



Développement d'un algorithme approprié pour le diagnostic de l'infection à VIH: Expérience du Tchad

Jean-Claude Uwimbabazi^{1,2}, Adoum Fouda Abderrazzack³, Chatté Adawaye⁴, Abbas MOUSTAPHA⁴, Issa Mahamat Souleymane⁵, Remi Charlebois⁶, Ekaterina Milgotina⁶, Céline Lastrucci⁷, Anita Sands⁷, Fatim Cham-Jallow⁸, Noel Djemadji-Oudjiel¹, Frank Edgard Ragomzingba Zongo¹, Cheryl Johnson⁷, Jean Bosco Ndiokubwayo¹.

¹ Organisation Mondiale de la Santé (OMS)/Chad ; ² Université de Liège, CHU de Liège, Service de Microbiologie Clinique ; ³ MSPSN/Programme Sectoriel de Lutte contre le Sida et les Infections Sexuellement Transmissibles (PSLS) ; ⁴ MSPN/Conseil National de Lutte Contre le SIDA (CNLS) ; ⁵ MSPSN/Direction des Laboratoires de Biologie Médicale ; ⁶ GSSHealth ; ⁷ Organisation Mondiale de la Santé (OMS)/Genève ; ⁸ Global Fund, Genève

Introduction

L'algorithme de dépistage du VIH a pour but d'offrir un résultat juste et fiable qui prévient le rendu de faux résultats pouvant entraîner des décisions thérapeutiques in-

daptées. En 2019, L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a revu les lignes directrices unifiées sur les services de dépistage du VIH (). Ces nouvelles recommandations encouragent les pays ayant un taux

de VIH faible (<5% de prévalence nationale) à passer à une stratégie à trois tests réactifs consécutifs pour un diagnostic du VIH fiable et par conséquent réduire le taux de faux positifs. (Figure 1).

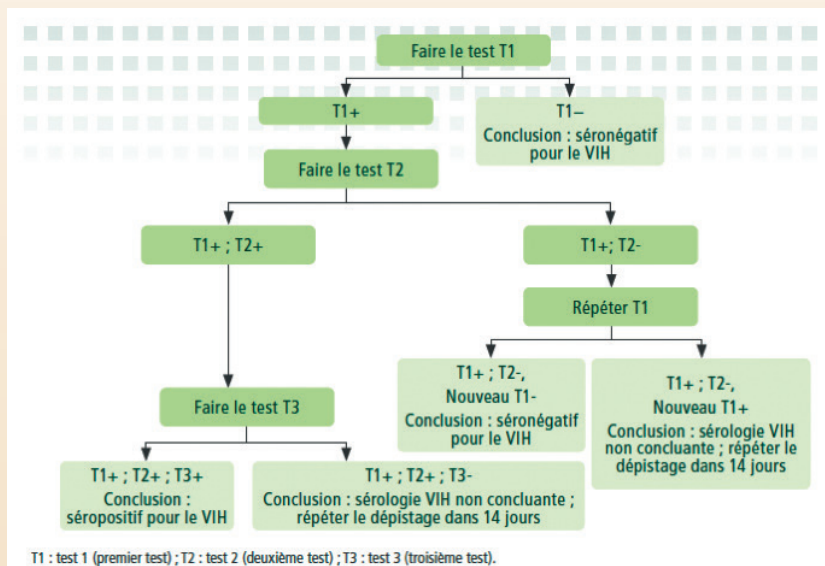


Figure 1. Stratégie de dépistage recommandée par l'OMS : 3 tests réactifs consécutifs sont nécessaires pour un diagnostic VIH positif. Stratégie de dépistage : une série de tests effectués sur des échantillons pour atteindre un objectif précis tel que le dépistage ou le diagnostic d'une infection. Algorithme de dépistage : des produits spécifiques (marques) sont intégrés dans une stratégie de test.

Depuis 2018, le Tchad utilise un algorithme à 2 tests (Alere Détermine HIV 1/2 comme premier test et SD-Bioline HIV 1/2 comme deuxième test) qui n'est pas en ligne avec les recommandations actuelles de l'OMS. Pour remédier à la situation, le Ministère de la Santé publique et de la Solidarité nationale en collaboration avec l'OMS et GSSHealth (Global Scientific Solutions for Health) et grâce au soutien financier du Fonds Mondial a mis en place une étude de vérification de l'algorithme de dépistage du VIH au Tchad dont le but est de développer le nouvel

algorithme national de dépistage à 3 tests avec pour objectif de sélectionner la combinaison de tests partageant un minimum de fausse réactivité croisée commune afin de limiter les résultats de sérodiagnostic VIH faussement positifs. Cette étude vise à conformer l'algorithme de dépistage aux nouvelles recommandations de l'OMS. L'exactitude du diagnostic VIH positif dépend de la sensibilité (probabilité de résultat vrai positif) et de la spécificité (probabilité de résultat vrai négatif) de chacun des trois tests utilisés dans l'algorithme (T1, T2 et T3), mais aussi de

la probabilité que tous les échantillons qui sont faussement réactifs sur le premier test (T1) ne sont pas également faussement réactifs sur le deuxième et troisième test (T2 et T3). À mesure que la prévalence du VIH ajustée au traitement et la séropositivité nationale dans les sites HTS diminuent, la valeur prédictive positive des tests de dépistage du VIH diminue également. Cependant, la combinaison de tests avec une sensibilité plus élevée (test T1) et une spécificité plus élevée (tests T2 et T3) réduit considérablement la probabilité de faux diagnostics positifs.



La vérification de l'algorithme est effectuée à l'aide d'échantillons séronégatifs pour le VIH bien caractérisés représentatifs de la population dans laquelle l'algorithme sera utilisé. La vérification de l'algorithme est destinée à identifier une combinaison de tests T1, T2 et T3 avec une réactivité croisée com-

mune minimale, afin de garantir que l'algorithme sera robuste pour minimiser la détection de résultats faussement positifs. Il permet également d'identifier des algorithmes flexibles (plusieurs options pour les produits T1, T2 et T3) en cas de problème d'approvisionnement dû à une rupture de stock, un rappel/

destruction de produit ou une obsolescence.

Le but de cet article est de partager l'expérience du Tchad dans la mise en œuvre de l'étude de vérification d'un nouvel algorithme de dépistage du VIH basé sur 3 tests à savoir la démarche utilisée, les principaux résultats obtenus et les perspectives.

Méthodologie de l'étude

• Phase de préparation de l'étude, matériels et méthode

Développement de la documentation et sélection des tests candidats

Au cours de la phase de préparation, un protocole d'étude et un formulaire de consentement éclairé, des procédures opérationnelles standard, des outils de travail, des formulaires pertinents pour l'identification, le suivi des échantillons et l'enregistrement des résultats de l'étude ont été élaborés. Au total, 23 documents ont été co-développés. Le protocole de l'étude et le consentement éclairé ont été soumis et approuvés par le Comité National de Bioéthique du Tchad (CNBT), N° 0196/PR/MES-RI/DGM/CNBT/2020 ERB le 21 septembre 2020.

La conception du protocole et la sélection des tests étaient basées sur les recommandations publiées par l'OMS concernant la vérification des algorithmes de dépistage et la sélection et l'approvisionnement des produits, ainsi que sur la littérature scientifique sur la diversité génétique du VIH et l'utilisation des tests diagnostiques dans les populations tchadiennes ou régionales (, ,). L'éligibilité des produits à utiliser au Tchad, ainsi que l'inclusion du produit sur la liste de l'OMS des tests diagnostic in-vitro pré-qualifiés pour la sérologie VIH et sur la liste des tests diagnostic in-vitro éligibles à l'achat par les organisations partenaires de l'OMS (par exemple, le Fonds mondial) ont également été prises en compte (5, 7). Il est important de noter les caractéristiques de performance du test (sensibilité clinique et analytique, spécificité clinique, taux de résultats non-valides, variabilité inter-lecteurs) et les

caractéristiques opérationnelles du test (type d'échantillon, analyte à détecter, délai d'obtention du résultat, facilité d'utilisation, exigences de la chaîne du froid, stabilité de stockage) ont été examinées de près. L'OMS recommande d'utiliser des tests avec une sensibilité $\geq 99\%$ et une spécificité de 98% , le test T1 ayant la sensibilité la plus élevée et les tests T2 et T3 ayant la spécificité la plus élevée (1).

Six tests candidats (2 lots de chacun) ont été sélectionnés (Veuillez noter que les paramètres de sensibilité et de spécificité répertoriés ci-dessous ont été extraits des rapports publics de pré-qualification de l'OMS (7) et peuvent différer des chiffres fournis par les fabricants dans les notices d'emballage) :

• T1 candidat:

o Determine HIV-1/2 (Abbott Diagnostics Medical Co.Ltd, Japan) (sensibilité 100%, spécificité 98.9%; est actuellement utilisé au Tchad comme T1)

o Genie Fast HIV 1/2 (Bio-rad, France) (sensibilité 100%, spécificité 98.5%)

• T2 et T3 candidat:

o Biotest HIV 1/2 3.0 (Abbott Diagnostics Korea Inc, Republic of Korea) (sensibilité 100%, spécificité 99.9%; is currently used in Chad as T2)

o Insti HIV-1/HIV-2 Antibody Test (bioLytical Laboratories, Canada) (sensibilité 100%, spécificité 99.7%)

o HIV 1/2 STAT PAK (Chembio Diagnostic Systems Inc, USA) (sensibilité 99.5%, spécificité 100%)

o Uni-Gold HIV (Trinity Biotech Manufacturing Ltd. Ireland) (sensibilité 99.8%, spécificité 99.9%).

Sélection des tests pour la caracté-

sation des échantillons

Conformément aux recommandations de l'OMS (1), deux tests, le test immunoenzymatique (EIA) et le test de diagnostic rapide (TDR) ont été sélectionnés pour caractériser les échantillons cliniques pour la présence du VIH : il s'agit de GenScreen Ultra HIV Ag-Ab enzyme immunoassay (Bio-rad, France) (sensibilité 100%, spécificité 99.2%); et de First Response HIV 1-2-0 Card Test version 2.0 (Premier Medical Corporation Private Limited, India) (sensibilité 100%, spécificité 100%).

Le test GenScreen Ultra HIV Ag-Ab EIA a été sélectionné car il était déjà utilisé au Tchad, et le test First Response HIV 1-2-0 Card a été sélectionné car il n'a pas été inclus dans l'étude en tant que test candidat pour l'algorithme.

Approvisionnement en réactifs et consommables

Une liste détaillée de 40 fournitures nécessaires à l'étude a été préparée. Les kits de diagnostic du VIH, d'autres réactifs et consommables ont été achetés par l'intermédiaire de l'OMS. Les défis rencontrés comprenaient : les frais d'expédition élevés pour un produit (les frais d'expédition étaient aussi élevés que le coût d'un produit) ; et le retard d'expédition du produit dû à l'indisponibilité d'un deuxième lot pour l'un des produits, le produit n'ayant pas été confectionné à la commande par le fournisseur. Un dédouanement en douceur a été obtenu grâce à l'utilisation de l'adresse du représentant de l'OMS comme adresse du destinataire et au suivi très rapproché du ministère de la Santé publique et de la Solidarité nationale.

Ressources humaines

L'OMS et GSSHealth ont assuré une assistance technique pour la conception et la mise en œuvre de l'étude. Six techniciens de laboratoire et un superviseur de laboratoire ont été sélectionnés sur base de leur expérience en matière de diagnostic sérologique du VIH, recrutés et formés pour réaliser l'étude. L'étude a été mise en œuvre par le ministère de la Santé et de la solidarité nation-

ale via PSL/IST et CNLS.



Photos 1 : Formation de six techniciens et d'un superviseur de laboratoire.

Sélection des sites

Deux hôpitaux au Tchad, soit le CHU-Bon Samaritain et l'Hôpital Notre-Dame des Apôtres ont été sélectionnés pour la collecte de spécimens, un site alternatif, en cas de besoins, a également été identifié à savoir l'Hôpital Mère Enfant. Le laboratoire central (Laboratoire de virologie de l'Hôpital Général de Référence Nationale) a été retenu comme site de caractérisation des échantillons et /vérification d'algorithmes. Afin de simplifier au maximum l'organisation de l'étude de vérification, les tests de vérification des algorithmes ont été centralisés et également réalisés au laboratoire central. Au cours du processus de sélection des sites de l'étude, certains aspects (le volume de patients, la disponibilité des ressources humaines, la capacité de

séparation du plasma, les capacités de stockage des échantillons et de transport dans la chaîne du froid, et les pratiques d'assurance qualité, l'équipement, l'espace physique adéquat, la capacité de stockage et les pratiques d'AQ ont été pris en compte.

• Etapes de mise en œuvre de l'étude

Les étapes de mise en œuvre de l'étude comprenaient la collecte, le traitement et la caractérisation des échantillons, la vérification de l'algorithme et l'analyse des données. L'organigramme de l'étude est présenté à la Figure 2.

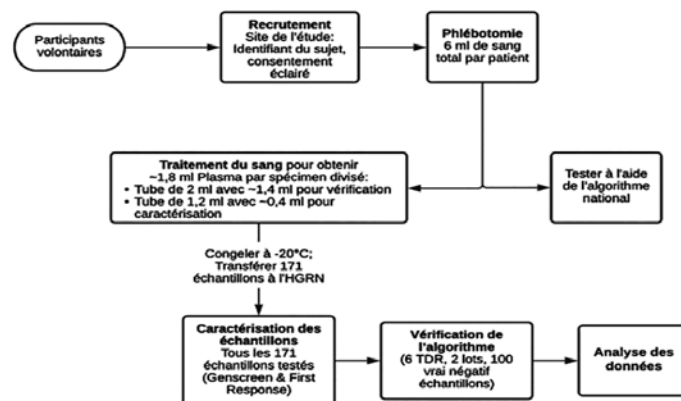


Figure 2. Étude de vérification de l'algorithme de dépistage du VIH au Tchad : Diagramme de l'étude.

Prélèvement et caractérisation des échantillons, vérification de l'algorithme

Sur une période de 5 jours, 171 échantillons de sang total veineux (tube EDTA de 6 ml) ont été collectés chez des patients ayant visité le CHU-Bon Samaritain (71 prélèvements) et l'Hôpital Notre-Dame des Apôtres (100 prélèvements) qui ont donné leur consentement éclairé. Les critères d'inclusion des patients dans l'étude étaient : 1) 18 ans d'âge et plus ; 2) Patient fréquentant la clinique ; 3) Femmes enceintes ; 4) Toutes les origines ethniques sont éligibles. Les patients de moins de

18 ans d'âge ou de statut VIH positif connu ou sous traitement antirétroviral, n'étaient pas éligibles à l'étude. Aucune information sociodémographique des patients n'a été collectée.

Ces échantillons ont été préparés et traités sur place en suivant les SOPs pour obtenir des aliquotes de plasma. Le dépistage du VIH des patients (participants à l'étude) à l'aide de l'algorithme actuel de dépistage du VIH au Tchad a été également réalisé sur une petite partie d'aliquote pour rendre les résultats aux patients. Les échantillons de plasma destinés à l'étude ont ensuite

été transférés au Laboratoire de virologie de l'Hôpital Général de Référence National (HGRN) où ils ont été caractérisés pour s'assurer que seuls de vrais échantillons négatifs seraient utilisés pour l'étude de vérification de l'algorithme.

Un nombre de 170 échantillons ont été caractérisés à l'aide de Genscreen Ultra HIV Ag-Ab enzyme immunoassay (Bio-rad, France) (EIA) et First Response HIV 1-2-0 Card Test version 2.0 (Premier Medical Corporation Private Limited, India) (RDT).



Sur 154 échantillons vrais négatifs, 100 échantillons ont été sélectionnés au hasard pour la phase de vérification de l’algorithme. Les échantillons ont été testés par six opérateurs sur deux lots de chacun des six tests. Chaque opérateur a testé 100 échantillons en double sur deux lots d’un seul test pour un total de 400 tests par produit/opérateur. Chaque résultat de test a été lu par un opérateur qui a effectué le test et en aveugle par un deuxième lecteur et les lectures discordantes ont été vérifiées

par un lecteur de départage et le résultat de départage a été enregistré comme résultat final.



Photo 2 : Séance de vérification de l’algorithme et supervision des activités par le MSPNS et OMS.

Résultats

L’analyse des résultats de caractérisation a montré que sur 171 échantillons, 154 (90 %) étaient négatifs lorsqu’ils étaient testés par les deux

tests ; 14 (8 %) étaient réactifs aux deux tests, et 3 (2 %) étaient discordants (réactif sur GenScreen Ultra HIV Ag-Ab mais non réactif sur First Response HIV 1-2-0 Card Test). Variabilité inter-lecteurs pour

First Response HIV 1-2-0 Card Test était de 2% (4 échantillons). Les résultats de la vérification sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Résultats de l’étude de vérification de l’algorithme.

No.	Nom du produit	Manufacturier	Fausse positivité (Nombre (%))	Variabilité inter-lecteurs (%)	Taux de non-valide (%)
1	Genie Fast HIV 1/2	Bio-Rad	0 (0)	0	0
2	INSTI HIV-1/HIV-2 Antibody Test	BioLytical Laboratories, Inc.	0 (0)	0	0
3	Bioline HIV-1/2 3.0	Abbott Diagnostics Korea Inc.	0 (0)	0	0
4	Uni-Gold HIV	Trinity Biotech Manufacturing Ltd.	0 (0)	0	0
5	HIV 1/2 STAT-PAK	Chembio Diagnostic Systems Inc.	0 (0)	0	0
6	Determine HIV-1/2	Abbott Diagnostics Medical Co. Ltd.	4 (1)	0	0

Commentaires des utilisateurs

À la fin de l’étape de vérification de l’algorithme, les opérateurs de test ont été invités à répondre à un

sondage pour donner leur avis sur les instructions d’utilisation, l’emballage et l’étiquetage, la procédure, l’interprétation des résultats et la convivialité globale dans le contexte local. Chaque opérateur a fourni des

commentaires sur ce test qu’il a utilisé au cours de l’étude. Les résultats globaux sont présentés sur la Figure 3 et les réponses détaillées sont présentées sur la Figure 4.

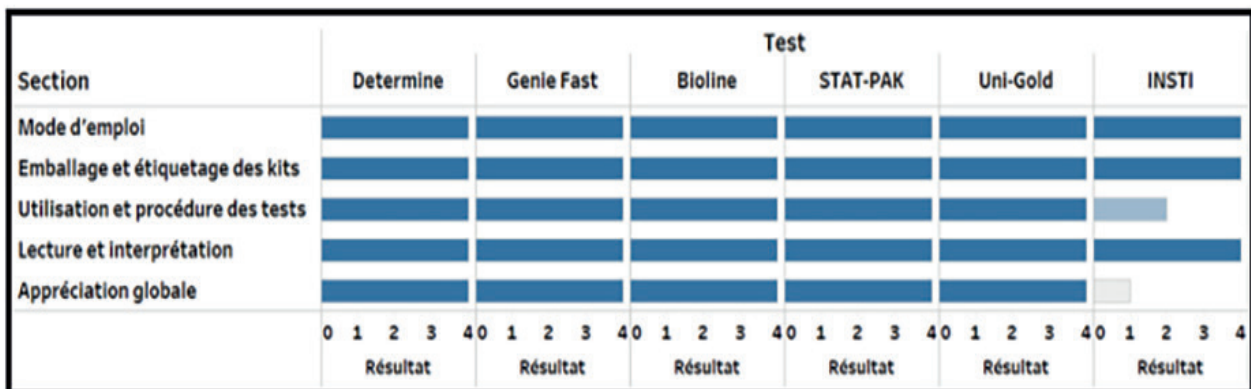


Figure 3. Commentaires cumulés des opérateurs concernant l’utilisabilité des tests candidats de l’algorithme de dépistage du VIH dans le contexte local.

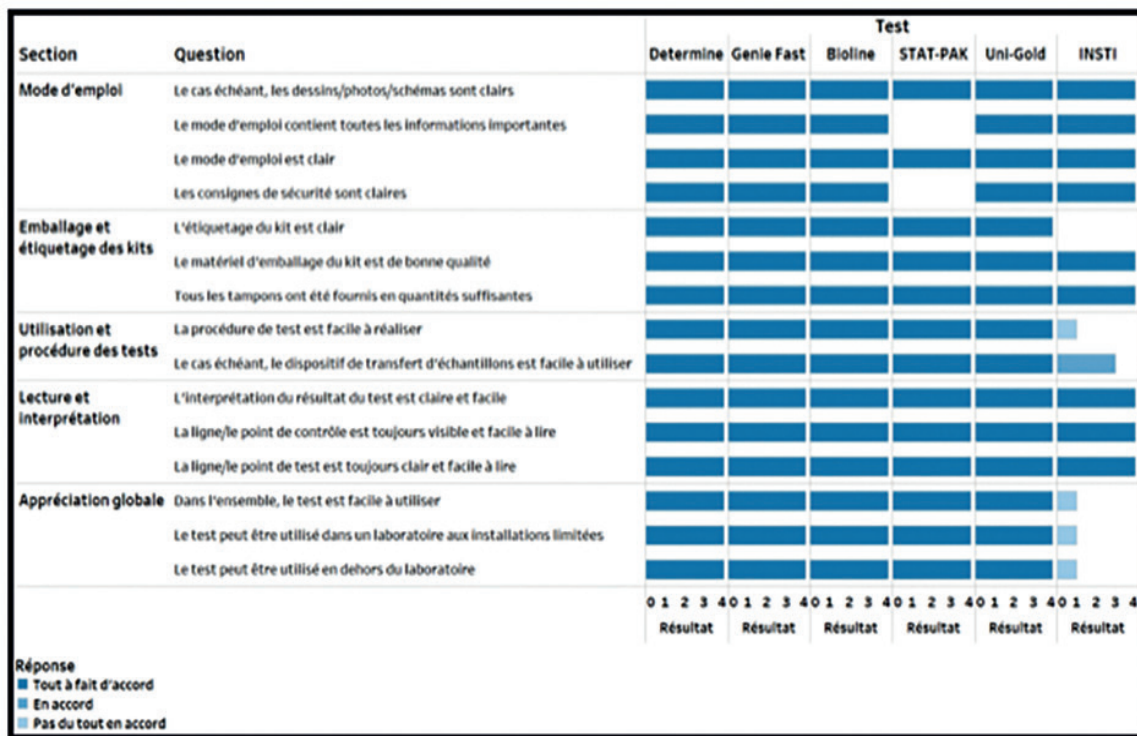


Figure 4. Présentation détaillée des commentaires des opérateurs sur les instructions d'utilisation, l'emballage et l'étiquetage, la procédure, l'interprétation des résultats et la facilité d'utilisation globale dans le contexte local.

Discussion des résultats

Lors de la phase de caractérisation, chaque échantillon a été testé en parallèle avec un TDR (1 test) et immuno-essai (1 test). Au cours de la caractérisation des échantillons comme pour la phase de vérification de l'algorithme, chaque résultat de test a été lu par un opérateur qui a effectué le test et en aveugle par un deuxième lecteur et les lectures discordantes ont été vérifiées par un lecteur de départage et le résultat de ce dernier a été enregistré comme résultat final.

Comme le montre le tableau 1, Les quatre tests (deux tests sur chacun des deux lots) d'un échantillon avec Determine HIV-1/2 (candidat T1) ont été lus comme réactifs par deux opérateurs. Des résultats du même échantillons avec cinq autres tests candidats ont été non réactifs ; c'est-à-dire qu'aucune réactivité croisée commune n'a été détectée entre Determine HIV-1/2

et d'autres tests candidats.

Sur la base des résultats de l'étude, les tests Genie Fast HIV 1/2 et Determine HIV-1/2 peuvent être considérés dans l'algorithme en tant que T1. Quatre autres tests peuvent être considérés comme T2 et T3.

Les opérateurs ont fourni des commentaires favorables sur les tests Genie Fast HIV 1/2, Détermine HIV-1/2, Bioline HIV 1/2 3.0, HIV 1/2 STAT PAK et Uni-Gold HIV (Figures 3 et 4). Il a été noté que le test d'anticorps Insti HIV-1/HIV-2 est difficile à réaliser et que son utilisation est limitée pour les laboratoires dotés d'une infrastructure inadéquate ou dans des environnements autres que les laboratoires.

Lors de la sélection des tests à inclure dans l'algorithme national, un certain nombre de caractéristiques des produits ont été prises en compte pour la robustesse de

la stratégie de dépistage.: (1) des caractéristiques de performance telles que la sensibilité de $\geq 99\%$ et la spécificité minimum de $\geq 98\%$. La disponibilité des tests avec la sensibilité et la spécificité plus élevée aux positions T2 et T3 doit également être prise en compte. Il est recommandé de sélectionner 2 produits pour le T1 (un test principal et un de secours en cas de rupture d'approvisionnement ou d'autres situations imprévisibles). Ces tests sont interchangeables lorsqu'ils sont utilisés en tant que T1, mais ils ne peuvent pas être utilisés en tant que T2 ou T3. Trois produits dont l'un qui est considéré comme test de secours peuvent être également sélectionnés comme T2 et T3, et peuvent être interchangeables en tant que T2 et T3, mais ils ne peuvent pas être utilisés comme T1.



Des caractéristiques opérationnelles telles que la température de stockage et la durée de conservation des tests sont aussi importantes, car les tests avec une durée de conservation plus courte ou des exigences plus strictes en matière de température de stockage peuvent être moins adaptés. Le stockage des tests en dehors des conditions recommandées accélère leur détérioration. La température de stockage doit être strictement surveillée, en particulier pour ceux à utiliser en positions 2 et 3, car ces tests sont moins susceptibles d'être utilisés et seront donc stockés pendant des périodes prolongées.

Une autre considération importante est la fenêtre de lecture du test et le nombre d'étapes ou la complexité du test. Par exemple, l'expérience du Tchad a démontré que les six étapes nécessaires pour effectuer le test d'anticorps Insti HIV-1/HIV-2 n'ont pas été favorisées par l'opérateur du test, malgré la fenêtre de lecture courte, de 1 à 5 minutes. Toutefois, des fenêtres de lecture d'essai

plus courtes peuvent être plus appropriées pour les installations à volume élevé de patients.

En outre, la disponibilité des accessoires requis pour le kit (lancette, tube ou boucle capillaire, lingettes alcoolisées) dans le kit peut considérablement faciliter le processus d'approvisionnement et garantir que toutes les fournitures nécessaires sont disponibles pendant le test.

Sur base des résultats de cette étude, des caractéristiques de performance du test (sensibilité, spécificité, détection de sous-type), des caractéristiques opérationnelles

(conditions de stockage et durée de conservation), des coûts et des commentaires des utilisateurs, les autorités nationales tchadiennes ont sélectionné lors de l'atelier du 13 juillet, organisé au PSL/IST, les tests candidats suivants pour l'algorithme national de dépistage de l'infection à VIH :

- A1 : Déterminer le VIH-1/2 et le Genie Fast VIH-1/2 (test de secours)
- A2 : Biorline HIV-1/2 3.0 et HIV-1/2 Stat-Pak
- A3 : HIV-1/2 Stat-Pak et Uni-Gold HIV (test de secours)



Photo 3 : Séance de sélection des tests et validation de l'algorithme de dépistage du VIH au Tchad

Conclusion et perspectives

Une étude de vérification de l'algorithme de dépistage du VIH a été menée avec succès au Tchad et a abouti à la sélection de tests de diagnostic rapide du VIH à inclure dans l'algorithme national de dépistage du VIH. L'achat de tests VIH candidats était particulièrement difficile, car il nécessitait un suivi et une coordination étroits à plusieurs niveaux, de la sélection du test via

le catalogue de l'OMS à la communication avec les fabricants de diagnostics pour négocier le contenu de l'expédition, les délais et les coûts, à l'organisation d'une réception du produit au Tchad. L'acquisition des intrants a également été impactée par différents problèmes logistiques liés à la situation actuelle de la pandémie du COVID-19.

Une fois les réactifs et les consom-

mables disponibles, l'étude a été relativement facile à mettre en œuvre en raison de l'adhésion des autorités nationales et des efforts du représentant de l'OMS dans le pays. Le temps approximatif requis pour l'achèvement des différentes composantes de l'étude est indiqué sur la Figure 5.

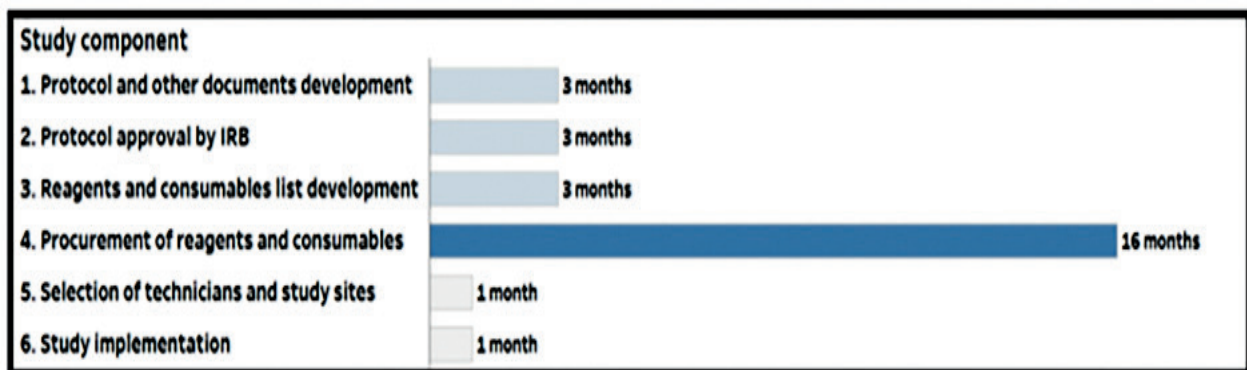


Figure 5. Temps requis pour l'achèvement des étapes de l'étude.



Sur la base des résultats de l'étude et compte tenu du contexte local, il est recommandé de :

- Mettre en œuvre l'approvisionnement échelonné des tests de diagnostic
- Maintenir les conditions de stockage des tests recommandées par le fabricant
- Implémenter l'algorithme pro-

gressivement.

Au cours de l'implantation d'un nouvel algorithme il est essentiel de continuer à surveiller de près les performances de l'algorithme et d'enquêter sur chaque cas d'erreur de diagnostic (faux positif ou faux négatif), ainsi que sur tout problème de qualité. La mise en place d'un programme d'évalua-

tion externe de la qualité est fortement suggérée pour assurer la bonne utilisation de l'algorithme de dépistage et de s'assurer que les sites de tests offrent des résultats justes et fiables. Tout problème de qualité lié aux tests doit être soigneusement documenté et le fabricant du test doit être informé dans le contexte de la veille post-commercialisation (8).

Remerciements

- MSPSN pour la coordination et la mise en œuvre
- Le Fonds Mondial pour le financement
- OMS pour son appui technique et financier

- GSSHealth pour son expertise technique
- Les sites de l'étude pour le recrutement des participants et facilitation de l'étude
- Les phlébotomistes et les tech-

niciens de laboratoire pour la collecte des échantillons et analyses de laboratoire

- Tous les PTF

Références

1. L'OMS. *Lignes directrices unifiées sur les services de dépistage du VIH*, 2019. <https://www.who.int/fr/publications-detail/978-92-4-155058-1>

2. WHO *Guidance for procurement of in vitro diagnostics and related laboratory items and equipment*. 2017 <https://www.who.int/publications/i/item/9789241512558>

3. Adawaye C, Fokam J, Kamangu E, Alio HM, Chahad AM, Susin F, Moussa AM, Bertin TH, Tidjani A, Vaira D, Moutschen M. *Virological response, HIV-1 drug resistance mutations and genetic diversity among patients on first-line antiretroviral therapy in N'Djamena,*

Chad: findings from a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2017 Nov 10;10(1):589. doi: 10.1186/s13104-017-2893-1. PMID: 29126456; PMCID: PMC5681824

4. Kosack CS, Shanks L, Beelaert G, Benson T, Savane A, Ng'ang'a A, Bitu A, Zahinda J-PBN, Franssen K, Page A-L. 2017. *Designing HIV testing algorithms based on 2015 WHO guidelines using data from six sites in sub-Saharan Africa*. *J Clin Microbiol* 55:3006-3015. <https://doi.org/10.1128/JCM.00962-17>

5. <https://extranet.who.int/pqweb/vitro-diagnostics/vitro-diagnostics-lists>

6. https://www.theglobalfund.org/media/5878/psm_product-shiv-who_list_en.pdf

7. WHO public reports for in vitro diagnostics <https://extranet.who.int/pqweb/vitro-diagnostics/pre-qualification-reports/whopr>

8. *Signaler les problèmes de sécurité, de qualité et de performance des dispositifs médicaux, y compris les diagnostics in vitro*. <https://www.who.int/health-topics/substandard-and-falsified-medical-products/safety-info-medical-devices-in-vitro-diagnostics>