2008, englobait les données provenant de plus de 100 lieux géographiques inclus dans le Projet.

Le Projet mondial a servi de point de départ commun à des évaluations nationales, régionales et mondiales de l'ampleur et des tendances de la résistance aux antituberculeux. Il a également permis de quantifier la charge de morbidité mondiale croissante de la tuberculose multirésistante[1] et a commencé ces

[1] Tuberculose multirésistante : *Mycobacterium tuberculosis* résistante à l'isoniazide et à la rifampicine.

dernières années à documenter la propagation de la tuberculose ultrarésistante.[1] Depuis l'inclusion de la prise en charge de la tuberculose multirésistante dans la nouvelle Stratégie Halte à la tuberculose (*17–18*), un rôle nouveau et fondamental du Projet mondial a consisté à assister les pays dans la planification de l'intensification de la prise en charge de cette tuberculose multirésistante à l'aide de données essentielles sur les caractéristiques de la charge de morbidité et de la prévalence nationales de la pharmacorésistance.

L'objectif des lignes directrices actuelles est d'aider les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose à élaborer des mécanismes de surveillance les plus développés possibles, en partant d'enquêtes périodiques dans les pays sur des échantillons patients et en progressant vers des systèmes de surveillance basés sur des tests systématiques de sensibilité aux médicaments. Les mécanismes permettant d'effectuer la surveillance varient d'un pays à l'autre, mais les présentes lignes directrices mettent en avant certains critères normalisés de surveillance au sein du Projet mondial pour faire en sorte que les résultats soient comparables d'un pays à l'autre et au sein d'un même pays au cours du temps.

Le public visé par ces lignes directrices est le programme national de lutte contre la tuberculose, et en particulier une équipe de coordination de la surveillance composée de l'administrateur, du spécialiste de laboratoire, du spécialiste de la logistique, de l'épidémiologiste et du statisticien du programme.

Cette édition des lignes directrices est divisée en deux parties. La Partie I expose les principes du Projet mondial qui doivent être considérés comme fondamentaux pour les systèmes de surveillance et les enquêtes périodiques. La Partie II indique les étapes nécessaires pour planifier et mettre en œuvre une enquête et gérer et interpréter les données recueillies.

Surveillance de la pharmacorésistance dans le Plan mondial Halte à la tuberculose (2006–2015) et dans les résolutions de l'Assemblée mondiale de la Santé de 2007 et 2009

La capacité mondiale à mener la surveillance de la pharmacorésistance a progressé depuis le lancement du Projet mondial, mais il existe encore des lacunes importantes. Dans le cadre du Plan mondial Halte à la tuberculose (2006–2015) (*19*), le groupe de travail sur la tuberculose multirésistante du Partenariat Halte à la tuberculose a fixé une série de cinq objectifs précis de lutte contre la tuberculose multirésistante d'ici 2015, dont deux ciblent particulièrement la surveillance de la pharmacorésistance. Tout d'abord, d'ici 2015, des données fiables et représentatives doivent être disponibles concernant l'importance de la tuberculose multirésistante dans le monde, les tendances observées dans les pays où sa prévalence est élevée et les rapports entre tuberculose multirésistante et VIH/

[1] Tuberculose ultrarésistante : *Mycobacterium tuberculosis* résistante à l'isoniazide et à la rifampicine, et également résistante à une fluoroquinolone et à un un médicament injectable de deuxième intention.

sida. Deuxièmement, d'ici 2015 toujours, tous les pays devront effectuer des tests de sensibilité aux médicaments chez tous les sujets ayant été traités précédemment contre une tuberculose. En Europe de l'Est, ces tests doivent également être effectués chez tous les nouveaux cas de tuberculose, tandis qu'en Amérique latine, en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique occidental, ils ne seront effectués que chez un sous-groupe de nouveaux patients atteints de tuberculose, ceux qui présentent un risque accru de tuberculose multirésistante.

Lors de l'Assemblée mondiale de la Santé de 2007, la résolution WHA60.19 « *Lutte contre la tuberculose : progrès et planification à long terme* » reconnaissait « l'importance de la situation et les tendances de la tuberculose multirésistante et ultrarésistante qui dressent des obstacles à la réalisation des objectifs du Plan mondial d'ici à 2015, ainsi que la nécessité d'accroître le nombre des États Membres participant au Réseau du Projet mondial de surveillance de la résistance aux antituberculeux et de trouver les ressources supplémentaires requises pour accomplir cette tâche » (*20*).

La nécessité de renforcer la surveillance de la tuberculose pharmacorésistante a été rappelée dans la résolution WHA62.15 de l'Assemblée mondiale de la Santé en 2009 « *Tuberculose multirésistante et ultrarésistante : prévention et lutte* », qui a invité instamment tous les États Membres à « instaurer l'accès universel au diagnostic et au traitement de la tuberculose multirésistante et ultrarésistante », y compris en renforçant « les systèmes d'information et de surveillance sanitaires pour assurer la détection et la surveillance du profil épidémiologique de la tuberculose multirésistante et ultrarésistante et suivre les résultats des efforts de prévention et de lutte » (*21*).

Modification par rapport aux éditions précédentes des lignes directrices

Les lecteurs qui connaissent bien l'édition 2003 des *lignes directrices* noteront qu'on a incorporé dans la présente édition les mises à jour et éclaircissements relatifs à la méthodologie de la surveillance qui suivent :

1. La mise en place d'une surveillance basée sur les tests de pharmacosensibilité appliqués systématiquement aux cas de tuberculose précédemment traités[1] est une priorité dans toutes les situations, l'établissement des priorités des différentes sous-catégories de patients propre à chaque pays étant basé sur les antécédents de traitement.
2. Dans des endroits qui ne disposent pas encore de moyens suffisants pour une surveillance basée sur des tests de pharmacosensibilité systématiquement appliqués à tous les *nouveaux* cas de tuberculose, on mènera périodiquement des enquêtes parmi les nouveaux cas, par exemple tous les trois à cinq ans. Dans les endroits qui n'ont actuellement pas les moyens d'effectuer une sur-

[1] Pour les définitions des nouveaux cas et des cas précédemment traités, voir section 2.1 *Classifications selon les antécédents de traitement des patients*.

veillance basée sur des tests de pharmacosensibilité appliqués systématiquement à l'ensemble des cas de tuberculose *précédemment traités*, on envisagera de procéder à un échantillonnage séparé de ces cas lors de la conception des enquêtes périodiques.

3. Les nouvelles méthodes phénotypiques et génotypiques rapides pour tester la pharmacosensibilité, approuvées par l'OMS, peuvent être utilisées pour les besoins de la surveillance. L'incorporation des techniques d'hybridation inverse sur bandelettes dans l'algorithme du diagnostic de la tuberculose peut permettre d'effectuer un dépistage rapide des patients à la recherche d'une résistance à la rifampicine, résistance qui sert aussi d'indicateur d'une tuberculose multirésistante. La résistance à l'isoniazide peut également être détectée par cette technique, mais elle est alors souvent sous-estimée du fait de la sensibilité moindre de cette technique.
4. Au minimum, la surveillance doit évaluer la sensibilité aux médicaments suivants :
   a) isoniazide et rifampicine ;
   b) si l'on détecte une résistance à la rifampicine, il convient alors de tester la sensibilité aux fluoroquinolones et aux médicaments injectables de seconde intention les plus souvents utilisés sur place. Il convient également d'envisager de pratiquer une épreuve de sensibilité à l'éthambutol, un médicament de première intention.
5. Au minimum, on mènera des enquêtes sur les cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs ; l'inclusion des cas à frottis négatifs exige que l'on examine les répercussions sur le plan logistique et des moyens de laboratoire, étant donné qu'ils sont moins susceptibles d'être positifs en culture.
6. La création de réseaux de surveillance sentinelles afin d'estimer le poids de la résistance exige la mise en place de systèmes exempts de biais importants. Les enquêtes périodiques pourraient constituer l'alternative privilégiée en attendant d'avoir atteint la capacité voulue pour mettre en place un système de surveillance basé sur des épreuves de sensibilité aux médicaments systématiques produisant des données représentatives d'une population géographiquement définie. Un système sentinelle pourrait être utilisé de manière transitoire pour les pays qui étendent les épreuves systématiques à tous les cas de retraitement.
7. Les activités de surveillance de la pharmacorésistance, qui en général ne sont menées que par le secteur public dans le cadre du programme national de lutte contre la tuberculose, peuvent être renforcées par le biais d'initiatives impliquant progressivement des prestataires de soins de santé et des laboratoires n'appartenant pas à ce programme.
8. L'inclusion du dépistage du VIH dans la surveillance de la résistance aux antituberculeux pourrait fournir des informations précieuses au programme national de lutte contre la tuberculose et aux patients eux-mêmes. Par conséquent, en collaboration étroite avec les programmes nationaux de lutte contre

le sida et autres parties prenantes en matière de VIH, on s'efforcera par tous les moyens de rendre cette information disponible dans le cadre des activités de surveillance de la résistance aux antituberculeux. On utilisera des méthodes classiques et rapides de dépistage du VIH (par exemple les épreuves orales) correspondant aux lignes directrices mondiales et nationales existantes relatives à ce dépistage.

9. Un aspect fondamental de la conception des enquêtes qui font appel à l'échantillonnage de patients est la méthodologie statistique et épidémiologique à adopter, et une assistance technique appropriée doit être apportée aux premiers stades de la planification. En particulier, pour les enquêtes qui font appel à des méthodes de sondage en grappes, les résultats doivent être ajustés de manière à corriger les biais introduits par ces techniques d'échantillonnage. On tiendra également compte des valeurs manquantes pour, par exemple, appliquer des techniques d'imputation multiple lorsque c'est possible.
10. La prise en charge de la tuberculose multirésistante est une composante de la Stratégie Halte à la tuberculose et les États Membres de l'OMS se sont engagés à parvenir à un accès universel au diagnostic et au traitement d'ici 2015. Par conséquent, toutes les activités de surveillance de la pharmacorésistance doivent être reliées au traitement et aux soins aux patients. La planification d'un programme de traitement complet des patients identifiés au cours d'une enquête comme présentant une tuberculose pharmacorésistante doit s'opérer parallèlement à la planification de l'enquête elle-même.
11. Les protocoles d'enquête doivent être examinés et approuvés par des comités d'éthique ou des comités d'examen institutionnels.

Partie I.

Principes de la surveillance de la résistance aux antituberculeux dans le cadre du Projet mondial

1.

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

« Surveillance » s'entend de la collecte, de la compilation et de l'analyse systématiques et continues de données à des fins de santé publique et de la diffusion d'informations de santé publique en temps voulu à des fins d'évaluation et aux fins d'une action de santé publique, selon les besoins
tiré du Règlement sanitaire international (2005),
adopté par la Cinquante-Huitième Assemblée mondiale de la Santé

Le Projet mondial a été lancé en 1994 dans le but de recueillir et d'évaluer des données sur la résistance aux antituberculeux de manière systématique et continue partout dans le monde en suivant trois principes essentiels :

1. les données rapportées doivent être représentatives des patients atteint d'une tuberculose présents dans le pays/la région géographique étudié(e). Dans les enquêtes faisant appel à un échantillonnage, la taille de l'échantillon doit être déterminée de façon à permettre une analyse épidémiologique standard ;
2. les antécédents du patient doivent être soigneusement recueillis et les dossiers médicaux disponibles examinés afin de déterminer clairement si ce patient a précédemment reçu des antituberculeux. Il est essentiel de distinguer la pharmacorésistance détectée chez les nouveaux cas de celle détectée chez des cas précédemment traités ;
3. les méthodes de laboratoire appliquées pour tester la sensibilité aux antituberculeux doivent être choisies parmi celles recommandées par l'OMS et toutes les techniques de laboratoire doivent faire l'objet d'une assurance qualité en coopération avec un laboratoire supranational de référence (LSR) partenaire.

Dans le cadre méthodologique normalisé conçu pour le Projet, deux grands mécanismes de surveillance permettent de collecter des données sur la pharmacorésistance représentatives d'une population géographiquement définie, de façon à pouvoir faire des comparaisons d'un endroit à l'autre et dans un même endroit au cours du temps : la surveillance basée sur des tests de pharmacosensibilité appliqués systématiquement à l'ensemble des cas de tuberculose et les enquêtes périodiques menées auprès d'échantillons de patients.

Le mécanisme de surveillance le plus susceptible de remplir les exigences de collecte *systématique et continue* est un système qui recueille en permanence les données des tests de pharmacosensibilité. Un des buts du Plan mondial Halte à la tuberculose 2006–2015 est que tous les pays puissent effectuer ces tests chez l'ensemble des cas de tuberculose précédemment traités d'ici 2015. Dans la Région européenne définie par l'OMS, l'objectif est de parvenir à effectuer des tests de pharmacosensibilité chez tous les nouveaux cas. Dans le reste du monde, le but est d'y parvenir chez tous les nouveaux cas qui sont exposés à un risque plus élevé d'issue médiocre du traitement.

En attendant que la capacité de surveillance basée sur les tests de pharmacosensibilité s'étende, il est évident que d'autres mesures sont nécessaires dans de nombreuses parties du monde pour pouvoir évaluer l'ampleur de la pharmacorésistance de la manière la plus systématique et la plus continue possible, compte tenu des situations et moyens propres à chaque région et à chaque pays. De ce fait, dans de nombreux pays, les enquêtes périodiques sur des échantillons de patients constituent actuellement la base de la surveillance.

Chaque pays doit adopter une vue à long terme de la surveillance et concevoir un système répondant au mieux à ses besoins. Ce système sera basé sur les moyens d'action dont il dispose de façon durable et l'idéal serait que ceux-ci permettent l'évaluation des tendances au cours du temps – un objectif inhérent à la surveillance. Les pays peuvent associer divers éléments de ces deux mécanismes de surveillance, de façon à tenir compte des moyens dont ils disposent et à répondre à leurs besoins spécifiques.

Il convient de noter que le Projet mondial ne mesure la résistance qu'au cours des épisodes de tuberculose nouvellement enregistrés (survenus chez les cas

Étendre la couverture de la surveillance en incluant des prestataires de soins de santé extérieurs au programme national de lutte contre la tuberculose

Lors de la conception d'un mécanisme de surveillance destiné à une population de cas de tuberculose géographiquement définie, il faut prendre en compte le rôle joué par tous les prestataires de soins de santé qui interviennent dans le diagnostic et le traitement de la tuberculose, y compris la tuberculose pharmacorésistante, et qui ne sont pas officiellement reliés au programme national de lutte contre la tuberculose (qu'ils soient publics, bénévoles, privés ou institutionnels). L'idéal serait que les laboratoires n'appartenant pas au programme national de lutte contre la tuberculose et qui font des cultures de mycobactéries et effectuent des tests de pharmacosensibilité, soient inclus dans les activités de surveillance. L'inclusion dans des activités de surveillance des prestataires de soins qui opèrent en dehors du programme national exigera une attention particulière afin de garantir le respect des normes de qualité en matière de diagnostic, d'échantillonnage, d'enregistrement et de notification des données. La surveillance sera dans un premier temps menée dans le secteur public et les laboratoires du secteur privé, en collaboration avec le programme national de lutte contre la tuberculose pour ce qui est de l'assurance qualité. Les initiatives publiques-privées peuvent servir de point de départ à des actions visant à faire participer progressivement les laboratoires du secteur privé aux activités de surveillance de la pharmacorésistance.

jamais et/ou précédemment traités), dont les résultats peuvent être utilisés pour estimer l'incidence de la tuberculose multirésistante. Le Projet mondial ne mesure pas la proportion des cas de tuberculose montrant une résistance. Cela signifie que les résultats ne peuvent être utilisés pour calculer directement le nombre de cas de pharmacorésistance observés, ni par voie de conséquence les besoins en antituberculeux de deuxième intention.

Néanmoins, le fait de savoir combien de nouveaux épisodes de tuberculose multirésistante surviennent chaque année peut être un instrument utile pour planifier une réponse à ce problème. Les lecteurs intéressés par un examen plus approfondi des limites de la méthodologie actuelle de surveillance de la pharmacorésistance sont renvoyés à d'autres sources (*22*, *23*).

1.1 Systèmes de surveillance basés sur les tests de pharmacosensibilité systématiques

Un système de surveillance basé sur des tests systématiques appliqués à tous les cas de tuberculose permet de fournir une information continue sur les caractéristiques de la pharmacorésistance dans les différents groupes de patients et par conséquent de déceler de façon fiable les tendances, ainsi que les flambées localisées. Près de la moitié des pays qui notifient actuellement des données au Projet mondial ont des systèmes de surveillance dotés de laboratoires ayant fait l'objet d'une assurance qualité, qui peuvent fournir des données de ces tests systématiques pour tous les cas de tuberculose (ou qui n'en manquent qu'un nombre négligeable). Étant donné les ressources nécessaires pour maintenir de tels systèmes, on les trouve habituellement dans les pays à revenu élevé, où les résultats des tests de pharmacosensibilité constituent en général la base de la prise en charge clinique de la tuberculose pharmacorésistante au moyen de schémas thérapeutiques adaptés ou personnalisés.

L'idéal serait que dans un futur proche tous les pays disposent de tests de pharmacosensibilité universels, aussi bien pour les soins cliniques qu'à des fins de surveillance. Toutefois, dans les endroits qui ne disposent actuellement pas des moyens nécessaires pour effectuer ces tests systématiquement à tous les sujets atteints de tuberculose, un système de surveillance doit être organisé dans lequel la priorité sera accordée à la mise en place de tests de pharmacosensibilité systématiques pour tous les cas présentant un risque élevé de pharmacorésistance. **Au minimum, il convient de mettre en place un système de tests de pharmacosensibilité systématiques pour tous les cas de tuberculose précédemment traités, l'établissement des priorités des diverses sous-catégories de patients étant propre à chaque pays**. Les sous-catégories comprennent les cas d'échec thérapeutique, les retours après abandon du traitement, les rechutes et autres cas précédemment traités (pour de plus amples informations sur ces sous-catégories, voir la section 2.1 *Classification selon les antécédents thérapeutiques des patients*).

Dans un certain nombre de pays qui offrent des tests de pharmacosensi-

bilité systématiques aux patients, la surveillance continue d'être médiocre à cause de la mauvaise qualité des procédés de laboratoire, de défaillances dans l'enregistrement et la notification des données, de l'absence de normalisation de la classification des patients, et d'une couverture laissant nettement à désirer. Les données de ces systèmes de surveillance ne sont pas incluses dans le Projet mondial. Toutefois, des efforts importants sont actuellement menés dans de nombreux endroits pour améliorer la qualité, ce qui permettra à un nombre croissant de pays de fournir en continu des données de surveillance au Projet mondial.

1.2 Enquêtes périodiques

Dans les endroits disposant de ressources limitées, où il n'y a pas actuellement les moyens nécessaires pour effectuer des tests de pharmacosensibilité systématiques pour l'ensemble des cas de tuberculose, on peut mener des enquêtes afin de mesurer la pharmacorésistance dans un échantillon de patients représentatif de la population d'étude géographiquement définie. Lorsqu'elles sont correctement construites et menées périodiquement, ces enquêtes fournissent une bonne estimation du profil de résistance de l'ensemble des cas de tuberculose dans la population étudiée et permettent de détecter les tendances générales au cours du temps. Près de la moitié des pays qui notifient actuellement des données au Projet mondial fournissent des données d'enquêtes.

Les enquêtes périodiques peuvent fournir pratiquement les mêmes informations essentielles que celles fournies par un système de surveillance, mais elles sont moins efficaces pour ce qui est de détecter des flambées localisées, peuvent produire des résultats avec des marges d'erreurs qui empêchent toute analyse significative ou la détermination de tendances, et sont susceptibles de présenter des biais inhérents à la technique d'échantillonnage. Toutefois, lorsqu'on prend en compte leurs avantages secondaires, les enquêtes permettent de renforcer les moyens de laboratoire, les systèmes de transport et de transfert des malades et d'évaluer la classification correcte des patients en fonction de leurs antécédents de traitement. Elles peuvent également servir de point de départ à des recherches opérationnelles ou d'autres types, notamment à l'étude des facteurs de risque de la pharmacorésistance (voir section 2.2.3 *Autres facteurs biographiques et cliniques présentés par les patients*).

Des enquêtes à l'échelle nationale sont souhaitables pour des raisons programmatiques, mais on peut également envisager des enquêtes à des échelons administratifs plus petits dans les grands pays ou lorsque les moyens publics sont insuffisants. La taille et la portée de l'enquête doivent être déterminées par la capacité du programme national de lutte contre la tuberculose à en assurer la qualité et dépendent en outre des objectifs précis de l'enquête. Le fait de commencer à des échelons administratifs plus petits tels que les villes ou les districts, puis d'étendre les enquêtes à l'échelle nationale, représente une façon de

développer les moyens tout en garantissant la qualité. Toutefois, les résultats des enquêtes effectuées à l'échelle infranationale ne doivent pas être extrapolés pour estimer la charge de morbidité à l'échelle nationale.

Dans les endroits dépourvus de moyens de surveillance basés sur des tests de pharmacosensibilité systématiquement appliqués aux nouveaux cas de tuberculose, on mènera périodiquement des enquêtes sur les nouveaux cas, par exemple tous les trois à cinq ans. Ces enquêtes peuvent être effectuées plus fréquemment dans les endroits où l'on a des raisons de croire que les taux de pharmacorésistance évoluent. Cela pourrait être le cas lors de l'introduction de nouveaux schémas thérapeutiques, de changements programmatiques apportés au programme de lutte contre la tuberculose, de perturbations socio-économiques importantes, ou de tendances observées dans le passé concernant la pharmacorésistance. Toutefois, pour pouvoir détecter une différence de proportion significative entre deux enquêtes menées à un court intervalle, il faudrait avoir une taille d'échantillon très importante. Une seule enquête peut fournir des informations essentielles au programme national de lutte contre la tuberculose sur le poids de la résistance et sur les profils de pharmacorésistance courants à un moment donné. Toutefois, il convient de noter que s'il n'y a pas de plan visant à répéter ces enquêtes à intervalle régulier, cette activité ne peut pas par définition être considérée comme de la surveillance.

Comme indiqué précédemment, la surveillance basée sur des tests de pharmacosensibilité appliqués systématiquement à tous les cas précédemment traités doit être mise en place prioritairement dans tous les pays.

1.3 Systèmes de surveillance sentinelle

Certains pays disposant de réseaux de laboratoires implantés de longue date ont opté pour un système sentinelle de surveillance. Ce type de système notifie continuellement les résultats des tests de pharmacosensibilité appliqués à tous les cas de tuberculose provenant de quelques laboratoires ou sites hospitaliers, et peut donc être utile pour documenter les tendances et dépister les flambées ou les épidémies localisées de pharmacorésistance. Pour les pays dans lesquels les ressources, la structure du système de soins de santé ou des caractéristiques géographiques empêchent d'appliquer systématiquement à tous les patients des tests de pharmacosensibilité ou d'effectuer des enquêtes sur des échantillons de patients, la mise en place d'un système sentinelle de surveillance peut être une solution. Un tel système pourrait constituer une stratégie intermédiaire utile pour les pays qui visent à étendre l'application systématique des tests de pharmacosensibilité à tous les cas de retraitement. La mise en œuvre d'un réseau sentinelle exige une bonne planification de façon à produire des données utiles pour la planification et la surveillance, même si elles ne sont pas strictement représentatives. Les éléments essentiels à prendre en compte sont d'une part le fait de savoir si les caractéristiques des cas de tuberculose notifiés par les services risquent d'être biaisées (par exemple si les milieux urbains sont trop repré-

sentés ou s'il y a des endroits où les sujets à risque de pharmacorésistance se rassemblent), par comparaison avec la population d'étude et de l'autre, le fait que ces services sont susceptibles de dépister et de notifier une majorité des cas survenant dans leurs zones.

1.4 Enquêtes sur les schémas thérapeutiques

Les « enquêtes sur les schémas thérapeutiques » mesurent la résistance aux antituberculeux de première et/ou de seconde intention dans un groupe restreint de patients qui ne peut être considéré comme représentatif d'une population de patients. Ces enquêtes peuvent aider à déterminer les caractéristiques prédominantes de la pharmacorésistance et peuvent être utiles en fournissant des indications sur les schémas thérapeutiques appropriés à appliquer contre la tuberculose multirésistante dans des groupes de patients particuliers. Ceux-ci comprennent les cas revenus après un échec thérapeutique, les cas chroniques et les contacts symptomatiques de cas de tuberculose multirésistante. Ces enquêtes doivent être menées dans le cadre de la mise au point des programmes de traitement de la tuberculose multirésistante, ou dans certains centres ou unités diagnostiques qui s'occupent régulièrement de cas à haut risque.

Ce type d'enquêtes n'a pas besoin d'avoir une portée nationale. Leur organisation peut aider à mettre en place les moyens voulus pour une surveillance ultérieure basée sur des tests de pharmacosensibilité appliqués systématiquement aux cas à haut risque. En raison de leur conception, les enquêtes sur les schémas thérapeutiques ne peuvent fournir des données qui soient représentatives d'une population géographiquement définie, pas plus qu'elles ne peuvent fournir des données précises sur les tendances observées.

2.

Répartition standardisée des résultats par catégorie de patients

2.1 Classification selon les antécédents de traitement des patients

Le Programme mondial mesure la résistance dans les nouveaux épisodes de tuberculose enregistrés (notamment chez les nouveaux patients et ceux précédemment traités) ventilés en fonction des antécédents de traitement antituberculeux des patients. Les formulaires figurant à l'annexe 1A et 1B permettent de recueillir des données agrégées sur la résistance aux antituberculeux de première et de seconde intentions respectivement, par catégorie de traitement. Une classification soigneuse des antécédents de traitement est indispensable pour permettre une interprétation correcte et exacte des données. La quatrième édition des *Guidelines for treatment of tuberculosis* (*24*) de l'OMS définit les groupes d'enregistrement des patients en fonction de leurs antécédents de traitement.

Définition : « nouveau cas »

Pour les besoins de la surveillance, un « nouveau cas » est défini comme un épisode de tuberculose nouvellement enregistré chez un patient qui, en réponse à une question directe, indique ne pas avoir eu de traitement antituberculeux précédemment (ou un traitement d'une durée inférieur à un mois) et, dans les pays où une documentation suffisante est disponible, pour qui rien ne permet de penser qu'il y ait eu un tel traitement.

La détermination de la proportion de pharmacorésistance présente chez les nouveaux cas est essentielle pour l'évaluation de la transmission récente.

Définition : « cas précédemment traité »

Pour les besoins de la surveillance, un « cas précédemment traité » est défini comme un épisode de tuberculose nouvellement enregistré chez un patient qui, en réponse à une question directe, reconnaît avoir été traité contre la tuberculose pendant au moins un mois ou, dans les pays où l'on dispose d'une documentation suffisante, pour qui il y ait des preuves de ce traitement. La chimioprophylaxie ne doit pas être considérée comme un traitement antituberculeux.

Les cas précédemment traités (auxquels il est également fait référence sous l'appellation « cas de retraitement ») constituent un groupe hétérogène composé de plusieurs sous-catégories :

Résistance primaire : des patients atteints d'une tuberculose résistante à un ou plusieurs antituberculeux, mais qui n'ont jamais été précédemment traités contre cette maladie, on dit qu'ils présentent une « résistance primaire » (ou « résistance initiale ») due à la transmission d'une souche pharmacorésistante. La pharmacorésistance primaire est un concept théorique puisque les antécédents de traitement antituberculeux antérieur sont souvent difficiles à établir avec précision (*25*). La résistance parmi les nouveaux cas (définis comme des cas n'ayant aucun antécédent de traitement ou ayant eu moins d'un mois de traitement) a été choisie comme indicateur permettant d'estimer la résistance primaire.

Résistance acquise : des patients diagnostiqués avec une tuberculose et qui démarrent un traitement antituberculeux puis, par la suite, acquièrent une résistance à un ou plusieurs des médicaments utilisés au cours du traitement, ont dit qu'ils ont développé une « résistance acquise ». Dans le passé, la résistance chez des cas précédemment traités (définis comme des cas pour lesquels il y a des antécédents de traitement pendant au moins un mois) était utilisée comme indicateur de la résistance acquise ; cependant, on sait désormais que cette catégorie de patients englobe également des sujets qui ont été réinfectés par une souche résistante et d'autres dont la primo-infection était due à une souche résistante et qui par la suite ont présenté un échec thérapeutique ou une rechute.

Par conséquent, la résistance parmi les cas précédemment traités n'est pas un indicateur utile de la résistance véritablement acquise (*26*, *27*). On ne peut vérifier qu'une résistance est véritablement acquise que si la pharmacosensibilité est déterminée avant le début du traitement de tout épisode nouvellement enregistré, ainsi qu'ultérieurement au cours du traitement ou à la fin de celui-ci. En outre, pour éviter de classer à tort une réinfection par une souche résistante dans les cas de résistance acquise, il faudrait disposer d'empreintes moléculaires des souches (*25*).

Sous-catégories de cas précédemment traités

Définition : « rechute » – patient dont l'issue du traitement le plus récent a été couronnée de succès (guéri ou traitement achevé) et qui, par la suite, se voit poser un diagnostic de tuberculose bactériologiquement positive au moyen d'un frottis ou d'une culture d'expectorations.

Définition : « traitement après échec » – patient chez qui on démarre un schéma de retraitement après que le traitement précédent a échoué. L'échec est défini par un frottis d'expectorations positif au bout de cinq mois ou plus de traitement. Le traitement qui a échoué (un traitement initial par des médicaments de première intention, un retraitement par des médicaments de première intention ou un traitement par des médicaments de deuxième intention) doit être précisé.

Définition : « traitement après abandon » – patient dont le frottis d'expectorations ou la culture est bactériologiquement positif, et qui reprend un traitement suite à une interruption d'au moins deux mois consécutifs.

Définition : « autre retraitement » – tous les cas qui n'entrent pas dans des définitions ci-dessus. Cette catégorie comprend des patients qui ont été précédemment traités :

- mais dont on ignore quel a été le résultat de leur traitement antérieur et/ou ;
- qui sont revenus se faire traiter avec une tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou une tuberculose extrapulmonaire bactériologiquement négative.

Note : les patients qui sont bactériologiquement positifs à la fin (ou qui reviennent à la suite) d'un deuxième ou énième traitement ne sont plus définis comme « chroniques ». On les classe plutôt en fonction de l'issue de leur retraitement le plus récent : rechute, abandon ou échec (conformément à la quatrième édition des *Guidelines for treatment of tuberculosis* de l'OMS (*24*)).

L'évaluation de la résistance dans les sous-catégories de cas précédemment traités est essentielle pour l'interprétation des données et fournit des informations précieuses pour la gestion des programmes. Les patients précédemment traités sont exposés à un risque accru d'infection par des souches de bacilles tuberculeux résistantes à un ou plusieurs médicaments et constituent en général le groupe dans lequel on dépiste les patients à inclure dans les programmes de traitement de la tuberculose pharmacorésistante. Les informations obtenues au cours de la surveillance peuvent être utilisées pour l'élaboration et l'évaluation de schémas thérapeutiques. De ce fait, il est extrêmement important, pour des raisons programmatiques, d'avoir davantage d'informations concernant la taille et la composition de cette population et les caractéristiques de la résistance dans les différentes sous-catégories de patients précédemment traités. Pour cela, on mettra en place un système de surveillance basé sur la mise en culture et les tests de pharmacosensibilité appliqués systématiquement à tous ces cas.

2.2 Classes d'âge, sexe, sérologie VIH et autres facteurs biographiques et cliniques relatifs aux patients

2.2.1 Classes d'âge et sexe

Les données sur la pharmacorésistance ventilées par classes d'âge et par sexe peuvent donner un aperçu des groupes à risque et de l'efficacité d'activités spécifiques de lutte contre la tuberculose. En outre, l'ampleur de la pharmacorésistance dans les classes d'âge jeunes a plus de chances d'indiquer une transmission récente que dans les classes d'âge plus âgées, qui sont davantage susceptibles d'héberger des infections plus anciennes.

Le formulaire de l'annexe 1C recueille des informations pour le Projet mondial sur la tuberculose multirésistante par classes d'âge et par sexe.

2.2.2 Sérologie VIH

L'incorporation d'un dépistage du VIH dans la surveillance de la résistance aux antituberculeux pourrait fournir des informations importantes au programme national de lutte contre la tuberculose sur les rapports entre VIH et tuberculose

pharmacorésistante dans la population. Elle peut également présenter des avantages extrêmement importants sur le plan individuel aux sujets infectés par le VIH, notamment un meilleur accès au dépistage, à la détection précoce et à une mise sous traitement rapide. Le dépistage du VIH à l'initiative du prestataire de soins est recommandé pour tous les tuberculeux et les patients présentant des signes et symptômes de tuberculose (*28*). Par conséquent, chaque fois que possible et quelle que soit la situation de l'épidémie d'infection à VIH dans un endroit donné, le dépistage du VIH doit être encouragé et ses résultats inclus dans le dossier de tous les patients recrutés pour la surveillance de la résistance aux antituberculeux. Mais le dépistage du VIH doit être considéré comme faisant partie intégrante des enquêtes sur la résistance aux antituberculeux dans les endroits où la prévalence du VIH est élevée, à savoir ceux dans lesquels la prévalence du VIH est ≥1 % chez les femmes enceintes ou ≥5 % chez les tuberculeux.

Lors de l'élaboration d'un système de surveillance, on examinera les objectifs spécifiques de l'inclusion du dépistage du VIH ou ceux-ci seront indiqués

L'association entre résistance aux antituberculeux et VIH

Des flambées de tuberculose pharmacorésistante chez des sujets VIH-positifs ont été largement documentées dans le cadre des infections nosocomiales et autres situations où les patients sont rassemblés, mais on dispose de peu d'informations sur l'association du VIH et de la tuberculose pharmacorésistante à l'échelle d'une population (*30*, *31*). Le quatrième rapport du *Projet mondial de surveillance de la résistance aux antituberculeux* a fait état d'une association significative entre une sérologie positive pour le VIH et une tuberculose multirésistante dans deux situations (*15*).

Deux raisons principales font que la tuberculose pharmacorésistante peut être associée au VIH. La première est l'acquisition documentée d'une résistance isolée à la rifampicine chez des sujets VIH-positifs suivant un traitement contre la tuberculose, bien que celle-ci puisse également être due à des interruptions de traitement. Une malabsorption de l'antituberculeux a également été documentée dans des cohortes de patients vivant dans des endroits où la prévalence du VIH est élevée, ce qui laisse à penser que les tuberculeux VIH-positifs peuvent être exposés à un risque accru de pharmacorésistance. La deuxième raison est liée à l'exposition. Les patients VIH-positifs et les tuberculeux présentant une pharmacorésistance peuvent avoir des facteurs de risque comparables, par exemple des antécédents d'hospitalisation, ce qui signifie peut-être que les tuberculeux VIH-positifs sont davantage exposés aux formes résistantes de la maladie.

On ignore quel est l'impact épidémiologique du VIH sur l'épidémie de tuberculose pharmacorésistante et il peut dépendre de plusieurs facteurs. Les tuberculeux VIH-positifs sont davantage susceptibles d'avoir des frottis négatifs. En outre, le retard au diagnostic de la pharmacorésistance et l'indisponibilité du traitement (en particulier ces dernières années) ont conduit à des taux de mortalité élevés chez les personnes vivant avec le VIH. Ces deux facteurs (négativité des frottis et courte durée de la maladie en raison de la mortalité) peuvent faire penser à un faible taux de transmission générale. Toutefois, les cas VIH-positifs évoluent plus rapidement vers la maladie et dans les endroits où la tuberculose multirésistante est fréquente (dans la population générale ou localement, par exemple dans un hôpital ou un district), cela peut conduire à l'apparition rapide d'un groupe de tuberculeux pharmacorésistants ou d'une flambée.

dans un protocole d'enquête. Les politiques nationales existantes relatives au dépistage ou à la surveillance du VIH doivent être suivies, notamment pour ce qui concerne la mise à disposition de services de conseil, en veillant à obtenir un consentement et à respecter la confidentialité des données. Le programme national de lutte contre le sida doit participer à la planification et à l'exécution de la surveillance dès le début. On privilégiera des tests rapides de dépistage du VIH (par exemple les tests oraux), conformes aux politiques nationales en matière de dépistage et de surveillance du VIH au lieu des épreuves effectuées sur du plasma ou du sérum (par exemple ELISA) (*29*).

Dans les endroits où le poids de la tuberculose multirésistante ou de l'infection à VIH est faible, le fait d'incorporer le dépistage du VIH dans la surveillance ne permettra peut-être pas de déterminer de manière statistiquement significative le risque relatif de résistance chez des tuberculeux VIH positifs, par comparaison avec les patients VIH négatifs. De plus, une surveillance incorporant le dépistage du VIH doit tenir compte des limites imposées à l'interprétation des données en raison d'informations incomplètes résultant de la couverture du dépistage et de la proportion de patients qui choisissent de se retirer. La surveillance doit être conçue de façon à faire la distinction entre des résultats négatifs des tests et des tests qui n'ont pas été effectués.

Le formulaire figurant à l'annexe 1D collecte des informations pour le Projet mondial sur la tuberculose multirésistante en fonction de la sérologie VIH des patients.

2.2.3 Autres facteurs biographiques et cliniques relatifs aux patients

L'inclusion d'autres renseignements biographiques et cliniques relatifs aux patients à recueillir et à mesurer est facultative et le choix doit être basé sur les objectifs de la surveillance et l'analyse prévue des données. Les variables facultatives permettant de mesurer l'association entre pharmacorésistance et groupes de patients ventilés sont les suivantes :

- localisation géographique précise
- pays d'origine
- antécédents d'incarcération
- consommation de drogues
- abus d'alcool
- consommation de tabac
- autres facteurs propres au pays.

Utiliser les enquêtes pour étudier les facteurs de risque de la tuberculose pharmacorésistante

Les enquêtes peuvent servir de point de départ précieux pour étudier les causes spécifiques de la pharmacorésistance dans le pays ou dans l'endroit en question et pour identifier les objectifs les plus importants d'une intervention (*32*). Les enquêtes peuvent être conçues de manière à inclure une série de questions étudiant des facteurs de risque potentiels, questions à poser aux patients ou dont la réponse sera recherchée dans les dossiers médicaux au moment du recrutement. En outre, une étude cherchant à déterminer les facteurs de risque d'acquisition ou d'amplification de la pharmacorésistance peut tester la pharmacosensibilité non seulement avant le traitement, mais aussi après un échec thérapeutique.

Les facteurs de risque qui peuvent être évalués chez les patients sont les suivants : sérologie VIH et recours à un traitement antiviral ; génotype de *M. tuberculosis* ; type et qualité du traitement précédent (et/ou actuel) et supervision du traitement ; pratiques antérieures (et/ou actuelles) de lutte contre l'infection ; composition des schémas thérapeutiques antérieurs (et/ou actuels), notamment recours à la rifampicine dans la phase de continuation ; source de médicaments utilisée précédemment (et/ou actuellement) ; utilisation d'associations fixes. Les facteurs de risque à évaluer peuvent également comprendre d'éventuels déterminants sociaux* à savoir : situation socio-économique, niveau d'instruction, emploi, etc., et des facteurs de risque plus directs tels que la malnutrition, la promiscuité, le diabète, l'alcoolisme, la toxicomanie, le tabagisme, etc. Il convient de noter que de multiples facteurs de risque d'acquisition, d'amplification et de transmission de la pharmacorésistance peuvent opérer simultanément dans un endroit.

L'évaluation de ces facteurs de risque potentiels doit être une activité de recherche envisagée et ne doit pas mettre en péril la qualité de l'enquête ni la réalisation de ses objectifs principaux.

* Pour des exemples sur la façon de concevoir les questions permettant de mesurer les déterminants sociaux, voir Lönnroth et al. (*33*), ou l'annexe 13 du document *Assessing tuberculosis prevalence through population-based surveys*. Région OMS du Pacifique occidental, 2007 (disponible en ligne à l'adresse suivante : http//www.wpro.who.int/health_topics/tuberculosis/). Note : les exemples fournis peuvent devoir être adaptés aux conditions locales et à la population d'étude.

3.

Méthodes de laboratoire de qualité confirmée permettant de déterminer une résistance aux médicaments de première et de deuxième intention

Dans les différents endroits du monde, les moyens de laboratoire sont constamment apparus comme étant le maillon le plus faible de l'élaboration d'un système fiable de surveillance de la résistance aux antituberculeux. Pour la surveillance, il est nécessaire de mettre en place des méthodes bactériologiques dont la qualité ait été confirmée au moyen des méthodes recommandées par l'OMS, et l'introduction de tests rapides de pharmacosensibilité dans l'algorithme de diagnostique devrait être considérée comme une priorité partout.

3.1 Méthodes des tests de pharmacosensibilité recommandées par l'OMS

Les progrès technologiques récents ont élargi la liste des méthodes recommandées par l'OMS pour les tests de pharmacosensibilité et permettent de réduire sensiblement le temps perdu entre la détection de la tuberculose et le diagnostic d'une résistance aux médicaments de première et de seconde intention. Les méthodes rapides permettant de tester la pharmacosensibilité permettent de concevoir en temps voulu des schémas thérapeutiques appropriés à partir des profils de pharmacorésistance des patients au moyen d'outils de diagnostiques qui peuvent être mis en œuvre partout dans le monde. Cette capacité accrue se traduit également par une capacité accrue de surveillance.

Après un examen complet, l'OMS a approuvé certaines méthodologies nouvelles visant à tester la pharmacosensibilité, notamment les hybridations inverses sur bandelettes et les systèmes de culture en milieu liquide. En raison de la nature dynamique de la recherche et du développement, de nouvelles technologies autres que celles décrites ci-dessous peuvent avoir été approuvées par l'OMS depuis la rédaction de cette publication.

3.1.1 Méthodes de culture en milieu solide

Bien que des méthodes plus récentes de culture en milieu liquide et que certaines méthodes génotypiques aient été approuvées par l'OMS pour les tests de pharmacosensibilité et qu'elles soient mises en place dans les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose du monde entier, les méthodes phéno-

typiques conventionnelles faisant appel à des milieux solides sont encore très souvent utilisées.

Trois méthodes de culture en milieu solide faisant appel à des milieux à base d'œufs ou de gélose continuent d'être utilisées partout dans le monde : la méthode des proportions, la méthode du rapport de résistance et la méthode de concentration absolue. Ces méthodes sont peu coûteuses et tout à fait normalisées pour tester la sensibilité à de nombreux médicaments, mais elles présentent l'inconvénient grave d'exiger jusqu'à huit semaines pour obtenir une confirmation définitive de tuberculose pulmonaire et de six semaines de plus pour obtenir les résultats des tests de pharmacosensibilité.

Parmi les trois méthodes, celle des proportions est la plus communément employée dans le monde. Les concentrations critiques pour les médicaments de deuxième intention n'ont pas été suffisamment validées pour les méthodes de rapport de résistance et de concentration absolue (*5*).

La méthodologie de chacune de ces trois méthodes est bien décrite ailleurs (*3*, *34–37*), comme le sont les instructions relatives à la préparation des milieux à base d'œufs les plus communément employés, à savoir les milieux de Löwenstein-Jensen et d'Ogawa (*38*).

3.1.2 Méthodes de culture en milieu liquide

Comparées aux méthodes de culture en milieu solide, celles en milieu liquide réduisent nettement la durée nécessaire pour obtenir des résultats, tout en augmentant modérément la sensibilité de l'épreuve. Avec les cultures liquides, la confirmation d'une tuberculose pulmonaire peut être obtenue en moins de deux semaines et les résultats des tests de pharmacosensibilité une à deux semaines après.

Il est possible d'appliquer des méthodes en milieu liquide pour les tests de sensibilité aussi bien aux médicaments de première que de seconde intention. L'OMS a approuvé leur utilisation et l'application des tests de pharmacosensibilité dans les endroits à revenu faible et intermédiaire, pour autant que l'infrastructure nécessaire et les mesures de sécurité biologique soient en place, que ces méthodes soient d'un prix abordable et que leur durabilité puisse être assurée (*39*) ; elles doivent être appliquées en conformité stricte avec les instructions du fabricant. Les inconvénients de la culture en milieu liquide sont d'une part un coût relativement élevé du matériel et des consommables, la nécessité d'une spéciation rapide (puisque le taux de rétablissement des mycobactéries non tuberculeuses peut être élevée) et de mesures de contrôle qualité strictes pour prévenir toute contamination. La lecture des systèmes de culture en milieu liquide trouvés dans le commerce est désormais partiellement ou entièrement automatisée, ce qui évite jusqu'à un certain point l'erreur humaine et la contamination.

Les systèmes radiométriques de culture en milieu liquide sont extrêmement

sensibles, rapides et utilisés avec efficacité dans de nombreux endroits, mais ils sont progressivement abandonnés en raison de leur coût élevé et de problèmes liés à l'élimination d'un volume important de matériel radioactif.

3.1.3 Techniques d'hybridation moléculaire inverse sur bandelettes

Ces techniques constituent une méthode génotypique de détermination de la pharmacosensibilité utilisée pour détecter les mutations les plus courantes rencontrées sur l'ADN de *M. tuberculosis* qui confèrent une résistance aux antituberculeux. Des épreuves validées d'hybridation inverse sur bandelettes ont été approuvées par l'OMS pour le dépistage des patients résistants à l'isoniazide et à la rifampicine, pour autant que les compétences techniques en génétique moléculaire et que les installations voulues soient en place et que leur durabilité soit assurée (*6*). Ces épreuves peuvent être utilisées pour les besoins de la surveillance.

Elles présentent le gros avantage d'être en mesure de produire des résultats dans les 24 à 48 heures, ce qui représente un pas en avant dans la capacité à confirmer ou à écarter rapidement une tuberculose multirésistante. En outre, elles peuvent être utilisées directement sur des échantillons d'expectorations dont les frottis sont positifs, exposant ainsi à des risques biologiques moindres. Ces hybridations sont relativement simples à réaliser et ne demandent qu'une compétence de base dans les techniques de PCR. Les données des examens systématiques et des méta-analyses visant à évaluer les résultats de ces épreuves par rapport aux méthodes conventionnelles utilisées pour tester la pharmacosensibilité ont montré qu'elles sont extrêmement sensibles et spécifiques pour la détection de la résistance à la rifampicine, seule ou associée à celle à l'isoniazide, sur des isolements de *M. tuberculosis* et sur des échantillons d'expectorations dont les frottis sont positifs (*6*, *40*). Toutefois, étant donné la faible sensibilité de ces techniques pour déceler la résistance à l'isoniazide, celle-ci risque d'être sous-estimée si on les utilise.

L'intégration de l'hybridation inverse sur bandelettes dans les algorithmes de dépistage de la tuberculose multirésistante pourrait nettement réduire la demande de cultures conventionnelles et de moyens de laboratoire pour les tests de pharmacosensibilité. Le recours à ces techniques d'hybridation diminue également les coûts d'expédition depuis les centres de diagnostiques jusqu'aux laboratoires si on ne les utilise que sur les échantillons à frottis positifs.

Toutefois, ces techniques ne remplacent pas complètement les cultures en milieu liquide ou solide et les tests de pharmacosensibilité. La mise en culture est toujours nécessaire pour les échantillons à frottis négatifs. En outre, les méthodes conventionnelles utilisées pour tester la pharmacosensibilité sont toujours nécessaires pour déceler une résistance aux médicaments de seconde intention, ainsi qu'à l'éthambutol et à la streptomycine, puisque des techniques permettant de détecter les mutations génétiques conférant la résistance à ces médicaments

sont encore à l'étude. Un autre obstacle à la généralisation de l'hybridation inverse est le coût du matériel et des consommables, ainsi que la nécessité de peut-être devoir rénover les laboratoires de façon à disposer des pièces séparées nécessaires pour éviter toute contamination. Ces techniques doivent être appliquées en se conformant strictement aux instructions du fabricant.

3.2 Consensus sur les concentrations critiques pour les épreuves de sensibilité aux médicaments de première et de deuxième intention

Il existe depuis longtemps un consensus concernant les méthodologies, les concentrations critiques des médicaments, la fiabilité et la reproductibilité des épreuves faisant appel aux méthodes conventionnelles d'analyse de la sensibilité aux antituberculeux de première intention. Mais concernant les épreuves de sensibilité aux antituberculeux de deuxième intention, le consensus n'a été provisoirement atteint que récemment, avec la publication du document de l'OMS intitulé *Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs* (5). Ces recommandations sont basées sur une évaluation robuste des études publiées, auxquelles on a associé l'expérience des laboratoires et l'opinion d'experts. Les méthodes d'analyse de la pharmacosensibilité disponibles pour tous les médicaments de deuxième intention ont été systématiquement évaluées et on est parvenu à des consensus sur la fiabilité et la reproductibilité de ces méthodes pour les antituberculeux de première et de deuxième intention (voir Tableau 1). Toutefois, des recherches complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer le rôle que jouent les résultats des tests de sensibilité portant sur les médicaments de deuxième intention pour guider le schéma thérapeutique à appliquer.

Pour les tests de sensibilité, les médicaments sont regroupés en catégories selon les critères élargis qui suivent et qui ont été utilisés pour évaluer la solidité des données disponibles. Celle-ci a été basée sur le fait qu'au moins deux critères ont été satisfaits pour qu'un médicament soit rangé dans une catégorie particulière entre I et V :

I. Nombreuses études publiées, nombreux examens de laboratoire multicentriques, large accord sur les méthodes, grande stabilité du médicament en poudre *in vitro*, fiabilité et reproductibilité uniformes des tests, nombreuses données relatives aux résultats cliniques.

II. Nombreuses études publiées, nombreux examens de laboratoire multicentriques, accord limité sur les méthodes, reproductibilité des tests variable et donc fiabilité variable, stabilité variable du médicament en poudre *in vitro*, données relatives aux résultats cliniques moins abondantes.

III. Études publiées moins nombreuses, examens de laboratoire multicentriques limités, accord sur les méthodes limité, données limitées sur la reproductibilité et la fiabilité des tests, données limitées sur la stabilité du médicament en poudre *in vitro*, données limitées sur les résultats cliniques.

Tableau 1 Méthodologie actuelle des tests de pharmacosensibilité et concentrations critiques pour les tests applicables aux médicaments de première et de deuxième intention

Groupe de médicament[a]	Médicament	Catégorie de tests	Méthode disponible	Concentrations critiques pour les tests de pharmacosensibilité (µg/ml)				
				Löwenstein-Jensen[b]	Middlebrook 7H10[b]	Middlebrook 7H11[b]	BACTEC460	MGIT960
Groupe 1 Antituberculeux de première intention	Isoniazide	I	Solide, liquide	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1
	Rifampicine	I	Solide, liquide	40,0	1,0	1,0	2,0	1,0
	Éthambutol	II	Solide, liquide	2,0	5,0	7,5	2,5	5,0
	Pyrazinamide	II	Liquide	–	–	–	100,0	100,0
Groupe 2 Antituberculeux injectables	Streptomycine	II	Solide, liquide	4,0	2,0	2,0	2,0	1,0
	Kanamycine	II	Solide, liquide	30,0	5,0	6,0	4,0	–
	Amikacine	II	Liquide	–	–	–	1,0	1,0
	Capréomycine	II	Solide, liquide	40,0	10,0	10,0	1,25	2,5
	Viomycine	V	Aucune	–	–	–	–	–
Groupe 3 Fluoroquinolones	Ciprofloxacine[d]	III	Solide, liquide	2,0	2,0	2,0	2,0	1,0
	Ofloxacine	III	Solide, liquide	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Lévofloxacine	IV	Solide, liquide	–	2,0	–	–	2,0
	Moxifloxacine	IV	Liquide	–	–	–	0,5	0,25
	Gatifloxacine[e]	IV	Solide	–	1,0	–	–	–
Groupe 4[c] Antituberculeux de deuxième intention bactériostatique pour voie orale	Éthionamide	IV	Solide, liquide	40,0	5,0	10,0	2,5	5,0
	Prothionamide	IV	Solide, liquide	40,0	–	–	1,25	2,5
	Cyclosérine	IV	Solide	40,0	–	–	–	–
	Térizidone	IV	Aucune	–	–	–	–	–
	Acide *P*-aminosalicylique	IV	Solide, liquide	1,0	2,0	8,0	2,0	–
	Thioacétazone	V	Aucune	–	–	–	–	–
Groupe 5[c] Antituberculeux dont l'efficacité n'est pas avérée (non recommandés par l'OMS pour l'usage systématique chez les sujets présentant une tuberculose multirésistante)	Clofazimine	V	Liquide	–	–	–	4,0	–
	Amoxicilline/clavulanate	V	Aucune	–	–	–	–	–
	Clarithromycine	V	Aucune	–	–	–	–	–
	Linézolide	V	Liquide	–	–	–	1,0	1,0

[a] *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes* (*25*).
[b] La méthode indirecte des proportions est recommandée. Les autres méthodes en milieu solide (rapport de résistance, concentration absolue) n'ont pas été suffisamment validées pour les médicaments de deuxième intention.
[c] Les tests systématiques de pharmacosensibilité ne sont pas recommandés pour les médicaments des groupes 4 et 5.
[d] La ciprofloxacine n'est plus recommandée pour traiter la tuberculose pharmacosensible ou pharmacorésistante (*25*).
[e] La gatifloxacine n'est à utiliser que dans des circonstances exceptionnelles (*25*).

IV. Études limitées ou non publiées, examens de laboratoire multicentriques limités, données limitées ou reproductibilité douteuse des tests (et donc fiabilité douteuse), instabilité du médicament en poudre *in vitro*, aucune donnée relative aux résultats cliniques.

V. Aucune étude publiée, aucun examen de laboratoire multicentrique, reproductibilité et fiabilité impossibles à évaluer, stabilité du médicament en poudre *in vitro* non connue, aucune donnée relative aux résultats cliniques.

3.3 Choix de médicaments à tester

En raison des difficultés qu'il y a à traiter les patients atteints de tuberculose multirésistante, il est extrêmement important de déterminer quelle est la proportion de cas de tuberculose qui sont résistants à l'isoniazide et à la rifampicine. En outre, la résistance à ces deux médicaments peut être mesurée de façon fiable par des techniques normalisées, d'où une sensibilité et une spécificité élevées.

- C'est pourquoi les tests de sensibilité à l'isoniazide et à la rifampicine doivent constituer l'élément central de la surveillance de la pharmacorésistance. Parmi les autres antituberculeux de première intention, on peut également tester aux fins de la surveillance la sensibilité à la streptomycine et à l'éthambutol, puisque ces médicaments sont largement utilisés partout dans le monde et servent dans les séries de tests de compétences effectués dans le réseau des laboratoires supranationaux de référence. Toutefois, la fiabilité des épreuves de sensibilité à la streptomycine et à l'éthambutol dans ce réseau est moindre que pour l'isoniazide et la rifampicine (*41*). Il est difficile de normaliser des épreuves de sensibilité au pyrazinamide effectuées en milieu solide et le coût des tests en milieu liquide est élevé. Par conséquent, ce médicament ne doit pas être systématiquement retenu dans le choix des médicaments à tester pour les besoins de la surveillance.

En outre, en raison des obstacles considérables auxquels se heurtent les tentatives de traitement de la tuberculose ultrarésistante, l'évaluation de la proportion de cas de tuberculose multirésistante qui hébergent des souches ultrarésistantes doit également constituer un élément de la surveillance de la pharmacorésistance.

- C'est pourquoi, dans les cas de tuberculose où l'on a détecté une résistance à la rifampicine (un marqueur solide de remplacement de la tuberculose multirésistante, surtout dans les régions où la prévalence de cette dernière est élevée),[1] il convient également de mesurer la sensibilité aux fluoroquinolones

[1] Il convient de noter qu'une résistance à la rifampicine non accompagnée d'une résistance à l'isoniazide est rare ; la présence d'un tel phénomène dans plus de 3 % des cas de tuberculose indique qu'il est probable qu'il y ait des erreurs dans les épreuves de sensibilité à la rifampicine ou à l'isoniazide.

et aux médicaments injectables de seconde intention[1] les plus souvent utilisés localement lors de la surveillance. En pareil cas, on pourra également mesurer la résistance à l'éthambutol lors de la surveillance, du fait que c'est le seul médicament de première intention pour voie orale dont il est possible de tester la sensibilité de manière assez fiable et qui pourrait faire partie d'un schéma thérapeutique contre la tuberculose multirésistante.

En résumé, la surveillance de la pharmacorésistance devrait au minimum mesurer la sensibilité aux médicaments suivants :

a. isoniazide et rifampicine ;
b. si l'on détecte une résistance à la rifampicine, il convient de tester également la sensibilité aux fluoroquinolones et aux médicaments injectables de seconde intention les plus souvent utilisés localement. On peut également envisager de tester la sensibilité à l'éthambutol, un médicament de première intention.

Les tests de sensibilité à d'autres médicaments pourront être envisagés en fonction de l'utilisation qui en est faite dans un endroit, des moyens dont dispose le pays pour effectuer ces tests et de la fiabilité reconnue des résultats obtenus.

Pour de plus amples informations sur le choix des médicaments de seconde intention à soumettre à des tests de sensibilité, y compris l' information sur la résistance croisée et la fiabilité et la reproductibilité reconnues des tests appliqués aux médicaments de seconde intention, voir le document de l'OMS intitulé *Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of seconde-line antituberculosis drugs* (*5*).

3.4 Assurance qualité des tests de pharmacosensibilité

Pour veiller à ce que les résultats des épreuves de pharmacosensibilité soient fiables, il est fondamental d'avoir un système complet d'assurance qualité au laboratoire. Ce système doit être conçu pour suivre en permanence les pratiques de travail internes, les procédures techniques, le matériel et les produits (contrôle interne de la qualité) et pour évaluer systématiquement les compétences du laboratoire en faisant appel à un laboratoire extérieur (évaluation externe de la qualité).

3.4.1 Contrôle interne de la qualité

Il convient d'utiliser des méthodes et des registres normalisés quelle que soit la méthode utilisée pour les épreuves de sensibilité et pour la formulation des milieux : méthode des proportions, méthode des rapports de résistance, méthode de la concentration absolue, culture en milieu liquide ou toutes autres métho-

[1] Les médicaments injectables de seconde intention comprennent la kanamycine, l'amikacine et la capréomycine. La streptomycine est classée dans les médicaments injectables de première intention (quatrième édition des *Guidelines for treatment of tuberculosis* de l'OMS (*24*)).

des. Dans le cadre du contrôle interne de la qualité, la qualité du milieu doit être contrôlée pour chaque lot. Les médicaments ajoutés au milieu doivent être des substances pures obtenues auprès d'une firme digne de confiance ; le pourcentage d'activité doit être clairement indiqué et ils doivent être correctement stockés. Les dilutions de médicaments et leur adjonction au milieu doivent être effectuées conformément aux normes acceptées.

Pour les méthodes conventionnelles de culture en milieu solide, les épreuves de sensibilité doivent être effectuées sur la souche étalon $H_{37}Rv$ pour chaque nouveau lot de milieu exempt de médicament et contenant du médicament. Il est également recommandé que ce contrôle interne de la qualité comprenne une série de souches dont la résistance à deux ou trois médicaments est connue, mais d'éviter les souches multirésistantes et en particulier les ultrarésistantes. Puisque les lots de milieu vont être consommés rapidement, il peut être nécessaire d'inclure ces souches de référence dans chaque lot de souches de l'enquête soumis à un test de pharmacosensibilité. En outre, les méthodes habituelles d'assurance interne de la qualité pour les nouveaux lots de milieu avec ou sans médicament sont applicables et les résultats doivent toujours être validés par un superviseur qui vérifiera que toutes les souches dont les résultats sont douteux seront retestées.

3.4.2 Évaluation externe de la qualité et rôle du réseau de laboratoires supranationaux de référence

L'évaluation externe de la qualité comporte plusieurs éléments : tests de compétence, revérification des souches et évaluation des laboratoires sur site ; toutes ces opérations sont menées en coopération avec un laboratoire partenaire externe.

Le réseau joue un rôle essentiel dans le renforcement des capacités des laboratoires dans le monde et est fondamental pour les activités d'évaluation externe de la qualité qui garantissent l'exactitude de la surveillance nationale de la pharmacorésistance. Au moment où ces lignes directrices sont publiées, il existe 28 laboratoires supranationaux de référence dans le réseau (voir annexe 2).

Ces laboratoires supranationaux de référence maintiennent une qualité élevée en participant à des tests de compétence annuels intraréseau. Ils déterminent d'un commun accord un consensus sur les sensibilités des souches retenues aux médicaments de première intention (isoniazide, rifampicine, éthambutol, streptomycine) et, depuis 2008, aux médicaments de deuxième intention (kanamycine, amikacine, capréomycine, ofloxacine). Ces collections de souches sont ensuite utilisées pour évaluer la compétence des laboratoires nationaux de référence (LNR), ainsi que celle de tout laboratoire infranational de référence fournissant des résultats de tests de pharmacosensibilité destinés aux systèmes de surveillance et aux enquêtes sur la pharmacorésistance. Les laboratoires supranationaux de référence peuvent également fournir des évaluations sur site des laboratoires nationaux de référence et une formation et une supervision, le cas échéant.

L'évaluation externe de la qualité des tests de pharmacosensibilité d'un laboratoire national de référence exige un double échange des souches de *M. tuberculosis* : du laboratoire supranational de référence au laboratoire national, et de ce dernier au premier :

- *Du laboratoire supranational de référence (LSR) au laboratoire national de référence (LNR) (tests de compétence) :* un laboratoire national doit recevoir chaque année une collection de souches codées de la part d'un laboratoire supranational partenaire, afin de tester la sensibilité aux médicaments de première intention et, s'il y a lieu, aux médicaments de seconde intention. Pour chaque souche, le laboratoire national indique la sensibilité à chacun des quatre médicaments de première intention (comme indiqué à l'annexe 3A) et à chacun des médicaments de seconde intention retenus (comme indiqué à l'annexe 3B). Le laboratoire national et le laboratoire supranational doivent convenir auparavant des médicaments de seconde intention à tester. Les résultats des épreuves du laboratoire national doivent être comparés aux résultats codés issus du consensus déterminé par le réseau des laboratoires supranationaux de référence qui peut être considéré comme un « étalon or ». L'opération doit être effectuée en double aveugle.

  L'accord minimum requis doit être défini pour chaque médicament et doit être d'au moins 95 % pour l'isoniazide et la rifampicine. La sensibilité, la spécificité et la reproductibilité des épreuves de sensibilité sont calculées pour chacun des quatre médicaments de première intention testés ; on trouvera à l'annexe 4A un exemple de feuille d'analyse. Si un laboratoire national de référence teste également la sensibilité à des médicaments de deuxième intention, on utilisera une feuille d'analyse supplémentaire comme indiqué à l'annexe 4B. Une méthodologie comparable peut être appliquée à l'évaluation externe de la qualité effectuée par le laboratoire national de référence auprès des laboratoires régionaux dans les pays où ces derniers effectuent également des épreuves de sensibilité. Note : lorsqu'ils adressent une demande au Comité Feu-Vert pour avoir accès à des antituberculeux de seconde intention de qualité à des prix préférentiels pour le traitement de la tuberculose multirésistante, on demande aux laboratoires leurs derniers résultats des tests de compétence.

- *Du laboratoire national de référence (LNR) au laboratoire supranational de référence (LSR) (évaluation de la qualité des résultats, également connue sous le nom de « contre-vérification ») :* Pour pouvoir garantir la qualité des tests de pharmacosensibilité, un échantillon des souches isolées au cours de la surveillance doit être adressé à un laboratoire supranational de référence partenaire pour qu'il fasse une contre-vérification. Les résultats seront comparés afin de voir s'ils correspondent à ceux attendus pour chaque médicament. On trouvera dans les annexes 5A et 5B des feuilles d'analyse pour, respectivement, les médicaments de première intention et les médicaments de deuxième intention. Pour de plus amples informations sur la façon dont il faut incorporer cette contre-

vérification dans la conception d'une enquête, voir la section 6.4.5 *Épreuves de sensibilité, y compris les contre-vérifications*. Dans les pays où il est interdit d'exporter des souches, un exercice de contre-vérification devra être effectué avec un autre laboratoire participant aux tests de compétence avec un laboratoire supranational de référence. Les règles et règlements nationaux et internationaux et les délais d'expédition depuis et vers le laboratoire supranational de référence doivent être pris en compte pour les besoins de la planification.

Indicateurs d'évaluation de la qualité des tests de pharmacosensibilité de *Mycobacterium tuberculosis* dans le réseau des laboratoires supranationaux de référence	
Sensibilité	Capacité à déceler une résistance vraie ; c'est-à-dire proportion de souches résistantes détectées
Spécificité	Capacité à détecter une sensibilité vraie ; c'est-à-dire proportion de souches sensibles détectées
Efficacité ou précision	Proportion du nombre total de souches qui sont correctement dépistées comme étant résistantes ou sensibles
Valeur prédictive pour la résistance	Proportion de la résistance totale mesurée qui constitue une résistance vraie
Valeur prédictive pour la sensibilité	Proportion de la sensibilité totale mesurée qui constitue une sensibilité vraie
Reproductibilité ou fiabilité	Concordance intralaboratoire entre des cultures réalisées en double, exprimée en pourcentage

Au moment de la publication de ce texte, l'OMS mettait au point des systèmes d'assurance qualité pour des tests de pharmacosensibilité réalisés à l'échelle moléculaire ou en milieu liquide.

4.
Considérations d'ordre éthique

Les informations obtenues à partir de la surveillance de la résistance aux antituberculeux sont essentielles pour la planification d'un programme solide de lutte contre la tuberculose multirésistante. L'objectif général des activités de santé publique est d'améliorer la santé d'une population, mais les droits, la liberté, la vie privée des patients et la confidentialité à laquelle ils ont droit doivent être dans la mesure du possible respectés lors de la planification et de la mise en œuvre d'un système de surveillance ou d'une enquête (*42*).

Certaines activités peuvent sans ambiguïté être considérées comme faisant partie de la recherche et d'autres comme du ressort de la surveillance de routine, mais il existe une zone grise dans laquelle les activités ne peuvent pas être facilement classées comme appartenant simplement à l'une ou à l'autre. L'éthique de la recherche et l'éthique de la santé publique sont enracinées dans les principes analogues, mais l'application de ces principes ne sera pas toujours la même (*43*). Pour veiller à ce qu'ils respectent les normes éthiques, les protocoles d'enquêtes et les nouveaux systèmes de surveillance doivent être examinés dans leur phase de planification par des comités d'éthique ou des comités d'examen institutionnels. Ces examens doivent accorder l'attention voulue aux concepts essentiels suivants pour garantir une conduite éthique de la surveillance (*42*, *44*, *45*) :

- **Confidentialité** – Les données sensibles ayant trait aux patients doivent rester confidentielles, sauf si la personne concernée a autorisé leur divulgation. Toutefois, il peut être permis de révéler certaines données médicales sans le consentement du patient pour des motifs légitimes de santé publique (par exemple notification obligatoire de certaines maladies infectieuses). Dans la pratique, les données personnelles ne doivent être révélées à d'autres et partagées que dans la mesure où cela est strictement nécessaire pour le fonctionnement du système de surveillance et/ou pour favoriser la réalisation d'objectifs de santé publique décisifs. La révélation non justifiée de données personnelles non seulement porterait atteinte à la vie privée du patient, mais pourrait aussi renforcer la stigmatisation et la discrimination.
- **Consentement éclairé** – Au cours d'une enquête, un consentement éclairé doit être recueilli auprès de sujets ayant la capacité de prendre des décisions, ou auprès

d'un « décideur » de remplacement pour les personnes handicapées. On s'efforcera tout particulièrement de faire en sorte que les groupes marginalisés (par exemple enfants, femmes, prisonniers, migrants, réfugiés, etc.) ne se sentent pas forcés ou pressés de participer et de les protéger contre une stigmatisation potentielle pouvant résulter de leur participation. Contrairement à la pratique habituelle de la recherche médicale, l'obtention d'un consentement éclairé individuel n'est en général pas nécessaire pour la surveillance systématique, surtout lorsqu'il est essentiel d'obtenir des informations provenant de toute une population pour atteindre des objectifs critiques de santé publique. Même lorsqu'on estime qu'il est inutile d'obtenir un consentement individuel, il faut dans la mesure du possible informer les personnes de la nature et des buts de la surveillance.

- **Accès au traitement** – Contrairement à ce qui se passe avec la surveillance des indicateurs classiques de la tuberculose, la surveillance de la pharmacorésistance soulève un dilemme éthique particulier lorsque les activités de surveillance sont conduites dans des endroits où l'on ne dispose pas des moyens voulus pour traiter correctement les patients chez qui l'on trouve des souches pharmacorésistantes. Les résultats des tests doivent être communiqués aux participants et ceux qui en ont besoin doivent recevoir un traitement approprié par des antituberculeux de deuxième intention. Si dans un endroit donné ces possibilités de traitement n'existent pas, il faudra prévoir, parallèlement à la planification de l'enquête, les mesures nécessaires pour démarrer un programme de traitement de la tuberculose multirésistante. Le programme national ou régional de lutte contre la tuberculose doit envisager de préparer une demande au Comité Feu vert[1] afin d'avoir accès à des médicaments de seconde intention de qualité confirmée pour le traitement de la tuberculose multirésistante.

Pour obtenir une assistance en vue de l'élaboration d'un protocole d'examen éthique dans le cadre des activités de surveillance de la tuberculose multirésistante, veuillez contacter le secrétariat du Projet mondial à l'adresse suivante : TBDRS@who.int.

[1] Outre le fait qu'il donne accès à des antituberculeux de seconde intention de qualité à des prix préférentiels pour le traitement de la tuberculose multirésistante, le Comité Feu vert assure le traitement effectif des patients atteints de tuberculose multirésistante conformément aux principes directeurs de l'OMS à l'intention des programmes antituberculeux par la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes (*25*) et donne de plus accès à une assistance technique permettant d'étendre rapidement la prise en charge de la tuberculose multirésistante. Pour de plus amples informations, voir : http://www.who.int/challenges/mdr/greenlightcommittee/en/.

Partie II.

Mise en œuvre d'une enquête

5.
Planification de l'enquête

Mener une enquête sur la pharmacorésistance qui fournira des résultats précis, exacts et fiables exige une planification importante. Pour pouvoir obtenir des données qui soient représentatives de la population d'étude définie géographiquement, il faut choisir soigneusement l'échantillon et mettre en place des mesures pour veiller à ce que les données recueillies soient rangées dans les bonnes catégories et à ce que les tests de pharmacosensibilité soient basés sur des examens bactériologiques de qualité confirmée. Tout cela demande une planification détaillée et précise de la logistique, notamment de budgéter à l'avance toutes les dépenses prévues.

5.1 Fixation d'objectifs spécifiques

Une composante essentielle du processus initial de planification consiste à identifier clairement les objectifs spécifiques de l'enquête de façon à guider l'élaboration d'une enquête permettant de recueillir des informations intéressantes. Ces objectifs spécifiques peuvent être les suivants :

- déterminer dans une zone géographique la proportion de nouveaux cas de tuberculose qui sont résistants à certains antituberculeux de première intention ;
- déterminer dans une zone géographique la proportion de cas précédemment traités qui sont résistants à certains antituberculeux de première intention ;
- déterminer les proportions et les caractéristiques de la pharmacorésistance aux fluoroquinolones et aux médicaments injectables de seconde intention parmi les souches présentant une résistance confirmée à l'isoniazide et à la rifampicine ;
- évaluer l'association entre pharmacorésistance et classes d'âge et sexe ;
- évaluer l'association entre pharmacorésistance et sérologie du VIH ;
- évaluer l'association entre pharmacorésistance et pays d'origine ;
- déterminer l'espèce de mycobactéries isolée à partir de cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs dans le pays ;

- mettre en place les fondements de la surveillance systématique de la pharmacorésistance pour pouvoir observer les tendances au cours du temps ;
- évaluer l'association entre pharmacorésistance et facteurs de risque notamment : antécédents d'incarcération, tabagisme, abus d'alcool et/ou toxicomanie.

Par ailleurs, le fait de mener une enquête peut permettre de mettre en place ou de renforcer dans un pays un réseau de laboratoires dont la qualité est confirmée.

5.2 Élaboration d'un protocole et d'un calendrier

Il convient d'élaborer un protocole d'enquête qui décrive tous les aspects de l'enquête : l'équipe de coordination et le rôle et la responsabilité de chacun de ses membres ; les objectifs, la taille et le type d'échantillon ; la logistique ; la formation ; les considérations d'ordre éthique ; les moyens de laboratoire et l'évaluation de la qualité des résultats des tests de pharmacosensibilité ; la gestion des données ; et le budget. Une fois que les centres diagnostiques participant à l'enquête sont recensés par la méthode d'échantillonnage choisie, on peut établir un calendrier en tenant compte de la logistique, des conditions climatiques et de la charge de travail du Laboratoire central de référence. Toutes les méthodes de laboratoire et le système d'assurance qualité doivent être examinés et faire l'objet d'un accord avec le laboratoire supranational de référence partenaire. En outre, le protocole doit préciser les questions éthiques qui se posent et le déroulement des opérations doit prendre en compte la durée nécessaire pour que le protocole reçoive l'approbation voulue des comités d'examen éthique pertinents.

On trouvera à l'annexe 6 une liste de contrôle applicable au protocole d'enquête. L'OMS et d'autres partenaires techniques peuvent aider à l'élaboration d'un protocole d'enquête et ce dernier doit leur être soumis pour examen avant le début de l'enquête. Cela permettra d'assurer que toutes les conditions nécessaires ont été examinées et décrites en détail, que des mesures de contrôle qualité sont en place et que les données recueillies seront bien représentatives de la population d'étude définie géographiquement. Une fois finalisé, un tel protocole doit être distribué à tous les membres de l'équipe de coordination, ainsi qu'aux fonctionnaires de santé participant à l'enquête.

5.3 Installations minimales nécessaires pour une zone d'enquête

Le pays, l'État, la province ou la ville choisis pour l'enquête doivent avoir au moins un laboratoire central dont la qualité est confirmée pour les cultures et les tests de pharmacosensibilité (par exemple un Laboratoire central de référence, qui est en général le laboratoire national de référence), relié par courrier ou par messager avec tous les laboratoires intermédiaires de la tuberculose et avec la majorité des centres de diagnostic de la tuberculose. Si un tel laboratoire central

n'existe pas encore, l'expédition des échantillons d'expectorations vers un laboratoire externe peut être envisagée.

Centres de diagnostic

Les centres de diagnostic comprennent toutes les institutions où des décisions relatives au diagnostic sont prises et où des patients présumés atteints de tuberculose sont enregistrés. La plupart des centres de diagnostic des programmes de lutte contre la tuberculose disposant de moyens limités sont des centres de santé et des dispensaires non spécialisés, ou des départements de consultations externes d'hôpitaux publics ou dirigés par des organisations non gouvernementales. Les institutions du secteur privé et les généralistes ne participent pas aux activités d'enquête, sauf accord avec le programme national de lutte contre la tuberculose (initiatives publiques-privées) et ils suivent les lignes directrices nationales relatives au diagnostic et au traitement.

Une série élémentaire de mesures de lutte contre l'infection tuberculeuse doit être appliquée dans tous les établissements participant à une enquête sur la pharmacorésistance. En particulier, on accordera une attention particulière à la lutte contre la propagation de germes pathogènes et on réduira au minimum la durée pendant laquelle des patients présumés atteints de tuberculose sont présents dans les établissements de santé.[1]

Les centres de diagnostic peuvent être en mesure ou non d'effectuer des examens microscopiques de frottis et des cultures. Des examens microscopiques dont la qualité a été garantie ainsi que des systèmes appropriés de transfert pour les cultures et les tests de pharmacosensibilité sont des conditions préalables à la mise en œuvre d'une enquête sur la pharmacorésistance.

Laboratoire central de référence

Le Laboratoire central de référence prépare les cultures à partir d'échantillons d'expectorations reçus des centres diagnostiques et entreprend l'identification des souches de *M. tuberculosis*, ainsi que les tests de pharmacosensibilité. Si le réseau comprend des laboratoires intermédiaires de culture, les isolements de mycobactéries et non les échantillons d'expectorations, peuvent être envoyés au Laboratoire central de référence pour y subir les tests.

L'une des principales tâches du Laboratoire central de référence consiste à veiller à la qualité de l'examen microscopique des frottis, des cultures et des tests de pharmacosensibilité effectués par les services régionaux périphériques en mettant en place un programme régulier de supervision « sur site » de ces services, en assurant la formation aux techniques de laboratoire et en fournissant des systèmes d'assurance qualité.

Un programme d'évaluation externe de la qualité, organisé en coopération

[1] *WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (document WHO/HTM/TB/2009.419).

avec un laboratoire supranational de référence partenaire, validera les résultats des tests de pharmacosensibilité effectués par le Laboratoire central de référence.

Le matériel et les produits de laboratoire de base doivent être disponibles et fonctionnels au Laboratoire central de référence avant la mise en œuvre d'une enquête. Les enquêtes sur la pharmacorésistance ne doivent être entreprises que si les laboratoires effectuant les cultures et les tests de pharmacosensibilité sont sûrs, correctement équipés et dotés d'un personnel qualifié appliquant des modes opératoires normalisés précis et produisant des données dont la qualité est assurée. Le traitement des échantillons pour la mise en culture et les tests de pharmacosensibilité doit être effectué dans des conditions de sécurité biologique appropriées, l'OMS étant actuellement en train d'élaborer des lignes directrices à ce propos. Il est important de noter que les enquêtes sur la pharmacorésistance vont lourdement augmenter la charge de travail du laboratoire de référence et ne doivent être entreprises que lorsque ce dernier a les moyens d'y faire face.

5.4 Échantillonnage des cas

La méthodologie statistique doit être considérée comme un aspect fondamental de la conception des enquêtes qui échantillonnent des patients et un statisticien chevronné doit participer à ce travail dès les premiers stades, puis tout au long de l'enquête.[1]

5.4.1 Définition du cadre d'échantillonnage

Le cadre d'échantillonnage d'une enquête visant à mesurer la proportion de nouveaux cas (c'est-à-dire de cas n'ayant jamais eu de traitement antituberculeux ou en ayant eu un qui remonte à moins d'un mois) présentant une résistance aux antituberculeux doit comprendre tous les nouveaux sujets atteints de tuberculose pulmonaire à frottis positifs présents dans la zone d'enquête.

Les enquêtes sont généralement basées sur les cas de tuberculose à frottis positifs pour deux raisons :

1. Rien n'indique vraiment que la proportion des cas présentant une pharmacorésistance varie considérablement selon que le cas ait des frottis positifs ou négatifs. Toutefois, les cas infectés par le VIH qui ont davantage de chances d'être paucibacillaires ou à frottis négatifs peuvent être exposés à des facteurs de risque différents.

2. Le rendement des cultures effectuées pour des patients à frottis négatifs est relativement faible par comparaison avec celui des cas à frottis positifs (*46*). L'inclusion de cas ayant un rendement faible des cultures exige une taille

[1] Dans les endroits qui effectuent systématiquement des cultures pour tous les nouveaux cas, le cadre d'échantillonnage doit comprendre tous les nouveaux patients présentant une tuberculose pulmonaire dont la culture est positive.

Échantillonnage des cas précédemment traités

Une évaluation précise de la résistance chez les cas précédemment traités fournit des informations capitales pour la gestion du programme, notamment pour l'élaboration et l'évaluation des schémas thérapeutiques. Toutefois, la conception d'une enquête représentative parmi les cas précédemment traités pose des problèmes. Dans le cadre du Plan mondial Halte à la tuberculose (2006–2015), la mise en place de tests de pharmacosensibilité systématiques appliqués pour tous les cas précédemment traités constitue une priorité, l'objectif étant que toutes les régions disposent de cette capacité d'ici 2015. En attendant dans les endroits où ces tests de sensibilité ne peuvent pas encore être appliqués systématiquement aux cas précédemment traités, l'idéal serait de définir pour l'enquête un échantillon séparé de taille appropriée. Mais la plupart du temps il ne sera pas possible d'atteindre la taille d'échantillon calculée pour les cas précédemment traités en raison du faible nombre d'entre eux notifiés chaque année.

Par ailleurs, le simple recrutement des patients précédemment traités au cours de la période de recrutement des nouveaux cas peut se solder par une taille de l'échantillon ne permettant pas de procéder à une estimation suffisamment précise de la prévalence de la tuberculose multirésistante, en raison du nombre vraisemblablement faible de cas précédemment traités recrutés. Il est par conséquent conseillé d'étendre la période de recrutement des cas précédemment traités au-delà de celle des nouveaux cas. La durée de cette période dépendra des ressources et moyens locaux et pourrait servir de base à l'établissement d'un système de surveillance continue des cas précédemment traités. Toutefois, toute prolongation du recrutement des cas précédemment traités doit être identique dans tous les centres de diagnostic choisis comme grappes, pour veiller à ce que l'échantillon reste géographiquement représentatif. Si l'échantillon est autopondéré (sondage en grappes à probabilité proportionnelle à la taille), la prolongation du recrutement des cas précédemment traités doit également être identique d'une grappe à l'autre.

d'échantillon beaucoup plus grande et risque de multiplier par 10 la charge de travail du laboratoire. Par conséquent, les pays intéressés par l'inclusion des cas à frottis négatifs doivent examiner sérieusement les conséquences sur le plan logistique et des moyens de laboratoire.

Si une enquête vise à déterminer le risque relatif de tuberculose pharmacorésistante chez les tuberculeux VIH-positifs par comparaison avec ceux qui sont VIH-négatifs, un plan d'étude plus complexe est nécessaire, impliquant souvent une taille d'échantillon beaucoup plus grande. Peu de pays ont effectué ce type d'études ; c'est pourquoi il est important de rechercher un appui technique approprié pour obtenir des conseils concernant la conception de l'enquête et les besoins de laboratoire lorsqu'on envisage un tel protocole.

Le cadre d'échantillonnage doit comprendre, au minimum, tous les patients enregistrés dans le secteur public dans le cadre du programme national de lutte contre la tuberculose. Les patients traités dans des établissements de santé situés en dehors du programme de lutte peuvent être inclus dans le cadre d'échantillonnage au moyen d'initiatives reconnues.

5.4.2 Taille de l'échantillon

Pour les enquêtes mesurant la proportion de nouveaux cas (non traités précédemment) présentant une résistance aux antituberculeux,[1] le calcul d'une taille d'échantillon appropriée doit être basé sur les éléments suivants (*47*) :

- nombre total de nouveaux cas à frottis positifs enregistrés au cours de l'année précédente dans le pays ou dans la zone géographique à étudier ;
- proportion attendue de résistance à la rifampicine[2] d'après les données disponibles (en l'absence de données disponibles, on se servira de la meilleure hypothèse des enquêteurs) ;
- précision souhaitée, à savoir la marge en plus ou en moins d'une proportion mesurée. En règle générale, la précision correspond au pourcentage d'incertitude que l'on est prêt à accepter. Par exemple, une précision absolue de 0,01 donnerait une proportion de ±1 % par rapport à la proportion réelle de la résistance à la rifampicine. La valeur de la précision doit être aussi faible que possible, tout en veillant à ce que l'obtention de l'échantillon calculé soit réalisable sur le plan logistique. Toutefois, elle ne doit jamais dépasser 20 % de la valeur de la proportion de la résistance à la rifampicine à laquelle on s'attend. Par exemple, si l'on s'attend à une résistance à la rifampicine de 4 %, alors la précision ne doit pas dépasser 0,8 % (une précision absolue de 0,008) ;
- un intervalle de confiance à 95 % doit être utilisé pour la proportion mesurée.

La formule qui suit peut être utilisée pour calculer la taille de l'échantillon dans le cadre d'un échantillonnage aléatoire simple, avec une correction pour une population finie :

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

dans laquelle :

N = nombre total de nouveaux cas à frottis positifs enregistrés en un an dans le pays ;

z = valeur du z (à partir de la distribution normale classique) qui correspond au degré de confiance désiré (si l'intervalle de confiance = 95 %, z = 1,96) ;

d = précision absolue (sous forme décimale, par exemple 0,01 ou 0,02) ;

p = proportion attendue de résistance à la rifampicine dans la population cible (sous forme décimale, par exemple 0,05 ou 0,15).

---

[1] Un calcul analogue doit être envisagé pour les cas précédemment traités si les tests de pharmacosensibilité ne leur sont pas encore systématiquement appliqués.

[2] La résistance à la rifampicine peut servir d'indicateur de la tuberculose multirésistante.

Si l'on adopte une méthode d'échantillonnage en grappes, il faut prendre en compte l'effet des grappes. À moins de pouvoir estimer ce dernier à partir des enquêtes précédentes, on partira du principe qu'il y a un effet de 2 (ce qui est réaliste, mais avec une marge de prudence) et de ce fait, la taille d'échantillon obtenue à l'aide de l'équation ci-dessus doit être multipliée par 2.

Enfin, la taille d'échantillon calculée doit être augmentée de 15–20 % pour tenir compte des pertes attendues. Ces pertes comprennent les patients diagnostiqués comme étant à frottis positifs et qui ne reviennent pas au centre de diagnostic ou qui ne donnent pas un échantillon satisfaisant pour l'enquête, les patients dont les cultures sont contaminées ou ne poussent pas et ceux dont les épreuves de sensibilité ne donnent pas des résultats interprétables (illisibles ou trop peu de colonies).

Les pays qui répètent une enquête doivent viser à documenter des différences dans la proportion de patients présentant une pharmacorésistance par comparaison avec les enquêtes précédentes. Par conséquent, la taille de l'échantillon doit être calculée de façon à permettre de détecter une différence significative entre la proportion de résistance à la rifampicine trouvée lors de l'enquête précédente et celle anticipée pour l'enquête actuelle. La taille de l'échantillon dépend alors de la différence attendue et de la puissance du test comparatif. Plus la différence à détecter est faible, plus la taille de l'échantillon va être importante. L'aide d'un statisticien est nécessaire afin de déterminer une taille d'échantillon appropriée pour une enquête ultérieure.

5.4.3 Stratégies d'échantillonnage

On peut adopter différentes stratégies d'échantillonnage pour choisir un échantillon de tuberculeux représentatif de tous les tuberculeux présents dans une zone géographique. Pour pouvoir choisir un groupe représentatif de patients nouvellement enregistrés, il est indispensable de procéder à une étape de randomisation (*48*, *49*). L'échantillonnage aléatoire simple des patients n'est pas pratique à réaliser dans les centres de diagnostic de la tuberculose, principalement parce que cela perturberait les activités courantes qui sont en général les mêmes pour la plupart des patients et qu'alors le respect des règles par le personnel comme par les patients serait de ce fait faible et la qualité des données mauvaise. Faire participer l'ensemble des centres de diagnostic peut également donner lieu à des problèmes logistiques et à des coûts élevés. La randomisation peut avoir lieu au niveau des centres de diagnostic, ou au niveau des districts de santé. De cette façon, les activités courantes seraient légèrement modifiées pour certains centres de diagnostic pendant une période donnée, mais resteraient identiques pour tous les nouveaux patients à frottis positifs nouvellement enregistrés dans un centre donné. Si chaque patient du cadre d'échantillonnage a une probabilité égale d'être inclus dans l'échantillon, l'échantillon sera « autopondéré », c'est-à-dire que l'analyse ne nécessitera pas de pondération. Les stratégies d'échantillonnage les plus utiles sont exposées ci-après.

Échantillonnage à 100 % des centres diagnostiques

Cette méthode d'échantillonnage convient surtout aux petits pays disposant de relativement peu de services de diagnostic de la tuberculose, ayant une bonne infrastructure et des moyens de transport des échantillons depuis tous les centres de diagnostic jusqu'au Laboratoire central de référence. Tous les patients répondant aux critères s'inscrivant dans chacun des centres diagnostiques au cours de la même période limitée de recrutement sont inclus.

Le caractère autopondéré de cette conception est assuré par l'inclusion de tous les centres de diagnostic et par l'utilisation de la même période de recrutement pour chacun. Les centres de diagnostic, qu'ils soient grands ou petits, sont également représentés sans avoir besoin d'une méthode d'échantillonnage compliquée. Avec cette méthode, les sujets sont considérés comme sélectionnés au moyen d'un échantillonnage aléatoire simple. La période de recrutement est calculée en divisant la taille de l'échantillon par le nombre total de patients à frottis positifs par an dans le pays. Par exemple, si l'on diagnostique près de 7000 patients remplissant les conditions requises par an, et si l'on a besoin d'une taille d'échantillon de 600 patients, la période de recrutement sera de 600/7000 = 1/11,6 an, soit environ un mois. Dans ce cas, tous les patients remplissant les conditions requises recrutés successivement en un mois dans l'ensemble des centres doivent être inclus, ce qui donne un échantillon d'environ 10 % des patients à frottis positifs nouvellement enregistrés.

Le recrutement pourrait être effectué au cours du même mois ou à tour de rôle – par exemple, les centres de la zone 1 au cours du premier mois, les centres de la zone 2 au cours du mois suivant et ainsi de suite. De cette façon, le nombre d'échantillons d'expectorations adressés au Laboratoire central de référence pour mise en culture et tests de pharmacosensibilité sera approximativement le même chaque mois tout au long de l'année. Cette technique de roulement permet d'éviter une surcharge de travail au Laboratoire central de référence et offre la possibilité de former le personnel des centres de santé à tour de rôle et, le cas échéant, de corriger les méthodes. La durée totale du recrutement ne doit pas dépasser un an.

Échantillonnage en grappes

Les méthodes d'échantillonnage en grappes sont surtout utilisées dans les situations dans lesquelles il est difficile sur le plan logistique de couvrir tout le pays et où le nombre de centres de diagnostic de la tuberculose est élevé. Avec ce plan, les centres sont choisis au hasard. Pour éviter le risque d'avoir un échantillon dans lequel les plus grands centres de diagnostic sont absents, il convient d'utiliser une technique d'échantillonnage en grappes pondéré (probabilité proportionnelle à la taille).

Le nombre optimal de grappes à sélectionner dépend de la variance intergrappe attendue de la prévalence de la pharmacorésistance, et du rapport entre le coût d'une nouvelle grappe et le coût de l'adjonction d'un patient à une grappe

existante (*50*). Il est recommandé d'avoir au minimum 30 grappes. Une taille de grappe recommandée située entre 10 et 40 patients permet de faire en sorte que les grappes ne soient pas trop petites, ce qui entraînerait un coût élevé et des difficultés logistiques, ni trop grandes, ce qui entraînerait une inefficacité de l'échantillonnage.

À partir d'une liste de tous les centres de diagnostic comportant le nombre de patients nouvellement enregistrés par an, on peut compiler une liste cumulée de cette population. En partant du principe qu'on a choisi le nombre minimum recommandé de 30 grappes, le nombre total de patients enregistrés chaque année dans tous les centres est divisé par 30 afin d'obtenir l'intervalle d'échantillonnage. On choisit un chiffre aléatoire situé entre 1 et l'intervalle d'échantillonnage qui détermine le premier centre de diagnostic de la liste à sélectionner. L'intervalle d'échantillonnage est ajouté de manière séquentielle au chiffre aléatoire afin d'obtenir les grappes restantes de la liste. Si les centres sont importants, avec deux ou trois fois plus de patients par an que la moyenne, l'intervalle d'échantillonnage peut très bien être plus petit que la taille de l'échantillon total des patients recrutés dans ces centres ; lorsque c'est le cas, on choisit plusieurs grappes dans ces centres (voir annexe 7).

Pour déterminer le nombre de patients par grappes, on divise la taille totale de l'échantillon nécessaire par le nombre de grappes. S'il y a plusieurs grappes dans un centre diagnostique, le nombre de grappes nécessaires est multiplié par la taille de la grappe afin de calculer le nombre total de patients requis dans ce centre. Dans tous les centres de diagnostic sélectionnés, on inclut dans l'enquête les patients successivement jusqu'à ce que le nombre requis de nouveaux cas soit atteint. Voir l'annexe 7 pour un exemple pratique de la façon d'opérer la sélection des grappes.

5.5 Formation d'une équipe nationale de coordination

Une enquête suppose trois grands volets opérationnels :

- la gestion du programme (logistique, formation, collecte des renseignements cliniques, supervision de l'enquête) ;
- des techniques de laboratoire normalisées ;
- des analyses épidémiologiques/statistiques (échantillonnage, gestion et analyse des données).

Une équipe nationale de coordination, comprenant des experts de chacun des domaines mentionnés ci-dessus, doit être créée. En général, cette équipe se compose de l'administrateur du programme national de lutte contre la tuberculose et du directeur du Laboratoire central de référence (ou de personnes désignées par eux), d'un épidémiologiste et d'un statisticien. Cette équipe est responsable de la préparation de l'enquête, de la coordination étroite avec le laboratoire supranational de référence, de la supervision et de l'assurance qualité au cours de l'enquête et de la collecte, de l'analyse et de la notification finales des résultats. L'équipe de

coordination devra pouvoir disposer d'un soutien solide de la part de l'autorité responsable des services de santé. On établira une description claire des différents membres de l'équipe et de leurs rôles et responsabilités respectifs.

5.6 Budgétisation

Le budget requis doit être soigneusement calculé pour pouvoir assurer le déroulement sans heurt d'une enquête et éviter toute interruption au cours de sa mise en œuvre. Les fonds doivent être disponibles avant le début de l'enquête.

Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose doivent considérer les enquêtes non seulement comme un moyen permettant d'estimer l'ampleur du problème posé par la pharmacorésistance, mais aussi comme un instrument important de suivi de l'efficacité du programme et de renforcement des capacités du Laboratoire central de référence pour l'exécution des tests de pharmacosensibilité. Par conséquent, l'allocation de fonds destinés à des enquêtes doit faire partie intégrante du budget d'un programme.

Le coût moyen actuel des enquêtes menées à l'échelle nationale se situe entre US $100 000 et US $150 000 pour une taille d'échantillon moyenne d'environ 1000 patients.

Tous les budgets qui exigent les services des laboratoires supranationaux de référence doivent inclure les coûts de l'assistance technique qui leur est prodiguée, les coûts des tests de vérification des isolements et de tout le travail de laboratoire, ainsi que les coûts d'expédition vers et en provenance de ces laboratoires pour l'évaluation de la qualité des échantillons/isolements. Les coûts moyens de ces divers postes sont régulièrement mis à jour dans l'instrument OMS intitulé *Planning and budgeting for TB control activities* (http://www.who.int/tb/dots/planning_budgeting_tool/en/index.html). Il peut également y avoir des coûts importants associés aux ressources humaines nécessaires pour traiter les échantillons et/ou au fonctionnement du laboratoire. On demandera au laboratoire supranational de référence de fournir les fonds pour ces postes.

Si un organisme partenaire finance en partie le coût de l'enquête, alors le budget doit indiquer l'origine des ressources. On trouvera de plus amples informations pour aider à budgéter les enquêtes faisant l'objet de demandes de subventions, en particulier auprès du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, sur le site Web suivant : http://www.who.int/tb/dots/planningframeworks/gf_tb_proposals_preparation/en/index.html.

Voir l'annexe 8 pour un modèle de budget d'enquête.

5.7 Formation

La formation doit être axée sur les aspects essentiels de l'enquête qui suivent :

- recrutement des patients et obtention de données fiables et comparables sur leurs antécédents de traitement ;

- recueil et transport des échantillons ;
- utilisation des formulaires de recueil de données ;
- techniques de laboratoire ;
- communication des résultats au centre de diagnostic (et au patient s'il y a lieu) ;
- entrée et analyse des données.

Les activités de formation doivent être soigneusement planifiées et dans la mesure du possible offertes à chaque agent de santé qui participera directement à l'enquête. Les médecins/personnels infirmiers chargés du recrutement des patients et des entretiens doivent être recensés et correctement formés dans chacun des centres diagnostiques participant à l'enquête. En général, une manière efficace de procéder consiste à organiser une réunion pour informer, former et motiver les médecins participants.

On envisagera d'organiser dans les laboratoires périphériques une formation ou des cours de recyclage sur l'enregistrement des échantillons, la préparation et la lecture des frottis, la décontamination des échantillons d'expectorations, la conservation et le transport des échantillons.

5.8 Préparation des laboratoires

Le personnel du Laboratoire central de référence doit effectuer une visite de supervision dans les laboratoires périphériques avant le début de l'enquête pour veiller à ce que les méthodes de contrôle interne de la qualité soient en place. Le recueil des échantillons d'expectorations (quantité et qualité), l'examen des frottis, le transport des échantillons et les formulaires doivent être soigneusement supervisés.

Le fait d'entreprendre une enquête peut exercer des pressions considérables sur les laboratoires périphériques et le Laboratoire central de référence. La logistique, les installations et les ressources de laboratoire nécessaires à une enquête doivent être examinées à l'avance, de façon que le réseau de laboratoires ne soit pas submergé par la charge de travail supplémentaire.

Au Laboratoire central de référence, on mettra en place avant le début de l'enquête, en coopération avec un laboratoire supranational de référence partenaire, un système d'assurance interne et externe de la qualité pour garantir la qualité des cultures et des tests de pharmacosensibilité. Toutes les mesures de sécurité biologique appropriées doivent être en place avant la mise en œuvre d'une enquête.

Tous les laboratoires supranationaux de référence ont convenu des méthodes de base de la surveillance de la pharmacorésistance, comme indiqué dans les lignes directrices du Projet mondial, et connaissent bien toutes les méthodes standard de culture et applicables aux tests de pharmacosensibilité. Le laboratoire supranational de référence partenaire peut guider et conseiller le coordonnateur national au cours de la préparation (et de la mise en œuvre et de

l'évaluation) d'une enquête. Avant le début de celle-ci, le personnel expérimenté de ce laboratoire procèdera à une évaluation initiale du Laboratoire central de référence : modes opératoires normalisés, résultats et fonctionnement, assurance qualité et sécurité biologique. Les laboratoires supranationaux de référence assurent également la formation du personnel si nécessaire.

Le réseau des laboratoires supranationaux de référence a établi des résultats de référence pour une série de souches servant à tester la sensibilité aux médicaments de première et de seconde intention ; tout pays prévoyant d'effectuer des tests de sensibilité aux médicaments de deuxième intention doit désormais se soumettre à des tests de compétence en liaison avec un laboratoire supranational de référence partenaire. Si des laboratoires autres que le Laboratoire central de référence participent à l'enquête, ils doivent également participer à une série initiale de tests de compétence coordonnés par un laboratoire supranational de référence. Par la suite, ce processus doit être repris par le Laboratoire central de référence.

Les tests de compétence à effectuer en coopération avec un laboratoire supranational de référence doivent donner de bons résultats (c'est-à-dire une concordance d'au moins 95 % pour l'isoniazide et la rifampicine) avant de pouvoir mettre en œuvre une enquête. Au minimum, les laboratoires centraux de référence ne doivent pas avoir plus d'une erreur pour l'isoniazide ou la rifampicine. Les laboratoires dont les résultats des tests ne sont pas satisfaisants doivent mettre en œuvre des mesures d'amélioration de la qualité et tous leurs résultats des tests de pharmacosensibilité seront contre-vérifiés par le laboratoire supranational de référence partenaire au cours de l'enquête. Les rapports entre le Laboratoire central de référence et le laboratoire supranational partenaire doivent être permanents et doivent permettre de réagir à tout résultat en deçà des normes qui pourrait apparaître au cours d'une enquête. Un laboratoire supranational de référence peut devoir contre-vérifier un plus ou moins grand nombre d'échantillons en fonction de la qualité des résultats obtenus par le Laboratoire central de référence.

5.9 Étude pilote

En fonction de la situation rencontrée localement, il peut être utile d'organiser un essai pilote de durée limitée dans une sous-région ou un district afin de tester la logistique (notamment l'identification et la classification des patients, le recueil, le traitement et l'expédition des expectorations, le taux de récupération de la culture primaire, la documentation et la coordination) et la qualité de la formation. L'étude pilote peut servir à détecter des problèmes inattendus et à les résoudre.

6.
Logistique de l'enquête

Les aspects logistiques qui suivent concernent des enquêtes basées sur un cadre d'échantillonnage de cas à frottis positifs nouvellement enregistrés (nouveaux et/ou précédemment traités). La logistique peut varier en fonction des moyens dont disposent les centres de diagnostic pour les frottis et la mise en culture, des moyens dont dispose le Laboratoire central de référence pour les tests de pharmacosensibilité et de la disponibilité de méthodes rapides permettant de tester directement les échantillons cliniques.

6.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

En général, un patient satisfait aux conditions voulues pour être recruté dans l'enquête s'il est enregistré comme nouveau cas à frottis positifs (ou si l'enquête a été conçue pour inclure également les cas précédemment traités, comme nouveau cas à frottis positif ayant des antécédents de traitement), conformément aux définitions de l'OMS/Union relatives à la positivité des frottis au cours de la période de recrutement fixée.

Les enfants de moins de 15 ans qui satisfont aux critères d'admission peuvent également être inclus, conformément aux lois locales stipulant la nécessité du consentement parental.

Les cas de tuberculose extrapulmonaire et les cas à frottis négatifs sont en général exclus des enquêtes. Les nouveaux patients qui ont déjà commencé un traitement antituberculeux doivent également être exclus. La raison de cette exclusion est qu'au bout de plusieurs jours de traitement, une proportion importante des cultures ne pousserait plus. De plus, les patients qui soumettent des échantillons d'expectorations après le début du traitement et chez qui l'on observe un frottis positif ont davantage de chances de présenter dès le départ des souches pharmacorésistantes et introduiraient donc ainsi un biais. De la même façon, si une enquête porte sur des patients précédemment traités, ils doivent être exclus s'ils ont déjà commencé un nouveau schéma thérapeutique après avoir été réenregistrés.

6.2 Recrutement des patients

Chaque patient qui satisfait aux critères d'inclusion doit se voir attribuer un numéro d'identification qui sera utilisé sur tous les formulaires le concernant, y compris le formulaire de renseignements cliniques et tous les formulaires de laboratoire (par exemple formulaire d'expédition des échantillons et formulaire de résultats du laboratoire). Ce numéro de série permet l'identification du patient au centre diagnostique au cas où il présente une souche résistante ou lorsque des informations supplémentaires sont nécessaires. Pour le contrôle qualité, lorsque des patients successifs doivent être recrutés, on vérifiera que le recrutement est bien complet dans le registre de la tuberculose du district et dans le registre du laboratoire de la tuberculose.

Les patients doivent être recrutés dans l'enquête et fournir un échantillon d'expectorations pour les besoins de celle-ci lorsqu'ils sont enregistrés pour un traitement et avant que celui-ci n'ait réellement commencé (ou, si l'enquête porte sur des patients précédemment traités, lorsque ces derniers sont réenregistrés pour un retraitement, avant le début de ce dernier).

Si l'on a choisi un sondage en grappes à probabilité proportionnelle à la taille, le protocole doit être respecté de façon à veiller à ce que la taille de la grappe visée soit atteinte dans chaque grappe. Cela simplifiera l'analyse ultérieure des données.

6.2.1 Formulaire de renseignements cliniques

Le principal objectif du formulaire de renseignements cliniques est d'identifier correctement tout traitement antérieur qu'aurait reçu un patient.

Ce formulaire (voir annexe 9) est composé de quatre rubriques :

- identification du patient ;
- histoire du patient, notamment âge, sexe et éventuellement sérologie VIH ou autre information ;
- données documentées sur les antécédents de traitement antituberculeux ;
- décision finale quant aux antécédents de traitement antituberculeux.

On recueille dans ce formulaire une série minimum de renseignements nécessaires pour la surveillance du programme et pour permettre l'analyse des déterminants de la pharmacorésistance. Par conséquent, ces renseignements doivent être recueillis lors de chaque enquête.

Les pays peuvent décider de recueillir des renseignements supplémentaires tels que la sérologie VIH, le pays ou la région d'origine, le lieu du traitement précédent, etc. En principe, ne seront ajoutées que les données que l'on peut obtenir, qui sont fiables et utiles dans une perspective programmatique, et ce d'une manière permettant l'analyse. Le dénominateur doit être connu pour chaque variable recueillie. Par exemple, si les tuberculeux doivent être stratifiés par pays d'origine, il faut leur demander à tous ce renseignement. Si l'on décide d'obtenir

Contrôle qualité de la classification des antécédents de traitement antituberculeux

La Classification des patients en nouveaux patients ou en patients précédemment traités est essentielle et a des répercussions importantes sur l'analyse et l'interprétation ultérieures des données. Des efforts particuliers sont donc nécessaires au cours de l'enquête pour veiller à la fiabilité des données cliniques.

Plusieurs questions doivent figurer sur les formulaires de recrutement pour permettre de déterminer le traitement précis qu'ont reçu les patients. Les formulaires d'entretien recueillis doivent être soigneusement vérifiés à la recherche d'erreurs ou d'omissions et la fiabilité des renseignements recueillis doit être régulièrement évaluée. Une méthode importante pour vérifier les antécédents de traitement consiste à réinterroger les patients. Par exemple, un échantillon représentatif de patients (en règle générale 10 %) peut être réinterrogé par quelqu'un désigné par l'équipe de coordination afin d'évaluer l'exactitude des antécédents de traitement enregistrés. De plus, tous les patients présentant une tuberculose multirésistante doivent être réinterrogés – en particulier les nouveaux cas. La vérification des antécédents de traitement est particulièrement importante dans les endroits où on a l'habitude de n'appliquer des mesures d'incitation qu'aux nouveaux patients, ou bien dans ceux où il existe des éléments sous-jacents qui encouragent les patients à falsifier leurs antécédents de traitement. On s'efforcera de créer un environnement confortable pour l'entretien et d'éliminer tout obstacle qui pourrait empêcher un patient de dire la vérité. Il est possible que lorsque les patients commencent à se sentir mieux après le début du traitement, ils soient davantage enclins à fournir des détails sur leurs traitements antérieurs.

Il est important de noter que la proportion de cas classés comme ayant été précédemment traités est souvent plus élevée dans les enquêtes que dans les enregistrements systématiques des programmes, en raison des antécédents thérapeutiques exhaustifs enregistrés lors des enquêtes.

la sérologie VIH de tous les patients, on préparera un protocole détaillé conforme aux lignes directrices nationales existantes de manière à garantir à tous les patients la confidentialité des données et un service de conseil (*51*).

Le nombre de patients remplissant les conditions requises (calculé d'après les registres de la tuberculose) et le nombre de ceux véritablement inclus dans chaque grappe doit être comparé régulièrement au cours de la période de recrutement, afin de déterminer les raisons qui font que certains patients n'ont peut-être pas été recrutés dans l'enquête et de réduire la probabilité de passer à côté de sujets satisfaisant aux critères d'inclusion.

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

6.3 Recueil, traitement et transport des expectorations

Le recueil dans de bonnes conditions, le traitement et l'expédition en temps utile des échantillons au Laboratoire central de référence (ou à un autre laboratoire de culture choisi) est essentiel pour assurer l'exactitude et la fiabilité des résultats.

Les centres de diagnostic doivent envoyer un des premiers échantillons d'ex-

pectorations utilisés pour le diagnostic au Laboratoire central de référence ; l'idéal serait qu'il s'agisse d'un échantillon du matin. **Un traitement de quelque durée que ce soit réduira les chances de positivité de la culture. Par conséquent, les échantillons doivent être obtenus avant le début du traitement**.

Pour recueillir un bon échantillon d'expectorations, il faut donner au patient des instructions claires. Des aérosols renfermant *M. tuberculosis* peuvent se former lorsque le patient tousse pour produire l'échantillon d'expectorations. Les patients doivent donc produire un crachat (et non de la salive) à l'extérieur à l'air libre, ou à distance des autres personnes présentes. La collecte des expectorations ne doit pas être effectuée dans des espaces confinés tels qu'une pièce du laboratoire, ni dans les toilettes.

Ces expectorations doivent toujours être traitées avec soin. Les récipients adaptés seront rigides pour éviter d'être écrasés pendant le transport et ils doivent être munis d'un bouchon vissé étanche à col large pour éviter toute fuite ou contamination. Les récipients doivent être enveloppés dans un matériau qui absorbera toute fuite accidentelle.

Avant d'être transportés, les échantillons d'expectorations doivent être conservés au frais, de préférence dans un réfrigérateur à +4°C. Pour l'homogénéisation du mucus et des débris organiques et la décontamination pendant le transport, on y ajoutera du bromure de cétylpyridinium (BCP) à 0,6 % ou du chlorure de cétylpyridinium (CCP) à 1 %, en quantité égale au volume des expectorations s'il est probable que ces échantillons soient exposés à la température ambiante pendant des périodes prolongées entre leur recueil et leur traitement au laboratoire de culture. Note : le BCP et le CCP sont strictement interdits dans les milieux liquides.

Le numéro du patient inscrit dans le registre du centre doit être inscrit sur le récipient (et non sur le couvercle).

Les formulaires utilisés localement par les laboratoires pour accompagner les échantillons d'expectorations lors de l'expédition et ceux de demande d'analyse doivent être utilisés lors d'une enquête et modifiés selon les besoins.

6.4 Traitements au Laboratoire central de référence

6.4.1 Décontamination

La décontamination des échantillons d'expectorations poursuit deux objectifs :

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

Le but de la décontamination est de tuer le plus possible de flore contaminante en portant le moins possible atteinte aux mycobactéries présentes. Théoriquement, on dispose de nombreuses techniques différentes, mais aucune d'entre elles n'est idéale.

Les méthodes faisant appel aux BCP/CCP et au phosphate trisodique ont été

proposées pour digérer et décontaminer les expectorations pendant le transport (depuis les centres diagnostiques périphériques jusqu'au Laboratoire central de référence), mais ne peuvent être utilisées pour l'inoculation en milieu liquide. Dans le monde, la technique privilégiée pour parvenir à une décontamination avec une concentration finale maximum de 2 % d'hydroxyde sodique (en utilisant une quantité égale de solution mère de NaOH à 4 % et d'échantillon) est celle de Petroff (*38*). L'utilisation du chlorure de cétylpyridinium et de la méthode de Petroff sur un même échantillon d'expectorations peut être nocive pour les mycobactéries. Par conséquent, on n'associera pas la méthode de Petroff aux BCP/CCP.

6.4.2 Cultures

Avant d'être traités au laboratoire de référence, les échantillons d'expectorations doivent être conservés dans un réfrigérateur à +4°C et un examen bactériologique effectué dès que possible. Toutefois, lorsqu'un milieu de transport contenant du CCP ou du BCP est utilisé, on ne conservera pas les échantillons au réfrigérateur, car ils risqueraient de cristalliser dans une température ambiante trop fraîche. Une fois cristallisés, les CCP/BCP ne protègent plus les spécimens d'une contamination et vont inhiber la croissance de *M. tuberculosis* s'ils sont transférés sur le milieu de culture. Avant inoculation des milieux, les CCP/BCP présents dans les échantillons doivent être éliminés par centrifugation, ce qui sera effectué sans réfrigération afin de prévenir toute cristallisation.

Les spécimens autres que ceux placés dans des milieux de transport sont décontaminés et homogénéisés par la méthode de Petroff modifiée, avec un volume égal de NaOH à 4 %, mélangés dans un tube à bouchon vissé, digérés pendant 15 minutes en les agitant de temps en temps, puis centrifugés à 2000–3000 g pendant 15 minutes. Le culot est ensuite lavé avec 15 ml de solution physiologique ou d'eau distillée, puis centrifugé à nouveau pendant 15 minutes. (La durée totale du contact entre l'échantillon et le NaOH ne doit pas dépasser 30 minutes, sauf si l'échantillon est fortement contaminé, auquel cas la période d'incubation peut être allongée de 15 minutes.)

Dans une méthode plus simple, les échantillons décontaminés par le NaOH sont inoculés directement sur du milieu tamponné à l'acide (comme le milieu d'Ogawa acidifié) sans centrifugation ni neutralisation. On recommande cette méthode pour les laboratoires qui n'ont pas suffisamment de ressources ni les conditions de biosécurité voulues pour mettre en œuvre la méthode conventionnelle de Petroff. Les échantillons d'expectorations recueillis pour la surveillance de la pharmacorésistance sont à frottis positifs, contiennent de nombreux bacilles et de ce fait ne nécessitent pas de centrifugation pour concentrer les bacilles tuberculeux ; toutefois, cette méthode expose peut-être davantage à la contamination que la méthode de Petroff.

Pour les systèmes de culture à détection automatique, une décontamination

Mesures de sécurité biologique

Toutes les méthodes qui supposent la manipulation d'échantillons pour une mise en culture ou des tests de pharmacosensibilité doivent être appliquées dans une enceinte de sécurité biologique certifiée et bien entretenue. On fera particulièrement attention lors de l'ouverture, de la fermeture ou de l'agitation des flacons et lors de la centrifugation des matériels, opérations qui peuvent toutes conduire à la production d'aérosols infectieux. Le transport des cultures de bacilles tuberculeux présente des risques particuliers en cas d'accident ou de détérioration du récipient. Il est par conséquent extrêmement important que l'échange des souches entre le Laboratoire central de référence et le laboratoire supranational de référence soit effectué conformément aux réglementations figurant à l'annexe 10.

par l'hydroxyde sodique de N-acétyl-L-cystéine (NaOH-NALC) est recommandée. Cependant, le transport rapide des échantillons est une condition préalable pour réduire au minimum le risque de contamination.

Toutes les cultures positives doivent être conservées jusqu'à ce que le laboratoire supranational de référence (LSR) ait procédé à une contre-vérification ou jusqu'à ce qu'aucun autre test ne soit envisagé pour cette souche. L'idéal serait qu'elles soient conservées dans un congélateur à -20°C, mais elles peuvent également être conservées un certain temps au réfrigérateur à +4°C.

6.4.3 Identification

Un tube contenant 500 µg/ml d'acide paranitrobenzoïque doit être inoculé en même temps que les tubes contenant les médicaments pour chaque série de tests de pharmacosensibilité. Les bacilles du complexe M. tuberculosis ne pousseront alors pas (sauf avec une inoculation trop importante, comme le montrent les témoins), alors que pratiquement toutes les autres mycobactéries pousseront.

Autrement, l'identification préliminaire des isolements sera basée sur l'acido-résistance et la formation de cordons de bacilles. Si la morphologie de la colonie correspond au complexe *M. tuberculosis*, on n'a besoin d'identifier qu'une culture par patient.

L'identification habituelle de *M. tuberculosis* sera basée sur au moins une des épreuves biochimiques classiques (par exemple le test de production de niacine, le test de réduction des nitrates et/ou les tests de la catalase).

Autrement, une identification rapide de l'espèce basée sur des tests moléculaires, par exemple sur des épreuves d'hybridation des acides nucléiques ou sur des dosages immunologiques, est possible, voire nécessaire si l'on a fait une culture en milieu liquide. Dans les 15 minutes, ce test simple sur bandelettes d'immunochromatographie en flux latéral permet de confirmer la présence de *M. tuberculosis* dans une culture et est facile à utiliser (bandelettes réactives). Les méthodes phénotypiques et biochimiques classiques demandent plusieurs semaines pour donner des résultats et exigent une compétence technique éle-

vée, ainsi que la manipulation de cultures infectieuses, ce qui constitue un risque biologique supplémentaire.

L'absence de croissance en présence d'acide paranitrobenzoïque et la confirmation de l'espèce par identification biochimique ou bandelettes réactives confirment la présence de *M. tuberculosis*. Les souches mycobactériennes autres que *M. tuberculosis* ne seront pas examinées plus avant dans le cadre de l'enquête.

6.4.4 Assurance interne de la qualité au laboratoire d'enquête

Le laboratoire qui analyse les souches de l'enquête doit suivre chaque mois les pourcentages de cultures contaminées ou faussement négatives. Un retour d'information concernant ce suivi doit être adressé au coordonnateur de l'enquête si l'on observe des pourcentages élevés pour des unités d'échantillonnage particulières, c'est-à-dire s'ils sont associés à des durées de transport excessivement longues. Il faudra alors porter davantage d'attention à la rapidité du transport, ou avoir recours aux BCP/CCP, ou encore en cas de taux élevés de faux-négatifs, vérifier si les patients avaient déjà reçu des antituberculeux avant que l'échantillon n'ait été prélevé.

Les taux de contamination peuvent être exprimés sous forme de pourcentage de tubes contaminés en prenant comme dénominateur l'ensemble des tubes inoculés pendant cette période ; ou, ce qui est moins sensible mais d'une plus grande importance pratique, sous forme du nombre d'échantillons pour lesquels tous les tubes ont été contaminés en pourcentage de tous les échantillons mis en culture.

Les taux de faux-négatifs sont calculés en prenant les nouveaux patients à frottis positifs et les rechutes à frottis positifs comme dénominateur, le nominateur étant constitué par ceux pour qui tous les tubes ou au moins l'un d'entre eux sont restés négatifs et aucun n'a été positif.

Le laboratoire doit contrôler les résultats positifs en culture et les résultats résistants par grappe, à la recherche de signes d'une éventuelle contamination croisée.

6.4.5 Épreuves de pharmacosensibilité, y compris la contre-vérification

Les épreuves de sensibilité ne doivent être effectuées que *sur un seul isolement pour chaque patient*. Les laboratoires participants doivent utiliser une méthode qu'ils connaissent bien, pour autant que ce soit l'une des méthodes recommandées par l'OMS décrites à la section 3.1 *Méthodes recommandées par l'OMS pour les tests de pharmacosensibilité*. Cela permet d'éliminer la variabilité qui surviendrait si l'on passait à une nouvelle méthode d'épreuve.

Avant une enquête, les laboratoires participants doivent avoir prouvé leur compétence en participant à au moins une série d'épreuves de compétence pour les tests de pharmacosensibilité avec un laboratoire supranational de référence. Le laboratoire doit avoir un système d'assurance qualité établi de longue date,

comme indiqué à la section 3.4 *Assurance qualité des tests de pharmacosensibilité*.

Si les tests de sensibilité aux médicaments de deuxième intention ne sont pas disponibles dans le pays ou si l'on ignore quelle est la qualité des laboratoires, ces tests peuvent être effectués à l'étranger dans un laboratoire supranational de référence. Toutefois, des ressources suffisantes doivent être obtenues pour couvrir les coûts occasionnés à ce laboratoire et il faut convenir du budget nécessaire à ce travail avant le début de l'enquête.

Le Laboratoire central de référence doit enregistrer les résultats de la mise en culture et des tests de sensibilité sur ses formulaires classiques de résultats de laboratoire en y apportant les modifications nécessaires à l'enquête. Les résultats doivent être adressés à l'équipe de coordination ainsi qu'au centre de diagnostic.

Évaluation de la qualité des résultats des tests de pharmacosensibilité, également connus sous le nom de « contre-vérification »

Lors de la mise en œuvre d'une enquête sur la pharmacorésistance, un échantillon des souches isolées doit être adressé par le Laboratoire central de référence au laboratoire supranational de référence partenaire afin de procéder à des contre-vérifications dans le cadre de l'assurance qualité. Les résultats doivent être comparés afin de voir s'ils concordent pour chaque médicament. Pour les médicaments de première et de seconde intention, on trouvera des feuilles d'analyse des échantillons dans les annexes 5A et 5B, respectivement.

Lorsqu'on calcule la taille de l'échantillon lors de la contre-vérification visant à évaluer la qualité des résultats des épreuves de sensibilité à l'isoniazide et à la rifampicine obtenus au Laboratoire central de référence, on examinera les groupes suivants :

- Groupe 1 : souches diagnostiquées comme étant multirésistantes par le Laboratoire central de référence ;
- Groupe 2 : souches diagnostiquées comme étant résistantes à l'isoniazide ou à la rifampicine, mais pas multirésistantes par le Laboratoire central de référence ;
- Groupe 3 : souches diagnostiquées comme étant totalement sensibles à l'isoniazide et à la rifampicine par le Laboratoire central de référence.

Pour les besoins de la contre-vérification, un échantillon de souches appartenant à chacun des groupes 1 à 3 et choisi au hasard est envoyé au laboratoire supranational de référence. On trouvera à l'annexe 11 le détail du calcul de la taille de l'échantillon qui doit être effectué séparément pour chacun des trois groupes.

Si l'on s'aperçoit que les analyses du Laboratoire central de référence ne sont pas satisfaisantes pour l'un quelconque des groupes, envisager alors de retester toutes les souches de ce groupe (ou un grand échantillon aléatoire des souches de ce groupe) au laboratoire supranational de référence. Faire état des résultats du laboratoire supranational de référence au lieu de ceux du Laboratoire central de référence.

Dans les pays où l'exportation des souches est interdite, un exercice de contre-vérification doit avoir lieu dans un autre laboratoire participant à des épreuves de compétence avec un laboratoire supranational de référence.

7.

Gestion et analyse des données de l'enquête

7.1 Gestion des données

La gestion des données vise à produire des données de qualité sur des caractéristiques individuelles et des indicateurs globaux tels que la proportion de cas présentant une tuberculose multirésistante. Gérer comme il convient des données d'enquête permet de veiller à ce qu'elles soient complètes, fiables et correctement traitées, tout en conservant leur intégrité. La gestion des données comprend tous les procédés et méthodes de recueil, de traitement, de manipulation, d'analyse et de conservation/archivage des données depuis le début de l'étude jusqu'à son achèvement.

Les systèmes de gestion des données doivent s'occuper :

- de l'acquisition des données ;
- de la confidentialité des données ;
- de la saisie électronique des données ;
- de la formation des enquêteurs et du personnel à la gestion des données ;
- de la façon de remplir les questionnaires et autres documents liés à l'enquête et des méthodes permettant de corriger les erreurs présentes dans ces documents ;
- du codage/de la terminologie des caractéristiques et des antécédents médicaux des patients (dictionnaires des données) ;
- de la saisie/vérification des données (double entrée) et du traitement des données (y compris les données de laboratoire) ;
- de la clôture de la base de données ;
- de la validation de la base de données ;
- de la conservation des données en toute sécurité, de manière efficace et accessible ;
- de l'évaluation de la qualité des données (c'est-à-dire de la fiabilité des données) et de l'assurance qualité.

Un gestionnaire de la base de données doit être nommé pour prendre en charge le processus, y compris l'élaboration d'une base de données gérée de manière

centrale.[1] Un plan documentant des systèmes appropriés de gestion des données doit être élaboré. L'équipe de coordination de l'enquête doit être responsable de la mise en œuvre de ces systèmes et doit veiller à ce que l'intégrité des données d'enquête soit préservée. Le plan de gestion des données expose les méthodes et les procédés permettant de créer des données exactes, complètes et vérifiables à l'aide de documents sources (données primaires) et des données qui suivent exactement les protocoles de l'enquête, ainsi que les mesures permettant de rendre ces données disponibles pour l'analyse. Ce plan doit comprendre les éléments suivants : suivi de l'enquête puis transfert, tri et classement, saisie, validation et nettoyage des données pour finalement les rendre disponibles pour l'analyse. L'utilisation de codes-barres est recommandée pour apparier des données relatives à un même patient et provenant de différentes sources, voire de différents endroits (dispensaires de la tuberculose, laboratoire, laboratoire supranational de référence).

À intervalles réguliers (ne dépassant pas deux ou trois mois) au cours de la période de recrutement, l'équipe de coordination doit présenter sous forme de tableau toutes les données transmises par les centres de diagnostic et le Laboratoire central de référence. L'épidémiologiste de l'équipe devra adresser régulièrement des rapports établis à partir de ces tableaux aux responsables du programme national de lutte contre la tuberculose et du Laboratoire central de référence. Ces rapports doivent renfermer des informations sur le recrutement des patients, la qualité des renseignements cliniques recueillis, les problèmes de transport ou de logistique et sur la contamination des échantillons. Si les données ou les observations laissent à penser qu'un problème important s'est produit, le coordonnateur national et les responsables du programme national de lutte contre la tuberculose et du Laboratoire central de référence doivent analyser la situation et mettre au point un plan d'action. Les informations manquantes seront demandées aux centres respectifs après réception d'un échantillon ; le plus tôt sera le mieux.

À peu près à mi-parcours de l'enquête, le coordonnateur national et les responsables du programme national de lutte contre la tuberculose et du Laboratoire central de référence doivent se rencontrer afin de discuter de la qualité de la collecte des données, des méthodes de laboratoire, des résultats du contrôle qualité et des résultats préliminaires de l'enquête, notamment de leur interprétation.

7.2 Analyse des données

Il convient d'effectuer les analyses des données relatives à la pharmacorésistance qui suivent :

[1] Sur le site Web OMS de la surveillance de la pharmacorésistance (http://www.who.int/tb/challenges/mdr/surveillance), on peut trouver un document descriptif indiquant les caractéristiques nécessaires à une base de données pour servir à une enquête sur la pharmacorésistance.

- *Analyse du recrutement des patients.* Il est important de faire un tableau comparant le nombre de patients recrutés dans chacun des centres de diagnostic (grappe) au nombre attendu en fonction de la méthode d'échantillonnage (la taille d'échantillon visée est habituellement basée sur les nouveaux cas et non sur les cas précédemment traités), ventilés selon les antécédents de traitement. La mise en tableaux des données par grappe permet d'explorer l'importance des données manquantes pour chacun des résultats et chacune des variables caractéristiques.
- *Analyse des caractéristiques des valeurs manquantes*. Les valeurs manquantes doivent être décrites pour chaque médicament testé (et autres variables importantes telles que les antécédents de traitement) et mises sous forme de tableaux par grappe. Généralement, lorsque le résultat d'un test de pharmacosensibilité manque, les résultats relatifs à tous les médicaments de première intention manquent également. C'est souvent le cas lorsque les mises en culture ont échoué. Le pourcentage de sujets pour qui les données relatives à la résistance à l'isoniazide et/ou à la rifampicine manquent doivent être récapitulés par classe d'âge, par sexe, par antécédents de traitement et par grappe.
- *Analyse des caractéristiques de la pharmacorésistance*. Il est indispensable de faire un tableau indiquant les proportions de patients présentant une résistance à des médicaments donnés et à différentes associations (la plus importante étant une résistance associée à l'isoniazide et à la rifampicine) chez les sujets classés dans les nouveaux patients et chez ceux classés dans les patients précédemment traités. On trouvera dans les annexes 1A et 1B les tableaux du nombre cumulé de cas pour la sensibilité aux médicaments de première et de seconde intention, respectivement, parmi les nouveaux patients et les patients précédemment traités. Ces tableaux renferment des sous-catégories de patients précédemment traités, permettant d'évaluer les proportions dans ce groupe hétérogène. Les analyses doivent être effectuées avec et sans imputation multiple pour les données manquantes.

  Les tableaux figurant dans les annexes 1A et 1B ne doivent être utilisés que pour rapporter les résultats lorsqu'on a recours à un échantillonnage de 100 % et que le nombre de données manquantes est négligeable. En pareil cas, pour calculer la proportion de résistance à un médicament, le dénominateur est constitué par le nombre de cas pour qui les résultats des tests de sensibilité sont disponibles et on calculera les intervalles de confiance pour les proportions calculées à l'aide de méthodes standard simples. Autrement, lorsque l'échantillonnage en grappes a été utilisé et/ou lorsqu'un nombre important de cas présentent des données manquantes, il faut appliquer des méthodes pour prendre en compte les effets de la conception de l'échantillonnage et les données manquantes. Ces méthodes ne permettront d'obtenir que des *proportions* (et non des nombres absolus) de patients présentant différents types

Sondage en grappes

Si l'on a choisi le sondage en grappes, il est recommandé d'adopter une méthode d'échantillonnage avec probabilité proportionnelle à la taille (PPT), puis de se conformer strictement au protocole au cours de l'enquête, notamment de veiller à ce que la taille de grappe visée soit atteinte pour chaque grappe. Si l'échantillon est avec PPT et que la taille des grappes est la même ou comparable d'une grappe à l'autre, il n'est pas recommandé de pondérer les valeurs, et l'analyse sera relativement simple.

de pharmacorésistance. En pareil cas, on rapportera les proportions ajustées et les limites de confiance.

- *Analyse des déterminants de la résistance*. Selon les données biographiques et cliniques recueillies chez le patient, d'autres comparaisons basées sur le sexe, la classe d'âge, la sérologie VIH, le pays d'origine, etc., seront évaluées. Le Projet mondial collecte et rapporte des données sur la tuberculose multirésistante, données qui sont stratifiées sur les classes d'âge et le sexe (annexe 1C) et sur la sérologie VIH (annexe 1D).

N'importe quel logiciel classique d'analyse des données peut être utilisé pour analyser les données de la pharmacorésistance obtenues à partir des tests systématiques ou à l'aide d'un échantillonnage aléatoire simple des patients, y compris par la méthode d'échantillonnage à 100 % des centres de diagnostic. Toutefois, un logiciel statistique spécialisé tel que Stata (http://www.statacorp.com), R (disponible gratuitement à l'adresse suivante : http://www.r-project.org) ou d'autres est nécessaire pour analyser les données de la pharmacorésistance provenant d'enquêtes nationales effectuées à l'aide d'un sondage en grappes. La raison pour laquelle on a recours à des logiciels spécialisés est la nécessité de tenir compte des données manquantes et des effets de la méthode d'échantillonnage sur les erreurs types. **Il est possible de télécharger les diverses étapes pratiques et détaillées nécessaires à l'analyse d'un exemple de séries de données provenant d'un sondage en grappes à l'adresse suivante : http://www.who.int/tb/publications/mdr_surveillance, à l'aide de méthodes d'imputation multiple des données manquantes et d'une analyse de régression logistique avec erreurs robustes**.

7.2.1 Imputation des valeurs manquantes

Il est important de rapporter les resultats manquants dus, par exemple, à une contamination, des cultures négatives, ou bien une croissance insuffisante pour l'antibiogramme. Les caractéristiques des données manquantes seront ensuite analysées soigneusement, en particulier d'un centre de diagnostic/d'une grappe à l'autre et par rapport à d'autres variables telles que l'âge, le sexe et les antécédents de traitement. Il n'est pas inhabituel d'observer une proportion plus importante de données manquantes dans des centres de diagnostic/grappes

situés dans des endroits reculés en raison du temps plus long nécessaire pour traiter les échantillons, qui entraîne davantage de contaminations ou d'échecs des cultures.

Une méthode couramment appliquée dans le passé pour les données manquantes sur la pharmacorésistance consistait à effectuer des suppressions d'enregistrements, c'est-à-dire à retirer ceux pour lesquels il n'y avait pas de données relatives à la sensibilité au médicament. Il en résulte une perte d'informations précieuses au mieux, et un important biais de sélection au pire (*52*). Une autre méthode basée sur le concept d'« imputation multiple » des données manquantes, qui ne présente pas de difficulté d'utilisation mais qui doit être appliquée avec prudence (*53*), est recommandée en remplacement de la première.

La prédiction de valeurs manquantes qui sont dues complètement au hasard (processus de type MCAR) ne peut-etre améliorée en se basant sur les données observées. Un processus MCAR est par exemple un processus dans lequel les tubes de culture sont écartés de manière aléatoire au laboratoire et ne sont donc pas soumis aux tests de pharmacosensibilité. Naturellement, l'hypothèse MCAR s'applique rarement : si des tubes de culture ne sont pas testés parce que les cultures n'ont pas poussé, alors les données ne seront pas nécessairement MCAR et l'échec des cultures peut être associé à une grappe ou à des caractéristiques particulières des patients. Pour les processus manquant au hasard (MAR), la probabilité qu'une donnée particulière manque peut dépendre des données observées, mais pas des données qui n'ont pas été observées. Le processus serait MAR si les caractéristiques des données manquantes peuvent être prédites à l'aide d'autres variables de la série de données (telles que les identificateurs de grappe ; la distance séparant grappe du laboratoire d'analyse ; la durée de traitement de l'échantillon ; et les caractéristiques du patient telles que l'âge, le sexe et les antécédents de traitement). La prévision requise n'est pas causale. Enfin, si la probabilité qu'une donnée particulière soit manquante repose sur la valeur non observée de la réponse manquante, le processus est non ignorable (NI).

Les inférences d'analyses dans lesquelles on a utilisé la suppression d'enregistrements sont relativement inefficaces sauf si le MCAR s'applique. Plus important, elles sont biaisées à moins que le MCAR reste valable. Les inférences basées sur l'imputation multiple sont plus efficaces que les suppressions d'enregistrements (puisqu'aucune donnée observée n'est écartée) et elles ne sont pas biaisées au titre du MCAR ni du MAR (*54*). Ces deux techniques, qu'il s'agisse de la suppression d'enregistrements ou des techniques d'imputation multiple de base, peuvent être biaisées en vertu du NI, auquel cas des mesures supplémentaires doivent être prises (par exemple une analyse de sensibilité), ou des modèles différents choisis, pour garantir des inférences valides. Ainsi, l'imputation multiple sera normalement meilleure et presque toujours « pas pire » que la suppression d'enregistrements.

L'imputation multiple suppose d'attribuer *m* valeurs pour chaque élément manquant et de créer *m* séries de données complètes. Dans toutes les séries de

données complètes, les valeurs observées sont les mêmes, mais les valeurs manquantes sont comblées par différentes imputations pour refléter les degrés d'incertitude. C'est-à-dire que pour les cellules manquantes que le modèle prévoit bien, la variation de l'ensemble des imputations est faible ; pour les autres cas, la variation peut être plus importante afin de refléter ce que l'on sait et avec quel degré de certitude concernant l'information manquante. Les analystes peuvent ensuite appliquer commodément la méthode statistique qu'ils auraient utilisée s'il n'y avait pas de valeurs manquantes à chacune des *m* séries de données et utiliser une méthode simple pour combiner les *m* résultats (*52*). En général, le nombre *m* de séries de données à imputation multiple est fixé à 5 ou 10, et 10 d'entre elles sont habituellement suffisantes.

7.2.2 Effets du mode d'échantillonnage sur les erreurs types

En dehors du fait de s'occuper des biais potentiels créés par des données manquantes, mais pas complètement au hasard, la deuxième grande caractéristique d'une enquête menée à l'aide d'un sondage en grappes dont il faille s'occuper correctement dans l'analyse est le fait que les observations provenant d'une même grappe ne sont pas statistiquement indépendantes. Cela se produit parce que les sujets présents dans une grappe seront probablement davantage comparables les uns aux autres qu'avec les sujets d'autres grappes. Cette corrélation intragrappes (équivalente à la variation intergrappes) doit être prise en compte lorsque l'on calcule les erreurs types (et les intervalles de confiance) de la proportion de tuberculose multirésistante estimée. De la même façon, les comparaisons de sous-groupes (par exemple entre les sujets infectés par le VIH ou non), qui ne permettent pas une corrélation intragrappes lorsque l'on effectue des tests statistiques ou que l'on calcule les intervalles de confiance, peuvent conduire à des interprétations et à des conclusions erronées.

Pour tenir compte de la corrélation intragrappes, il convient de calculer des erreurs types robustes et on le fera simplement à l'aide d'une analyse au niveau individuel des données de l'enquête dans un ensemble statistique par le biais d'une analyse de régression logistique. Si une méthode d'échantillonnage avec PPT a été appliquée et que la taille des grappes est constante (ou montre peu de variations), on n'appliquera pas de pondération aux enregistrements individuels.

Dans un modèle ordinaire de régression logistique, le modèle de probabilité pour qu'un individu *j* appartenant à une grappe *i* ne tient pas compte de la mise en grappes est donné par la formule suivante :

$$\Pr(y_{ij} = 1) = \text{logit}^{-1}(\alpha + \beta h)$$

dans laquelle α est le point d'interception estimé et logit^{-1} est l'inverse de la fonction logit, définie sur le domaine des nombres réels, tel que $\text{logit}^{-1}(x) = \exp(x)/(1+\exp(x))$; *h* est une variable indicatrice des antécédents de traitement, dont le

code est 0 s'il s'agit d'un nouveau cas et 1 s'il s'agit d'un cas de retraitement ; et β est l'estimation du coefficient du modèle pour l'indicateur des antécédents de traitement.

La probabilité de résistance prédite par le modèle en l'absence d'une exposition antérieure aux antituberculeux (patient classé dans la catégorie des nouveaux patients) est fournie par l'équation suivante :

$$\Pr(y = 1 \mid h = 0) = \text{logit}^{-1}(\alpha)$$

La probabilité de résistance prédite par le modèle en présence d'une exposition antérieure aux antituberculeux (patient classé dans la catégorie retraitement) est fournie par l'équation suivante :

$$\Pr(y = 1 \mid h = 1) = \text{logit}^{-1}(\alpha + \beta)$$

Une complication résulte de la variation intergrappes, souvent décrite sous le terme de surdispersion. La surdispersion se mesure en comparant la somme des carrés et des résidus normalisés, calculés au niveau d'une grappe, à une distribution de x^2 avec n-k degrés de liberté, où n est le nombre de points de données (dans le cas présent de grappes) et k est le nombre de paramètres estimés du modèle. Dans les modèles de régression logistique quasi-binomiale, l'écart type a la forme : $\sqrt{\omega np(1-p)}$, dans laquelle $\omega > 1$ est le paramètre de surdispersion, n est la taille de la grappe et p la proportion présentant le résultat. Sans un ajustement pour la surdispersion, les intervalles de confiance seraient trop étroits et la précision des estimations surévaluée. Les erreurs types robustes fournissent une correction lorsque $\omega > 1$.

7.2.3 Autres aspects concernant l'analyse des données

Dans les endroits où l'échantillonnage avec PPT a été choisi comme stratégie, si certaines unités diagnostiques n'ont pas été en mesure de collecter le nombre requis de cas au cours de la période de recrutement, les données existantes de ces unités doivent être comparées à celles des unités complètes. Si les tailles réelles des grappes diffèrent grandement d'une unité à l'autre (bien que cela ne doive pas se produire si l'on a respecté le protocole de l'étude), alors l'échantillonnage réel ne peut plus être considéré comme étant avec probabilité proportionnelle à la taille. Si l'on s'inquiète de ce que, lorsque le protocole d'étude n'a pas été respecté, la taille de la grappe puisse être associée à une prévalence de la multirésistance, alors il sera important d'apporter une correction dans l'analyse pour ce biais potentiel.

Pour ce faire, on peut attribuer à chaque grappe une pondération proportionnelle au nombre de sujets recrutés. Par exemple, si la taille de la grappe prévue était de 27 et qu'on observe une variation importante dans la taille réelle en raison de difficultés liées au recrutement des patients dans certaines grappes, alors au sein d'une grappe donnée les pondérations seront égales à 27 divisé

par le nombre de sujets réellement recrutés. Ces calculs doivent être effectués pour tous les dossiers, que les tests de pharmacosensibilité aient réussi ou non et qu'on dispose de résultats ou non. L'analyse doit être effectuée avec et sans pondération et les différences dans les coefficients du modèle analysées soigneusement.

Une complication surgit lorsque la période de recrutement est allongée pour les patients précédemment traités, en particulier si cette prolongation n'est pas la même dans les différentes grappes. Si la période de recrutement est prolongée pour des patients précédemment traités, il est important que ce soit fait exactement de la même façon dans toutes les grappes. Pour cela, on peut continuer à recruter tous les cas de tuberculose précédemment traités pendant la durée nécessaire pour enregistrer un nombre total de cas de tuberculose supplémentaires fixé (ce total fixé associant les nouveaux cas et les cas précédemment traités). Cela permettra d'assurer que les patients précédemment traités qui sont recrutés dans l'enquête sont représentatifs de la population totale des cas précédemment traités.

Il convient de noter que le rapport entre les cas de retraitement et les nouveaux patients dans un échantillon d'enquête ne reflète pas forcément le rapport entre les patients retraités et les nouveaux patients notifié à l'échelle nationale par le programme de lutte contre la tuberculose. Les raisons qui peuvent expliquer cette différence sont les suivantes : 1) un taux d'erreur de classification plus élevé dans la pratique habituelle qu'au cours d'une enquête pour les antécédents de traitement ; 2) une période de recrutement allongée pour les sujets retraités afin d'augmenter la taille de l'échantillon dans ce groupe ; 3) des erreurs aléatoires dues à l'échantillonnage.

Il n'est pas recommandé d'utiliser des pondérations lorsqu'on évalue les facteurs de risque potentiels de la pharmacorésistance comme le VIH ou la classe d'âge à l'aide de modèles de régression logistique à variables multiples.

7.3 Interprétation des résultats

La présence d'une pharmacorésistance parmi les nouveaux cas indique la création et la transmission de souches pharmacorésistantes au cours des ans, et ne peut être facilement utilisée pour évaluer la qualité et les résultats d'un programme national de lutte contre la tuberculose. Un tel programme bien implanté et qui adopte une chimiothérapie standardisée et un programme de lutte efficace observera par la suite une réduction de la pharmacorésistance chez les nouveaux cas, même s'il faut longtemps pour qu'elle devienne significative, puisque les patients infectés par des souches résistantes ne seront peut-être malades que des années après. Des proportions élevées de résistance chez les nouveaux cas peuvent également indiquer que des patients précédemment traités ont été classés par erreur comme nouveaux cas. Il est alors possible d'apporter des corrections importantes en réinterrogeant tous les nouveaux sujets présentant une phar-

macorésistance. La cause peut également en être une contamination croisée au laboratoire.

Les jeunes sont davantage susceptibles que les personnes plus âgées d'avoir été récemment infectés. Les proportions de pharmacorésistance chez les nouveaux cas dans les classes d'âge jeunes fournissent par conséquent des renseignements plus fiables sur les modes de transmission récents de la tuberculose pharmacorésistante et sur la qualité du programme national de lutte contre la tuberculose.

Des proportions élevées de résistance chez des cas précédemment traités peuvent indiquer un problème de fonctionnement du programme, en particulier lorsque la résistance chez les nouveaux cas est également élevée et que les enquêtes ultérieures ou la surveillance périodique n'indiquent pas une tendance à la baisse. Il y aurait alors acquisition de la résistance au cours du traitement. Toutefois, une résistance acquise ne peut être mise en évidence que lorsque l'on peut comparer les souches avant et après traitement, ce qui n'est le cas qu'exceptionnellement pour les souches d'enquête. D'autres facteurs interviennent également et en général on ne peut rien conclure des résultats récents sans disposer d'informations sur les tendances récentes. Des proportions élevées de résistance chez des cas précédemment traités peuvent également indiquer une notification des cas après traitement par le secteur privé, en particulier lorsque ce secteur joue un rôle important dans le pays et que la mauvaise prise en charge des cas est un problème.

Les cas précédemment traités constituent un groupe hétérogène et leur distinction en sous-catégories peut permettre une analyse plus solide et des conclusions et recommandations plus ciblées. Divers facteurs favorisent la résistance acquise chez les cas précédemment traités, notamment un traitement non supervisé ; des schémas thérapeutiques inappropriés ; une disponibilité d'antituberculeux sans prescription ni supervision médicale ; la mauvaise qualité des médicaments fournis ; les failles dans les méthodes de déclaration des patients guéris ; et des mesures de lutte contre l'infection ne répondant pas aux normes.

Les résultats et les tendances des enquêtes périodiques doivent toujours être interprétés dans le contexte du programme général et doivent prendre en compte d'autres indicateurs tels que l'issue du traitement ; l'évolution de l'incidence générale des cas de tuberculose ; la prévalence du VIH ; les modifications apportées aux schémas thérapeutiques normalisés ou empiriques ; l'importance du secteur privé ; les grands événements socio-économiques négatifs ou les pénuries des médicaments et ainsi de suite. Cela permet une interprétation plus robuste des données de la surveillance de la pharmacorésistance.

Références bibliographiques

1. Organisation mondiale de la Santé. *Principes directeurs pour la surveillance de la pharmacorésistance dans la tuberculose*. Genève, 1994. Document WHO/TB/94.178. http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/WHO_TB_94.178_fre.pdf.
2. Organisation mondiale de la Santé. *Guide pour la surveillance de la résistance bactérienne aux médicaments antituberculeux*. Genève, 1997. Document WHO/TB/96.216. http://whqlibdoc.who.int/hq/1996/WHO_TB_96.216_fre.pdf.
3. Organisation mondiale de la Santé. *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis*. Genève, 2003. Document WHO/TB/2003.320.
4. Organisation mondiale de la Santé. *Interim recommendations for the surveillance of drug resistance in tuberculosis*. Genève, 2007. Document WHO/HTM/TB/2007.385.
5. Organisation mondiale de la Santé. *Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs*. Genève, 2008. Document WHO/HTM/TB/2008.392.
6. Organisation mondiale de la Santé. *Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): Policy Statement*. Genève, 27 juin 2008.
7. Organisation mondiale de la Santé. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance*. Genève, 1997. Document WHO/TB/97.229. http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_TB_97.229.pdf.
8. Cohn DL et al. Drug-resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD Global Surveillance Project. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Clinical Infectious Diseases*, 1997 Jan, 24(Suppl. 1):S121–30.
9. Tuberculose. Projet mondial de l'Organisation mondiale de la Santé/Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires (UICTMR) pour la surveillance de la résistance bactérienne aux médicaments antituberculeux. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1996, 71:281–286. http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1996/wer7138.pdf.
10. Pablos-Méndez A et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994–1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338(23):1641–1649.
11. Organisation mondiale de la Santé. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Report 2: Prevalence and trends*. Genève, 2000. Document WHO/CDS/TB/2000.278.
12. Espinal MA et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working

Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344(17):1294–1303.
13. Organisation mondiale de la Santé. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Third global report*. Genève, 2004. Document WHO/HTM/TB/2004.343.
14. Aziz MA et al. WHO/International Union Against Tuberculosis And Lung Disease Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet*, 2006, 368(9553):2142–2154.
15. Organisation mondiale de la Santé. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Fourth global report*. Genève, 2008. Document WHO/HTM/TB/2008.394.
16. Wright et al. Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002–07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet*, 2009, 373(9678):1861–1873.
17. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet*, 2006, 367(9514): 952–955.
18. Maher D et al. Résumé (voir page 346). Amélioration de la santé dans le monde : planification des activités de lutte antituberculeuse pour la prochaine décennie. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 85(5):341–347, 2007. http://www.who.int/bulletin/volumes/85/5/06–037820.pdf.
19. Organisation mondiale de la Santé. *Plan mondial Halte à la tuberculose, 2006–2015, Partenariat Halte à la tuberculose,* 2006. Document WHO/HTM/STB/2006.35. http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9242593990_fre.pdf.
20. Résolution WHA60.19. Lutte contre la tuberculose : progrès et planification à long terme. In : *Assemblée mondiale de la Santé. Première session extraordinaire*. Genève, 9 novembre 2006. Résolutions et décisions. Annexes. Soixantième Assemblée mondiale de la Santé. Genève, 14–23 mai 2007. Résolutions et décisions. Annexes. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007 (document WHASS1/2006–WHA60/2007/REC/1):78–81. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHASSA_WHA60-Rec1/F/WHASS1_WHA60REC1-fr.pdf.
21. Résolution WHA62.15. Tuberculose multirésistante et ultrarésistante : prévention et lutte. In : *Soixante-Deuxième Assemblée mondiale de la Santé*, Genève, 18–22 mai 2009. Résolutions et décisions. Annexes. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_R15-fr.pdf.
22. Cohen T et al. Challenges in estimating the total burden of drug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory Critical Care and Medicine*, 2008, 177(12):1302–1306.
23. Cohen T et al. Are survey-based estimates of the burden of drug-resistant TB too low? Insight from a simulation study. *PLoS ONE*, 2008, 3e2363.
24. *Guidelines for treatment of tuberculosis. Fourth edition*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009. Document WHO/HTM/TB/2009.420. Uniquement en anglais. Mais la 3e éd. en français (WHO/CDS/TB/2003.313) est disponible. Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux. http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.313_fre.pdf.
25. Organisation mondiale de la Santé. *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes*. Genève, 2008. Document WHO/HTM/TB/2008.402. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789242547580_fre.pdf.

26. Van Deun A et al. Evaluation of tuberculosis control by periodic or routine susceptibility testing in previously treated cases. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5(4):329–338.
27. Van Rie A et al. Classification of drug-resistance tuberculosis in an epidemic area. *Lancet*, 2000, 356(9223):22-25.
28. Organisation mondiale de la Santé. *Guide du conseil et du dépistage du VIH à l'initiative du soignant dans les établissements de santé*, Genève, 2007. http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789242595567_fre.pdf.
29. *Rapid HIV tests: guidelines for use in HIV testing and counselling services in resource-constrained settings*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004.
30. Suchindran S et al. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS ONE*, 2009, 4(5):e5561.
31. Wells CD et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis – the perfect storm. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196(Supplement):pS86–S107.
32. Espinal MA et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001 Oct, 5(10):887–893.
33. Lönnroth K et al. Inclusion of information on risk factors, socio-economic status and health seeking in a tuberculosis prevalence survey. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(2):171–176.
34. Canetti G et al. Résumé (voir page 42). Progrès des techniques destinées à évaluer la sensibilité des mycobactéries aux médicaments ; emploi des épreuves de sensibilité au cours des programmes de lutte antituberculeuse. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1969, 41(1):21–43. http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1969/Vol41/Vol41-No1/bulletin_1969_41(1)_21-43.pdf.
35. *Manual of bacteriology of tuberculosis*. Washington, DC, Pan American Health Organization, 1983.
36. Heifets L. Conventional methods for antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. In: Bastian I, Portaels F, eds. *Resurgent and emerging infectious diseases. Multi-drug resistant tuberculosis*. Dordrecht: Kluwer Academic; 2000:135–141.
37. The public health service national tuberculosis reference laboratory and the national laboratory network: minimum requirements, role and operation in a low-income country. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1998.
38. Organisation mondiale de la Santé. *Laboratory services in tuberculosis control. Part III: Culture*. Genève, 1998. Document WHO/TB/98.258.
39. Organisation mondiale de la Santé. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income settings. Summary report of the Expert Group Meeting on the use of liquid culture media. Genève, 2007 ; http://www.who.int/tb/dots/laboratory/Use of Liquid TB Culture_Summary Report.pdf, accessed 6 September 2009.
40. Ling DI et al. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 2008, 32(5):1165–1174.
41. Laszlo A et al. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network: five rounds of proficiency testing, 1994–1998. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, 6(9):748–56.
42. Beyer R. Ethical issues to be considered in second generation surveillance. 2004 Apr 28; http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/en/sgs_ethical.pdf, accessed 6 September 2009.
43. Beauchamp TL, Childress JF. *New ethics for the public's health, 1st ed*. Oxford: Oxford University Press; 1999.

44. Organisation mondiale de la Santé. *Considérations éthiques dans l'élaboration des mesures de santé publique face à une pandémie de grippe*. Genève, 2007. Document WHO/CDS/EPR/GIP/2007.2. http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_CDS_EPR_GIP_2007.2_fre.pdf.
45. *International ethical guidelines for epidemiological studies*. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences, 2009.
46. Organisation mondiale de la Santé. *La tuberculose d'après K. Toman. Dépistage, chimiothérapie et surveillance : questions et réponses édité par T. Frieden. 2e éd*. Genève, 2004.
47. Lwanga SK, Lemeshow S. *Détermination de la taille d'un échantillon dans les études sanométriques : manuel pratique*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1991. http://whqlibdoc.who.int/publications/1991/9242544051_fre.pdf.
48. Nunn P, Felten M. Surveillance of resistance to anti-tuberculosis drugs in developing countries. *Tubercle and Lung Disease*, 1994, 75(3):163–167.
49. Organisation mondiale de la Santé. *Mesure des modifications de l'état nutritionnel : guide pour la mesure de l'impact nutritionnel des programmes d'alimentation complémentaire visant les groupes vulnérables (annexe 2, Aspects statistiques de l'échantillonnage)*. http://dosei.who.int/uhtbin/cgisirsikBm0e4TzR5/209540033/5/0.
50. Williams B et al. The design effect and cluster samples: optimising tuberculosis prevalence surveys. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(10):1110–1115.
51. Organisation mondiale de la Santé. *Directives pour la surveillance du VIH chez les malades tuberculeux. 2e éd*. Genève, 2004. Document WHO/HTM/TB/2004.339). http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_HTM_TB_2004.339_fre.pdf.
52. King G et al. Analyzing incomplete political science data: an alternative algorithm for multiple imputations. *American Political Science Review*, 2001, 95(1):49–69.
53. Sterne JA et al. Multiple imputations for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *British Medical Journal*, 2009 Jun 29, 338b2393, doi: 10.1136/bmj.b2393.
54. Little JR, Rubin D. The analysis of social science data with missing values. *Sociological Methods and Research*, 1989, 18(November):292–326.

Annexes

ANNEXE 1A

Résultats relatifs à la résistance aux antituberculeux de première intention

Note : La résistance à l'H et à la R doit être enregistrée au minimum. La résistance à E et S peut être enregistrée si le programme national le juge utile. La surveillance de la résistance à l'E chez les cas de tuberculose multirésistante est recommandée.

		Situation vis-à-vis d'un traitement antituberculeux antérieur							
		Nouveau cas		Précédemment traité [B]		Inconnu		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Nombre total de patients ayant des résultats des tests de pharmacosensibilité (H+R) [A]									
I [C]	Résistance à l'isoniazide (H)								
	Résistance à la rifampicine (R)								
	Résistance à l'éthambutol (E)								
	Résistance à la streptomycine (S)								
II	Résistance au seul H								
	Résistance à la R seule								
	Résistance à l'E seul								
	Résistance à la S seule								
	Monorésistance totale								
III	H + R								
	H + R + E								
	H + R + S								
	H + R + E + S								
	Multirésistance totale [D]								
IV	H + E								
	H + S								
	H + E + S								
	R + E								
	R + S								
	R + E + S								
	E + S								
	Polyrésistance totale autre que la multirésistance [E]								

Les nombres figurant dans cette colonne doivent correspondre à ceux entrés ci-dessus pour tous les cas précédemment traités.

		Cas précédemment traités					
		Total	Rechute	Échec d'un traitement initial par des médicaments de première intention	Échec d'un retraitement par des médicaments de première intention	Échec d'un traitement par des médicaments de deuxième intention	Retour après abandon, autre retraitement, ou retraitement inconnu
		N	N	N	N	N	N
Nombre total de patients ayant des résultats des tests de pharmacosensibilité (H+R) [A]							
I	Résistance à H						
III	H + R						
	H + R + E						
	H + R + S						
	H + R + E + S						
Multirésistance totale [D] chez les cas précédemment traités							

Notes à l'annexe 1A

[A] Nombre total de cas possédant des résultats des tests de sensibilité à l'isoniazide et à la rifampicine au minimum

[B] Traitement antituberculeux antérieur : ≥ 1 mois de traitement par des antituberculeux à l'exclusion d'une chimiothérapie préventive

[C] Pour chaque médicament, le total des cas de résistance (partie I) doit être égal à la somme des cas résistant à ce médicament dans les parties II + III + IV (par exemple « résistance à l'H » = (H)+(H+R)+(H+R+E)+ (H+R+S)+(H+R+E+S)+(H+E)+(H+S)+(H+E+S)

[D] Résistance concomitante à l'isoniazide et à la rifampicine, avec ou sans résistance aux autres antituberculeux

[E] Résistance à au moins deux medicaments autres que ceux définissant la multirésistance.

Note : Ces tableaux ne doivent pas être utilisés pour rapporter les données finales d'une enquête ayant fait appel à un sondage en grappes ou ayant eu un nombre important de données manquantes. En pareil cas, des méthodes d'ajustement pour tenir compte de la conception de l'étude et des données manquantes sont nécessaires, et les données finales ajustées ne peuvent être rapportées que sous forme de proportions (et non pas de nombres absolus) avec des limites de confiance pour les patients présentant chacune des formes de pharmacorésistance. Voir chapitre 7.2 *Analyse des données*, pour de plus amples informations.

ANNEXE 1B

Résultats relatifs à la résistance aux antituberculeux de deuxième intention

Fluoroquinolone la plus communément testée	
Autres fluoroquinolones testées (FQ)	
Produits injectables de deuxième intention testés (I2I)	

	Situation vis-à-vis d'un traitement antituberculeux antérieur							
	Nouveau cas		Précédemment traité		Inconnu		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Nombre total de patients présentant une tuberculose multirésistante ayant des résultats des tests de pharmacosensibilité à une fluoroquinolone ou à un produit injectable de deuxième intention (I2I)								
Sensible à la FQ et au I2I								
Résistance à la FQ								
Résistance au I2I								
Résistance à la FQ et au I2I (ultrarésistance)								

Les nombres figurant dans cette colonne doivent correspondre à ceux entrés ci-dessus pour tous les cas précédemment traités

	Cas précédemment traités					
	Total	Rechute	Échec d'un traitement initial par des médicaments de première intention	Échec d'un retraitement par des médicaments de première intention	Échec d'un traitement par des médicaments de deuxième intention	Retour après abandon, autre retraitement, ou retraitement inconnu
	N	N	N	N	N	N
Nombre total de patients présentant une tuberculose multirésistante ayant des résultats des tests de pharmacosensibilité à une fluoroquinolone et à un produit injectable de deuxième intention						
Sensible à la FQ et au I2I						
Résistance à la FQ						
Résistance au I2I						
Résistance à la FQ et au I2I (ultrarésistance)						

ANNEXE 1C

Multirésistance stratifiée sur la classe d'âge et le sexe

	Tuberculose multirésistante (résistante au H et à la R)									
	Classe d'âge									
	0–4	5–14	15–24	25–34	35–44	45–54	55–64	65+	Inconnu	**Total**
Homme										
Femme										
Sexe non connu										
Total										

	Tuberculose non multirésistante (non résistante au H et à la R)									
	Classe d'âge									
	0–4	5–14	15–24	25–34	35–44	45–54	55–64	65+	Inconnu	**Total**
Homme										
Femme										
Sexe non connu										
Total										

ANNEXE 1D

Multirésistance stratifiée sur la sérologie VIH des patients

	Sérologie VIH			
	+	–	Non connue	**Total**
Tuberculose multirésistante (résistante au H et à la R)				
Tuberculose non multirésistante (non résistante au H et à la R)				
Total				

ANNEXE 2

Liste des laboratoires supranationaux de référence

PAYS	LABORATOIRE SUPRANATIONAL DE RÉFÉRENCE	CONTACT
Afrique du Sud	TB Research Lead Programme Operational and Policy Research The Medical Research Council Cnr Theodore Ave & Soutpansberg Road Private Bag X385 0001 PRETORIA Arcadia	Dr Matsie Mphahlele
Algérie	Laboratoire de la Tuberculose Institut Pasteur d'Algérie 2, rue Laveran 16015 LE HAMMA	Professeur Fadila Boulabahl
Allemagne	Kuratorium Tuberkulose in der Welt e.V. Institut für Mikrobiologie und Laboratoriumsdiagnostik Robert Koch Allee 23 82131 – GAUTING	Dr Harald Hoffmann
Allemagne	Centre national de Référence pour les Mycobactéries Forschungszentrum Borstel Parkallee 18 23845 – BORSTEL	Dr Sabine Rüsch-Gerdes
Argentine	Servicio Micobacterias Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS Dr. Carlos Malbran Avda Velez Sarsfield 563 1281 BUENOS AIRES	Dr Lucia Barrera
Australie	Queensland Mycobacterium Reference Laboratory Pathology Queensland Central Laboratory Floor 5, Block 7 Royal Brisbane and Women's Hospital Herston Road HERSTON QLD 4029	Dr Chris Coulter
Australie	Institute of Medical and Veterinary Science Mycobacterium Reference Laboratory Infectious Diseases Laboratories PO Box 14 Rundle Mall ADELAIDE, South Australia 5000	Dr Ivan Bastian
Belgique	Département de Microbiologie Unité de Mycobactériologie Institut de Médecine tropicale Prince Léopold Nationalestraat 155 2000 – ANVERS	Dr Armand Van Deun

PAYS	LABORATOIRE SUPRANATIONAL DE RÉFÉRENCE	CONTACT
Chili	Instituto de Salud Pública de Chile Avenida Marathon Nº 1000 Ñuñoa Almirante Pastene 150 SANTIAGO	Dr Fabiola Arias Muñoz
Croatie	Institut national croate de Santé publique Département de Mycobactériologie Rockefellerova 7 10000 ZAGREB	Dr Vera Katalinic-Jankovic
Égypte	Laboratoire national de Référence pour la Tuberculose Laboratoires centraux de la Santé Ministère de la Santé et de la Population 19 El Sheikh Rihan Street, El Tahrir Sq. LE CAIRE	Dr Mushira Ismail
Espagne	Servicio de Microbiologia Hospital Universitaris, Vall d'Hebron 08035 BARCELONA	Dr Nuria Martin-Casabona
États-Unis d'Amérique	Department of Public Health Massachusetts State Laboratory Institute 305 South Street JAMAICA PLAIN, MA 02130	Dr Alexander Sloutsky
États-Unis d'Amérique	Centers for Disease Control and Prevention Mycobacteriology/Tuberculosis Laboratory Mail Stop F-08 1600 Clifton Road, N.E. ATLANTA, GA 3033	Dr Beverly Metchock
Guadeloupe	Unité de la Tuberculose et des Mycobactéries Institut Pasteur de Guadeloupe Morne Joliviere, BP 484 97183 Abymes Cedex, GUADELOUPE	Dr Nalin Rastogi
Hong Kong (RAS) Chine	Laboratoire de Référence pour la Tuberculose Département de la Santé 7/F, Public Health Laboratory Centre 382 Nam Cheong Street, Shek Kip Mei Kowloon, HONG KONG	Dr Kai Man Kam
Inde	TB Research Centre Indian Council of Medical Research Mayor VR Ramanathan Road Chetput 6003 – CHENNAI 1	Dr Selvakumar Nagamiah
Italie	Istituto Superiore di Sanità Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate, Viale Regina Elena 299 00161 – ROME et San Raffaele del Monte Tabor Foundation (hSR), Emerging bacterial pathogens Via Olgettina 60 20132 – MILAN	Dr Lanfranco Fattorini Dr Daniela Cirillo

PAYS	LABORATOIRE SUPRANATIONAL DE RÉFÉRENCE	CONTACT
Japon	Institut de Recherche sur la Tuberculose Association antituberculeuse du Japon 3-1-24 Matsuyama Kiyose-Shi 204-8533 TOKYO	Dr Satoshi Mitarai
Lettonie	Laboratoire du Centre letton d'Infectiologie Département de Mycobactériologie UPESLEJAS Stopinu Novads LV2118	Dr Girts Skenders
Mexique	Departamento de Micobacterias Instituto de Diagnostico y Referencia Epidemiologicos (INDRE) Carpio 470 Colonia Santo Tomas Delegacion Miguel Hidalgo CP 11340 MEXICO DF	Dr Claudia Backer
Pays-Bas	Institut national de la Santé publique et de l'Environnement (RIVM) PO BOX 1 3720 BA BILTHOVEN	Dr Dick van Soolingen
Portugal	Centro de Tuberculose e Micobacterias (CTM) Instituto Nacional de Saude - Delegação do Porto INSA/IBMC Rua do Campo Alegre 823 4150-180 PORTO	Dr Maria Filomena Rodrigues
République tchèque	Institut national de Santé publique Centre d'Épidémiologie et de Microbiologie (CEM), Unité de Mycobactériologie et LNR pour les Mycobactéries Srobárova 48 100 42 PRAHA 10	Dr Marta Havelková
République de Corée	Institut coréen de la Tuberculose 14 Woomyundong, Sochogu SEOUL 137-140	Dr Chang-Ki Kim
Royaume-Uni	HPA Mycobacterium Reference Unit, Clinical TB and HIV Group, Centre for Infectious Disease, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, 2 Newark Street, LONDON E1 2AT	Dr Francis Drobniewski
Suède	Institut suédois de Lutte contre les Maladies infectieuses Nobels väg 18 SE – 171 82 SOLNA	Dr Sven Hoffner
Thaïlande	Centre national du Laboratoire de Référence pour la Tuberculose 3331/116 Sudprasert Road Bangkhlo BANGKOK 10120	Dr Somsak Rienthong

Pour les renseignements les plus à jour concernant les contacts, voir le lien avec le réseau des laboratoires supranationaux de référence figurant sur la page d'accueil de l'Initiative mondiale à l'adresse suivante : http://www.who.int/tb.

ANNEXE 3A

Exemple d'un formulaire de résultats des tests de compétence (médicaments de première intention)

Exemples de renseignements figurant *en italique*

NOM DU LABORATOIRE	*LNR de (pays)*			
DATE D'ARRIVÉE DES SOUCHES	*28.05.2009*		DATE DE NOTIFICATION DES RÉSULTATS	*01.09.2009*
N° de code de la culture	**SM base** ***4*** **µg/ml**	**H** ***0.2*** **µg/ml**	**R** ***40*** **µg/ml**	**EMB base** ***2*** **µg/ml**
1226	*R*	*R*	*S*	*R*
2644	*S*	*S*	*S*	*S*
2840	*R*	*S*	*S*	*S*
2971	*R*	*S*	*R*	*S*
3019	*R*	*R*	*R*	*S*
3684	*R*	*R*	*S*	*S*
3979	*R*	*R*	*R*	*S*
4011	*R*	*R*	*R*	*S*
4085	*R*	*R*	*R*	*S*
4156	*S*	*R*	*S*	*S*
4452	*S*	*R*	*S*	*R*
4775	*S*	*S*	*S*	*S*
4813	*R*	*S*	*S*	*S*
4933	*R*	*S*	*R*	*S*
4984	*R*	*R*	*R*	*S*
5525	*R*	*R*	*S*	*S*
6058	*R*	*R*	*R*	*S*
6392	*R*	*R*	*R*	*R*
6587	*R*	*R*	*R*	*S*
7110	*S*	*R*	*S*	*S*
7564	*S*	*S*	*R*	*S*
7742	*S*	*S*	*S*	*S*
7823	*S*	*S*	*S*	*S*
8240	*R*	*R*	*S*	*S*
8785	*R*	*S*	*S*	*S*
9219	*S*	*S*	*S*	*S*
9590	*S*	*S*	*S*	*S*
9601	*S*	*S*	*S*	*S*
9606	*R*	*R*	*R*	*S*
9870	*S*	*R*	*R*	*S*

Résistante = R
Sensible = S
Contamination = C
Pas de croissance = NG

Méthode d'identification utilisée *test à la niacine*

Méthode utilisée pour les tests de pharmacosensibilité *Méthode des proportions*

Milieu *Milieu de LJ*

ANNEXE 3B

Exemple d'un formulaire de résultats des tests de compétence (médicaments de deuxième intention)

Exemples de renseignements figurant *en italique*

NOM DU LABORATOIRE	*LNR de (pays)*			
DATE D'ARRIVÉE DES SOUCHES	*28.05.2009*		DATE DE NOTIFICATION DES RÉSULTATS	*01.09.2009*
N° de code de la culture	**Kanamycine base** ***30*** **µg/ml**	**Amikacine base** ***Non testé*** **µg/ml**	**Capréomycine base** ***40*** **µg/ml**	**Ofloxacine** ***2*** **µg/ml**
1226	*S*		*R*	*R*
2644	*S*		*R*	*R*
2840	*R*		*R*	*R*
2971	*S*		*R*	*R*
3019	*S*		*S*	*S*
3684	*S*		*S*	*R*
3979	*S*		*R*	*S*
4011	*S*		*S*	*S*
4085	*S*		*R*	*S*
4156	*S*		*R*	*S*
4452	*S*		*R*	*R*
4775	*S*		*R*	*R*
4813	*S*		*R*	*R*
4933	*S*		*R*	*R*
4984	*S*		*S*	*S*
5525	*S*		*S*	*R*
6058	*S*		*R*	*S*
6392	*S*		*S*	*S*
6587	*S*		*R*	*S*
7110	*S*		*R*	*S*
7564	*S*		*S*	*R*
7742	*S*		*S*	*S*
7823	*S*		*S*	*S*
8240	*S*		*R*	*R*
8785	*S*		*S*	*S*
9219	*R*		*R*	*S*
9590	*S*		*S*	*S*
9601	*S*		*R*	*S*
9606	*R*		*R*	*R*
9870	*S*		*S*	*S*

Résistante = R
Sensible = S
Contamination = C
Pas de croissance = NG

Méthode d'identification utilisée *test à la niacine*

Méthode utilisée pour les tests de pharmacosensibilité *Méthode des proportions*

Milieu *Milieu de LJ*

ANNEXE 4A

Exemple de feuille d'analyse des tests de compétence (médicaments de première intention)

NOM DU LABORATOIRE : *Laboratoire national de référence de (pays)*

	N° de code de la souche	**Résultats des tests rapportés** R = résistant S = sensible NG = absence de croissance ou contamination				**Note** (par comparaison avec les résultats du laboratoire supranational de référence) 1 = correct R = faux résistant S = faux sensible			
		MÉDICAMENTS TESTÉS				**MÉDICAMENTS TESTÉS**			
		S	**H**	**R**	**E**	**S**	**H**	**R**	**E**
1A	1226	R	R	S	R	R	1	1	1
2A	2644	S	S	S	S	1	1	1	1
3A	2840	R	S	S	S	1	1	1	1
4A	2971	R	S	R	S	1	1	1	1
5A	3019	R	R	R	S	1	1	1	S
6A	3684	R	R	S	S	1	1	1	S
7A	3979	R	R	R	S	1	1	R	1
8A	4011	R	R	R	S	1	1	1	S
9A	4085	R	R	R	S	1	1	1	S
10A	4156	S	R	S	S	1	1	1	1
1B	4452	S	R	S	R	1	1	1	1
2B	4775	S	S	S	S	1	1	1	1
3B	4813	R	S	S	S	1	1	1	1
4B	4933	R	S	R	S	1	1	1	1
5B	4984	R	R	R	S	1	1	1	S
6B	5525	R	R	S	S	1	1	1	S
7B	6058	R	R	R	S	1	1	R	1
8B	6392	R	R	R	R	1	1	1	1
9B	6587	R	R	R	S	1	1	1	S
10B	7110	S	R	S	S	1	1	1	1
11	7564	S	S	R	S	1	1	1	1
12	7742	S	S	S	S	1	1	1	1
13	7823	S	S	S	S	S	1	1	1
14	8240	R	R	S	S	1	1	1	1
15	8785	R	S	S	S	1	1	1	1
16	9219	S	S	S	S	1	1	1	1
17	9590	S	S	S	S	1	1	1	1
18	9601	S	S	S	S	1	1	1	1
19	9606	R	R	R	S	1	1	1	S
20	9870	S	R	R	S	1	1	1	1

Méthode utilisée : 1*
1* Méthode des proportions de LJ
2* Méthodes des proportions sur gélose
3* Bactec 460
4* Rapport de résistance
5* conc. absolue
6* MGIT

Arrivée :
Souches : *28 mai 2009*
Résultats : *1er sept. 2009*
Durée : *95 jours*

Total des résultats corrects	**28**	**30**	**28**	**22**
Vrai résistant	**17**	**17**	**11**	**3**
Faux résistant	**1**	**0**	**2**	**0**
Vrai sensible	**11**	**13**	**17**	**19**
Faux sensible	**1**	**0**	**0**	**8**
Sensibilité	**94%**	**100%**	**100%**	**27%**
Spécificité	**92%**	**100%**	**89%**	**100%**
Valeur prédictive rés.	**94%**	**100%**	**85%**	**100%**
Valeur prédictive sens.	**92%**	**100%**	**100%**	**70%**
Efficacité	**93%**	**100%**	**93%**	**73%**
Reproductibilité	**90%**	**100%**	**100%**	**90%**

ANNEXE 4B

Exemple de feuille d'analyse des tests de compétence (médicaments de deuxième intention)

NOM DU LABORATOIRE : *Laboratoire national de référence de (pays)*

	N° de code de la souche	Résultats des tests rapportés				Note (par comparaison avec les résultats du laboratoire supranational de référence)			
		R = résistant S = sensible NG = absence de croissance ou contamination				1 = correct R = faux résistant S = faux sensible			
		MÉDICAMENTS TESTÉS				MÉDICAMENTS TESTÉS			
		Km	Amk	Cm	Ofx	Km	Amk	Cm	Ofx
1A	1226	S		R	R	S		1	1
2A	2644	S		R	R	1		1	R
3A	2840	R		R	R	1		1	1
4A	2971	S		R	R	S		1	1
5A	3019	S		S	S	1		1	1
6A	3684	S		S	R	1		1	1
7A	3979	S		R	S	1		1	1
8A	4011	S		S	S	1		S	1
9A	4085	S		R	S	1		1	1
10A	4156	S		R	S	S		1	1
1B	4452	S		R	R	S		1	1
2B	4775	S		R	R	1		1	R
3B	4813	S		R	R	S		1	1
4B	4933	S		R	R	S		1	1
5B	4984	S		S	S	1		1	1
6B	5525	S		S	R	1		1	1
7B	6058	S		R	S	1		R	1
8B	6392	S		S	S	1		1	1
9B	6587	S		R	S	1		1	1
10B	7110	S		R	S	S		1	1
11	7564	S		S	R	1		1	1
12	7742	S		S	S	1		1	1
13	7823	S		S	S	1		1	1
14	8240	S		R	R	1		1	1
15	8785	S		S	S	1		1	1
16	9219	R		R	S	1		1	1
17	9590	S		S	S	1		1	1
18	9601	S		R	S	1		1	1
19	9606	R		R	R	1		1	1
20	9870	S		S	S	S		1	1

Total des résultats corrects	**22**	**N/A**	**28**	**28**
Vrai résistant	**3**	**N/A**	**17**	**11**
Faux résistant	**0**	**N/A**	**1**	**2**
Vrai sensible	**19**	**N/A**	**11**	**17**
Faux sensible	**8**	**N/A**	**1**	**0**
Sensibilité	**27%**	**N/A**	**94%**	**100%**
Spécificité	**100%**	**N/A**	**92%**	**89%**
Valeur prédictive rés.	**100%**	**N/A**	**94%**	**85%**
Valeur prédictive sens.	**70%**	**N/A**	**92%**	**100%**
Efficacité	**73%**	**N/A**	**93%**	**93%**
Reproductibilité	**90%**	**N/A**	**100%**	**100%**

Méthode utilisée : 1*
1* Méthode des proportions de LJ
2* Méthode des proportions sur gélose
3* Bactec 460
4* Rapport de résistance
5* conc. absolue
6* MGIT

Arrivée :
Souches : *28 mai 2009*
Résultats: *1er sept. 2009*
Durée : *95 jours*

ANNEXE 5A

Exemple de feuille d'analyse de contre-vérification (médicaments de première intention)

NOM DU LABORATOIRE : *Laboratoire national de référence de (pays)*

N° de code de la souche	Résultats des tests rapportés R = résistant S = sensible NG = absence de croissance ou contamination				Note (par comparaison avec les résultats du laboratoire supranational de référence partenaire) 1 = correct R = faux résistant S = faux sensible 0 = pas de résultat valide du LSR NG = aucune évaluation possible			
	MÉDICAMENTS TESTÉS				MÉDICAMENTS TESTÉS			
	S	**H**	**R**	**E**	**S**	**H**	**R**	**E**
14	R	S	S	S	1	1	1	S
18	R	R	R	S	1	1	R	1
19	S	R	R	R	0	0	0	0
22	S	R	S	S	1	1	1	S
29	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG
34	S	S	R	S	1	1	1	1
312	S	S	R	S	1	1	1	S
328	S	R	R	S	1	1	1	S
329	NG	NG	NG	NG	0	0	0	0
334	S	R	S	R	1	1	1	1
350	S	S	S	S	1	1	1	1
354	S	S	S	S	0	0	0	0
356	R	R	R	S	1	1	1	1
358	S	S	S	S	1	1	1	S

Méthode utilisée : 1*
1* Méthode des proportions de LJ
2* Méthode des proportions sur gélose
3* Bactec 460
4* Rapport de résistance
5* conc. absolue
6* MGIT

Arrivée des souches au LSR :
28 mai 2009

Total des résultats corrects	**231**	**254**	**254**	**251**
Vrai résistant	**25**	**49**	**5**	**5**
Faux résistant	**21**	**4**	**1**	**4**
Vrai sensible	**206**	**205**	**249**	**246**
Faux sensible	**7**	**2**	**5**	**5**
Sensibilité	**78%**	**96%**	**50%**	**50%**
Spécificité	**91%**	**98%**	**100%**	**98%**
Valeur prédictive rés.	**54%**	**92%**	**83%**	**56%**
Valeur prédictive sens.	**97%**	**99%**	**98%**	**98%**
Efficacité	**89%**	**98%**	**98%**	**97%**

ANNEXE 5B

Exemple de feuille d'analyse de contre-vérification (médicaments de deuxième intention)

Exemple de feuille pour un laboratoire ayant testé la sensibilité à la kanamycine, la capréomycine et l'ofloxacine des souches multirésistantes figurant dans l'annexe 5A

NOM DU LABORATOIRE : *Laboratoire national de référence de (pays)*						
	Résultats des tests rapportés			**Note** (par comparaison avec les résultats du laboratoire supranational de référence partenaire)		
	R = résistant S = sensible NG = absence de croissance ou contamination N/A = non testés			1 = correct R = faux résistant S = faux sensible 0 = pas de résultat valide du LSR NG = aucune évaluation possible N/A = non testés		
N° de code de la souche	**MÉDICAMENTS TESTÉS**			**MÉDICAMENTS TESTÉS**		
	Km	**Cm**	**Ofx**	**Km**	**Cm**	**Ofx**
14	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
18	R	R	S	1	R	1
19	S	R	R	1	1	1
22	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
29	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
34	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
312	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
328	S	R	S	1	1	S
329	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
334	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
350	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
354	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
356	S	S	S	1	1	1
358	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Méthode utilisée : 1*
1* Méthode des proportions de LJ
2* Méthode des proportions sur gélose
3* Bactec 460
4* Rapport de résistance
5* conc. absolue
6* MGIT

Arrivée des souches au LSR :
28 mai 2009

Total des résultats corrects	**39**	**48**	**40**
Vrai résistant	**4**	**5**	**18**
Faux résistant	**1**	**0**	**5**
Vrai sensible	**35**	**43**	**22**
Faux sensible	**2**	**0**	**4**
Sensibilité	**67%**	**100%**	**82%**
Spécificité	**97%**	**100%**	**81%**
Valeur prédictive rés.	**80%**	**100%**	**78%**
Valeur prédictive sens.	**95%**	**100%**	**55%**
Efficacité	**93%**	**100%**	**82%**

ANNEXE 6

Liste de contrôle du protocole d'une enquête sur la pharmacorésistance

Lors de l'élaboration d'un protocole d'enquête (et s'il y a lieu d'une proposition pour obtenir une subvention), il faut inclure les points qui suivent. Le programme national de lutte contre la tuberculose peut ajouter toute autre information jugée nécessaire.

Introduction et généralités

Cette section doit comprendre des renseignements sur :

- le profil du pays, c'est-à-dire sa géographie, sa population, etc. ;
- la situation épidémiologique de la tuberculose dans ce pays ;
- la situation épidémiologique de l'infection à VIH dans ce pays ;
- le programme national de lutte contre la tuberculose, notamment sa stratégie, son mode opérationnel, les schémas thérapeutiques employés ;
- le Laboratoire central de référence et le réseau de laboratoires dans le pays, en détaillant les systèmes d'assurance interne et externe de la qualité et en indiquant les liens avec un laboratoire supranational de référence ;
- tous les fournisseurs de soins de santé présentant un intérêt qui ne sont pas officiellement reliés au programme national de lutte contre la tuberculose (qu'ils soient publics, bénévoles, privés ou institutionnels) et sur les laboratoires ne faisant pas partie du programme, mais de qualité désireux de participer aux activités de surveillance ;
- un récapitulatif des données de l'analyse de cohorte précédente (y compris les données relatives à la recherche des cas et à l'issue du traitement) ;
- les données des enquêtes sur la pharmacorésistance antérieures si elles sont disponibles ;
- la prise en charge des patients chez qui une tuberculose multirésistante a été diagnostiquée ou les plans de mise au point d'un programme de traitement ;
- l'utilisation des médicaments de seconde intention dans le pays.

Objectifs

Les objectifs doivent être clairement précisés dans un paragraphe ou sous la forme d'une liste.

Matériels et méthodes

Le cadre et la stratégie d'échantillonnage (par exemple échantillonnage de 100 % des centres de diagnostic, sondage en grappes) doivent être clairement précisés.

La base statistique utilisée pour le calcul de la taille de l'échantillon doit être précisée, et la taille de l'échantillon ainsi que la durée escomptée de l'enquête indiquées.

Recrutement des patients et logistique

Cette section doit donner le détail :

- de la période de recrutement (surtout si elle se fait en alternance) ;
- des critères d'inclusion et d'exclusion ;
- de la méthode de collecte des expectorations et de la façon dont les échantillons seront manipulés ;
- des modalités d'entretien avec les patients ;
- des formulaires d'enregistrement des données :
  - — formulaire de renseignements cliniques, comprenant notamment des mesures permettant de classer correctement les patients selon leurs antécédents de traitement, à savoir examen des dossiers, échantillons pour réinterroger les patients ;
  - — formulaire d'expédition des échantillons ;
  - — formulaire de résultats du laboratoire ;
- le transport des échantillons d'expectorations et des isolements au Laboratoire central de référence et autres problèmes logistiques, à savoir fréquence du ramassage des échantillons ou des expéditions.

Méthodes de laboratoire

Cette section doit exposer en détail :

- la méthode choisie pour les tests de pharmacosensibilité et l'algorithme diagnostique ;
- le recours à la microscopie, la préparation des milieux, la mise en culture et l'identification ;
- le système d'assurance qualité en place, y compris le contrôle interne de la qualité des tests de pharmacosensibilité et autres procédés de laboratoire, et l'évaluation externe de la qualité des tests de sensibilité, notamment les tests de compétence, la contre-vérification des échantillons et les évaluations sur site avant l'enquête (cette section doit être élaborée en coopération avec le laboratoire supranational de référence partenaire) ;
- les mesures de sécurité biologique appropriées, en détaillant tout particulièrement les enceintes de sécurité biologique et leur entretien, ainsi que la gestion des déchets infectieux.

Formation

Le plan de formation de tout le personnel participant doit être indiqué en détail : responsabilités, calendrier, lieu, sujets abordés, formulaires, etc.

Suivi de l'enquête

- supervision ;
- surveillance des données ;
- réinterrogation des patients.

Gestion et analyse des données

- collecte des données ;
- saisie des données (y compris double saisie) ;
- analyse des données.

Ressources nécessaires (humaines et financières)

L'équipe de coordination et le chercheur principal doivent être désignés. Les responsabilités de chacun doivent être indiquées, notamment pour la supervision systématique au cours de l'enquête. Le budget nécessaire pour mettre en œuvre toutes les activités doit être détaillé.

Considérations d'ordre éthique

On décrira les mesures qui permettent aux patients chez qui un diagnostic de pharmacorésistance a été posé au cours de l'enquête de recevoir le meilleur niveau de soins possible. Il convient de planifier un examen approprié par des comités d'éthique.

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

ANNEXE 7

Sondage en grappes pondéré

Choix des grappes

Exemple. Une taille d'échantillon de 360 tuberculeux a été calculée après avoir pris en compte l'effet du sondage en grappes : 30 grappes de 360/30 = 12 patients devront être choisis.

Il faut prendre les mesures suivantes :

a. Établir la liste des centres de diagnostic avec leur nombre annuel de patients (voir tableau ci-dessous).

b. Calculer le nombre cumulé de patients et les enregistrer dans une colonne supplémentaire. Le nombre cumulé pour le deuxième centre sera le suivant : (nombre dans le premier centre) + (nombre dans le deuxième centre). Dans le troisième centre, ce nombre cumulé sera : (nombre cumulé dans le deuxième centre) + (nombre dans le troisième centre) et ainsi de suite. Le nombre total de patients diagnostiqués dans le pays est de 6322.

c. Déterminer l'intervalle d'échantillonnage : 6322/30 = **211**.

d. Choisir au hasard un nombre entre 0 et 211 (à l'aide d'un tableau de nombres aléatoires ou des derniers chiffres d'un billet de banque par exemple). Dans le cas présent, le nombre choisi est **120**.

e. La première grappe est choisie à l'aide du nombre **120** : elle se situera dans le premier centre parce que 120 s'inscrit entre 0 et 246 (nombre de patients dans le premier centre).

f. Le choix des grappes suivantes est effectué en ajoutant à chaque fois l'intervalle d'échantillonnage 211 à ce premier nombre 120. Le nombre suivant (120 + 211) = **331** se situe entre 246 et 1823 (nombre cumulé de patients dans le deuxième centre) ; la deuxième grappe est par conséquent choisie dans le deuxième centre. Le troisième nombre (331 + 211) = **542** tombe également entre 246 et 1823 ; la troisième grappe est par conséquent également choisie dans le deuxième centre.

NOM DU CENTRE DE DIAGNOSTIC	NOMBRE DE PATIENTS DIAGNOSTIQUÉS PAR AN	NOMBRE CUMULÉ DE PATIENTS	NUMÉRO DE LA GRAPPE
A	246	246	1
B	1577	1823	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
C	468	2291	10, 11
D	340	2631	12
E	220	2851	13
F	246	3097	14, 15
G	190	3287	16
H	1124	4411	17, 18, 19, 20, 21
I	61	4472	
J	154	4626	22
K	139	4765	23
K	60	4825	
M	14	4839	
N	38	4877	
O	19	4896	
P	41	4937	
Q	120	5057	24
R	455	5512	25, 26
S	51	5563	
T	26	5589	
U	199	5788	27
V	21	5809	
W	32	5841	28
X	69	5910	
Y	6	5916	
Z	145	6061	29
AA	129	6190	
BB	87	6277	30
CC	10	6287	
DD	35	6322	

Note : D'après ten Dam HG. *Surveillance of tuberculosis by means of tuberculin surveys*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1985 (WHO/TB/85.145).

ANNEXE 8

Modèle de budget d'une enquête

RUBRIQUE	TYPE D'UNITÉ	COÛT/UNITÉ	NOMBRE D'UNITÉS	TOTAL
Ressources humaines				
Chercheur principal				
Chercheur principal du laboratoire				
Spécialiste en technologie de l'information				
Technicien(s) de laboratoire				
Personnel logistique (chauffeurs, saisie des données, secrétariat)				
			Sous-total	
Consommables				
Articles généraux (par exemple papeterie, impression, etc.)				
Récipients pour expectorations				
Réactifs				
Substances pures				
Divers				
			Sous-total	
Matériels				
Enceinte de sécurité biologique				
Centrifugeuse				
Ordinateur				
Divers, notamment épaississeur, réfrigérateur				
			Sous-total	
Réunions				
Réunion initiale, réunion de suivi				
Per diem				
Transport des participants				
Coûts de la salle de réunion				
			Sous-total	
Formation				
Formation du personnel pour le recrutement				
Per diem				
Transport des participants				
Coûts de la salle de formation				
			Sous-total	
Collecte et transport domestique des échantillons				
Récipients de transport, emballages				
Coûts de transport (carburant, par voie aérienne/bus, courrier postal)				
			Sous-total	
Collecte et transport international des échantillons jusqu'au laboratoire supranational de référence*				
Récipients de transport, emballages				
Coûts de transport (carburant, par voie aérienne/bus, courrier postal)				
			Sous-total	
Coûts du laboratoire supranational de référence				
Visite				
Coûts des tests de compétence				
Coûts des épreuves d'identification et des tests de pharmacosensibilité, y compris les ressources humaines				
			Sous-total	
Supervision				
Per diem				
Transport du superviseur				
			Sous-total	
			TOTAL	

* Les réglementations internationales relatives à l'expédition des matériels biologiques doivent être prises en considération.

ANNEXE 9

Exemple de formulaire de renseignements cliniques

Centre de diagnostic : .....

Code du centre de diagnostic : .....

A. IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom : .....

Numéro d'identification du patient : .....

Date d'enregistrement : ...../...../..... (JJ / MM / AAAA)

Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin

Âge : ..... ans

Date de recueil des expectorations : A ..... B .....

Données spécifiques au pays (à déterminer par l'équipe de coordination), par exemple :

Sérologie VIH .....

Pays d'origine .....

Antécédents de toxicomanie .....

Autres facteurs de risque (abus d'alcool, diabète, tabagisme, malnutrition, etc.)

.....

B. ANAMNÈSE DONNÉE PAR LE PATIENT

B1. A été traité précédemment contre la tuberculose ? ☐ Non ☐ Oui

Si la réponse est non, allez en B2, si la réponse est oui, allez en C.

B2. Anamnèse normalisée[1]

- Depuis combien de temps êtes-vous malade ? .....
- Avez-vous déjà eu les mêmes symptômes avant cet épisode ? .....

[1] Certains patients peuvent ne pas se souvenir immédiatement d'un traitement antérieur contre la tuberculose ou ne pas savoir que ce traitement antérieur était antituberculeux. Ces questions peuvent être posées par l'enquêteur pour aider le patient à se souvenir d'un traitement antérieur. Des réponses positives doivent pousser l'enquêteur à passer à des questions visant à déterminer si ce traitement antérieur a pu être un traitement contre la tuberculose. Pour plus de détails, voir la section 6.2.1 *Formulaire de renseignements cliniques*.

- Avez-vous eu d'autres symptômes de maladie pulmonaire avant cet épisode (hémoptysie, douleur thoracique, toux) ? .....
- Avez-vous déjà eu des examens d'expectorations avant cet épisode ? .....
- Avez-vous déjà pris des antituberculeux pendant plus d'un mois ? .....

Si oui, de quel médicament s'agissait-il ?

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

Le patient s'est-il souvenu d'un traitement antérieur contre la tuberculose à la suite de ces questions ?

☐ Non ☐ Oui

C. DOSSIERS MÉDICAUX

Après une vérification extensive de tous les fichiers médicaux et autres documents disponibles dans le centre de santé, avez-vous découvert que le patient avait été enregistré auparavant pour un traitement antituberculeux ?

☐ Non ☐ Oui

Numéro d'enregistrement de la tuberculose antérieur .....

D. DÉCISION FINALE

D1. Le patient a été précédemment traité contre la tuberculose pendant plus d'un mois :

Oui ☐ (la réponse aux questions B1 ou B2 et/ou C a été « oui »)

Non ☐ (la réponse aux questions B1 ou B2 et/ou C a été « non »)

Incertain ☐

D2. Si oui, quelle a été l'issue du traitement antérieur ?

Guérison/traitement achevé ☐

Échec d'un schéma pour nouveaux patients faisant appel uniquement aux médicaments de première intention ☐

Échec d'un schéma de retraitement faisant appel uniquement aux médicaments de première intention ☐

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

Abandon du traitement ☐

Autre ☐

Ne sait pas ☐

Médecin responsable : .....

ANNEXE 10

Expédition en toute sécurité du matériel infectieux

Pour procéder à l'évaluation externe de la qualité des épreuves de sensibilité, le Laboratoire central de référence et un laboratoire supranational de référence doivent échanger les cultures. Les cultures de M. tuberculosis sont du matériel infectieux enrichi contenant un grand nombre d'organismes viables qui peuvent provoquer des maladies chez l'homme. Le danger est encore plus grand lorsque les cultures de souches résistantes sont transportées.

Les réglementations internationales relatives au transport des substances infectieuses doivent être appliquées pour leur expédition sûre et rapide. L'expédition des cultures de *M. tuberculosis* exige de faire appel à des sociétés d'expédition qui ont suivi une formation obligatoire appropriée (substance infectieuse affectant l'homme, UN2814, catégorie A).

Les cultures de mycobactéries doivent être expédiées sur du milieu solide dans des tubes à bouchon vissé qui constituent les récipients étanches primaires. Il ne faut pas expédier de cultures en boîtes de Pétri ou en milieu liquide. Les milieux liquides amplifient souvent une contamination non visible de faible importance pendant le transport, entraînant de grandes difficultés au laboratoire de référence. Le plus pratique pour l'expédition consiste à envoyer les cultures dans de petits flacons cryogéniques de 2 ml contenant du milieu de Löwenstein-Jensen coulé en pente. Si la durée de transport prévue est courte (moins d'une semaine), aucun milieu ni liquide n'est nécessaire pour le transport d'une anse pleine de bactéries.

Des recommandations relatives aux réglementations applicables pour le transport des substances infectieuses, notamment des cultures de *M. tuberculosis*, sont disponibles électroniquement.[1] L'OMS offre également des cours de formation d'un jour et demi aux expéditeurs de substances infectieuses dans le cadre du programme de coordination du Règlement sanitaire international. En outre, un guide électronique à l'intention des expéditeurs, relatif aux substances infectieuses, est disponible pour les aider à classer, documenter, marquer, étiqueter et emballer les substances infectieuses.[2]

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

[1] http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_HSE_EPR_2008_10.pdf.
[2] http://www.who.int/ihr/infectious_substances/en/index.html.

ANNEXE 11

Taille de l'échantillon pour la contre-vérification des souches de bacilles tuberculeux

Motivation

L'assurance qualité des tests de pharmacosensibilité au cours des enquêtes nationales sur la pharmacorésistance suppose en général l'expédition d'un échantillon de souches de *Mycobacterium tuberculosis* provenant de cas de tuberculose sur lesquels on a enquêté au laboratoire supranational de référence pour une évaluation des tests effectués au laboratoire national. Dans le passé, toutes les souches présentant une résistance à la rifampicine et 5 à 10 % des autres étaient souvent envoyées pour une contre-vérification. Toutefois, cette pratique fait que de nombreuses souches sont envoyées et contre-vérifiées à grand coût sans véritable justification statistique. On propose donc ici un cadre statistique pour la contre-vérification de l'estimation de la taille de l'échantillon, visant à évaluer la qualité des tests de sensibilité aux deux médicaments de première intention les plus importants, à savoir l'isoniazide et la rifampicine.

Méthodes

Les souches sont d'abord testées par le laboratoire d'enquête afin de voir si elles sont sensibles aux antituberculeux de première intention. Un échantillon des souches est retesté par le laboratoire supranational de référence dans le cadre de l'évaluation externe de la qualité. On regroupe les souches dans les catégories qui suivent en fonction des résultats des tests de sensibilité effectués par le laboratoire d'enquête :

1. souches multirésistantes ;
2. souches résistantes à l'isoniazide ou à la rifampicine, mais pas aux deux, c'est-à-dire qui ne sont pas multirésistantes ;
3. souches sensibles à l'isoniazide et à la rifampicine.

Pour les besoins de la contre-vérification, un échantillon de souches choisi de manière aléatoire dans chacun des groupes 1 à 3 doit être adressé au laboratoire supranational de référence. Si plus d'un nombre donné (habituellement 0 ou 1) de résultats des tests de pharmacosensibilité sont discordants dans un groupe particulier, alors l'hypothèse nulle selon laquelle le pourcentage véritable de discordance est supérieur à 5 % ne peut être rejetée et l'on en conclut que les résultats n'ont pas été satisfaisants dans ce groupe.

La méthode proposée teste si les données sont compatibles avec un degré d'erreur d'au moins 5 % pour diagnostiquer une résistance vraie à un médicament, et aussi si les données sont compatibles avec un degré de fausse résistance

d'au moins 5 % (souche résistante à un médicament selon le Laboratoire central de référence, mais que le laboratoire supranational de référence a trouvée sensible à ce médicament). Si, pour chacun des groupes 1 à 3, tous les tests sont concordants, alors les trois hypothèses nulles (une pour chacun des groupes 1, 2 et 3) peuvent être rejetées. Dans ce cas, les résultats d'ensemble du Laboratoire central de référence sont interprétés comme étant satisfaisants.

L'hypothèse nulle à tester est la suivante :

H_0: $P \geq P_0$ (c'est-à-dire que la proportion de résultats discordants ≥0,05)

L'autre hypothèse est la suivante :

H_a: $P < P_0$ (c'est-à-dire que la proportion de résultats discordants <0,05).

Les groupes 1 à 3 sont testés séparément. Dans les groupes 1 et 2, l'erreur de type I α est la probabilité conditionnelle d'accepter à tort un lot (groupe) de souches au vu d'un premier résultat indiquant une résistance. Dans le groupe 3, l'erreur de type I α est la probabilité conditionnelle d'accepter à tort le lot de souches au vu d'un premier résultat indiquant une sensibilité générale. Par convention, on choisit pour α la valeur de 5 %.

Si l'hypothèse nulle est rejetée dans un groupe, on en conclut alors que la qualité des épreuves a été satisfaisante dans ce groupe. Si elle est rejetée dans l'ensemble des groupes, alors on en conclut que la qualité globale des épreuves dans le laboratoire d'enquête a été satisfaisante.

La distribution hypergéométrique est importante pour représenter la probabilité d'observer d résultats discordants dans un échantillon de souches de taille n provenant d'un lot de souches de taille N dans lequel on formule l'hypothèse que NP_0 souches montrent des résultats discordants entre le laboratoire national qui effectue les tests et le laboratoire supranational de référence. La distribution hypergéométrique prend en compte le fait que la probabilité de choisir une souche présentant un résultat discordant change puisque les souches sont échantillonnées sans qu'il y ait de remplacement.

$$P(d \leq d^*) = \sum_{d=0}^{d^*} \frac{\binom{NP_0}{d}\binom{N(1-P_0)}{n-d}}{\binom{N}{n}} \qquad (1)$$

d^* est une valeur seuil : si plus de d^* tests sont discordants, alors le lot est rejeté et la qualité du groupe testé est interprétée comme n'étant pas satisfaisante. Si la probabilité d'observer d^* échantillons discordants au plus est faible par rapport à α, lorsque α est l'erreur de type I consistant à accepter à tort le lot, alors on peut en conclure qu'il est peu probable que la proportion de résultats discordants dans le lot ciblé atteigne la valeur de P_0. En conséquence, le lot sera accepté comme présentant une qualité des tests satisfaisante. Par convention, on choisit pour α la valeur de 0,05.

La distribution hypergéométrique peut être utilisée pour déterminer la taille de l'échantillon en ce sens qu'on choisira la valeur de *n* qui donnera une probabilité hypergéométrique inférieure ou égale à α compte tenu des valeurs de P_0, *d et *N*. La valeur de N est fixée, et l'on choisit** α, P_0, et *d*. Normalement, on choisit* $\alpha = 0{,}05$ *et* $P_0 = 0{,}05$, *d* étant égal à 0 ou à 1.*

On peut utiliser le code R[1] qui suit pour calculer la taille de l'échantillon suivant différentes hypothèses :

```
nsize <- function (p0 = 0.05, N = 1000, d = 1, alpha = 0.05){
        s <- N
        for (n in N:1){
                m <- N - n
                k <- trunc (p0 * N)
                if (dhyper (d, n, m, k) > alpha) break
                s <- n
                }
        return (s)
        }
```

Le code ci-dessus peut être directement collé ou copié dans une console R. Il génère une fonction appelée **nsize**. Le code de cette fonction est minimaliste ; il ne comprend pas la vérification des valeurs impropres des paramètres.

Dans le premier exemple ci-dessous, **nsize** renvoie un échantillon de taille $n = 71$ en vertu de l'hypothèse non vérifiée $P_0 = 0{,}05$, $d = 1$ et $N = 140$.

Dans le deuxième exemple, calculée $n = 55$ correspond aux hypothèses $P_0 = 0{,}05$, $d = 0$ et $n = 400$.

```
> nsize(p0=0.05, N=140, d=1)
[1] 71
> nsize(p0=0.05, N=400, d=0)
[1] 55
```

Le tableau suivant montre des tailles d'échantillons suivant diverses hypothèses.

[1] Disponible gratuitement pour le téléchargement à l'adresse suivante : http://www.r-project.org

	P_0=0.05	
N	***d*** = 0*	***d*** = 1*
25	24	
50	39	49
100	45	65
200	51	76
300	54	80
500	56	83
800	57	85
1000	57	86

Le tableau se lit comme suit : si 800 souches appartenaient au Groupe 3 (toutes trouvées pleinement sensibles aux médicaments par le laboratoire d'enquête), la taille de l'échantillon du Groupe 3 pour la contre-vérification est alors de 57 en partant du principe que $d^* = 0$, c'est-à-dire que la qualité sera interprétée comme n'étant pas satisfaisante si un ou plusieurs tests s'avèrent discordants au laboratoire supranational de référence, et de 85 en partant du principe que $d^* = 1$, c'est-à-dire que la qualité sera interprétée comme n'étant pas satisfaisante si au moins deux tests sont discordants au laboratoire supranational de référence.

Si la taille du Groupe 1 (souches multirésistantes) est inférieur à 25, il serait souhaitable de retester l'ensemble des souches de ce Groupe, auquel cas la qualité sera interprétée comme n'étant pas satisfaisante si l'on observe au moins un résultat discordant.

Il est essentiel de choisir les souches au hasard dans les groupes. Une manière très simple pour tirer un échantillon aléatoire dans R consiste à donner l'ordre **sample (x, size)**, dans lequel x est la taille d'un groupe, **size** est la taille de l'échantillon déterminée à partir du tableau ci-dessus (ou de la fonction **nsize**). Par défaut, l'ordre **sample** tire un échantillon sans remplacement, c'est-à-dire que le même nombre ne peut être choisi deux fois et que chaque nombre a la même probabilité d'être choisi. L'ordre va produire une liste aléatoire de nombres entre **1** et **x**, de taille **size**.

Département Halte à la tuberculose
Organisation mondiale de la Santé
20 avenue Appia, 1211-Genève-27, Suisse

Site web: www.who.int/tb
Centre d'information HTM/STB: tbdocs@who.int

Organisation mondiale de la Santé

ISBN 978 92 4 259867 4