

GUIDE DE L'ACTIVISTE LE TEST LAM

UN OUTIL VITAL POUR LE DIAGNOSTIC TB CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH/SIDA



Février 2020

écrit par Adam Almeida, mis à jour par David Branigan

Relecture par Erica Lessem, Lindsay McKenna, Khairunisa Suleiman, Timur Abdullaev, Lynette Mabote, Bruce Tushabe, Albert Makone, Dorothy Namutamba, et Luckyboy Mkhondwane.

Traduction par Khaoula Hajarabi.

L'IMPORTANCE DU DIAGNOSTIC TB

La tuberculose (TB) est la première cause de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH/Sida, puisqu'elle est à l'origine d'un tiers des décès dus au sida.¹ Pourtant, contrairement au VIH, la TB est guérissable : chacun de ces 250 000 décès annuels est évitable.² Toutes les personnes vivant avec le VIH devraient accéder à un dépistage de la TB, pourtant de nombreux pays ne signalent pas de dépistage de la TB dans cette population vulnérable.^{3,4}

Il est essentiel de plaider en faveur d'un meilleur diagnostic de la TB pour mettre fin aux souffrances et aux décès inutiles des personnes vivant avec le VIH/sida. En 2018, 860 000 personnes vivant avec le VIH sont tombées malades de la TB.⁵ Les personnes vivant avec le VIH courent un risque accru de développer la TB et d'en mourir, en particulier lorsqu'elles sont dans un stade avancé de la maladie liée au VIH ou sida (voir encadré).⁶

La plupart des cas de TB chez les personnes vivant avec le VIH sont diagnostiqués très tardivement, voire pas du tout. Un examen systématique des données de pays d'Afrique subsaharienne a montré qu'avant 2014, environ la moitié (45,8 %) des personnes vivant avec le VIH qui sont mortes de la TB n'ont pas été diagnostiquées au moment de leur décès.⁷ Souvent, les personnes vivant avec le VIH ne reçoivent pas le traitement contre la TB dont elles ont besoin. Cela est dû en partie au fait que le diagnostic de la TB chez les personnes vivant avec le VIH, en particulier celles atteintes du sida qui sont les plus exposées au risque de mourir de la TB, a été difficile en l'absence de tests de diagnostic rapides, sensibles et ne reposant pas sur des expectorations (crachats).

QU'EST-CE QUE LE STADE AVANCÉ DE LA MALADIE LIÉE AU VIH?

Le stade avancé de la maladie liée au VIH, également connu sous le nom de sida, est défini comme un nombre de cellules CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ ou un événement clinique de stade 3 ou 4 (par exemple, malnutrition inexplicée, infections bactériennes récurrentes, etc.) lors de la présentation pour les soins aux adultes, adolescentEs et enfants de plus de cinq ans. Tous les enfants de moins de cinq ans doivent être considéréEs comme atteints du sida à la présentation, indépendamment de la numération des cellules CD4 ou d'un événement clinique.⁸

POURQUOI AVONS-NOUS BESOIN DE NOUVEAUX TESTS DIAGNOSTIQUES POUR LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH/SIDA ?

La plupart des tests de TB reposent sur les expectorations (mucus expulsé des poumons). Les tests basés sur les crachats ne fonctionnent pas bien chez les personnes vivant avec le VIH/sida pour trois raisons. Premièrement, les personnes vivant avec le VIH/SIDA sont plus susceptibles que les personnes séronégatives de développer la TB en dehors des poumons, ou TB extrapulmonaire (40-80% contre

10-20%).⁹ La plupart des adultes (87,9%) atteints du SIDA et décédés de complications de la TB avaient la TB disséminée (TB dans tout le corps, plutôt que dans les poumons).¹⁰

Deuxièmement, l'acte physique consistant à cracher des expectorations pour le test peut être difficile et désagréable pour une personne très malade. Enfin, les personnes vivant avec le VIH/sida ont également tendance à avoir moins de bactéries de TB dans leur corps, même lorsqu'elles sont malades. Il est donc plus difficile de détecter le bacille de la TB avec des tests basés sur les crachats.

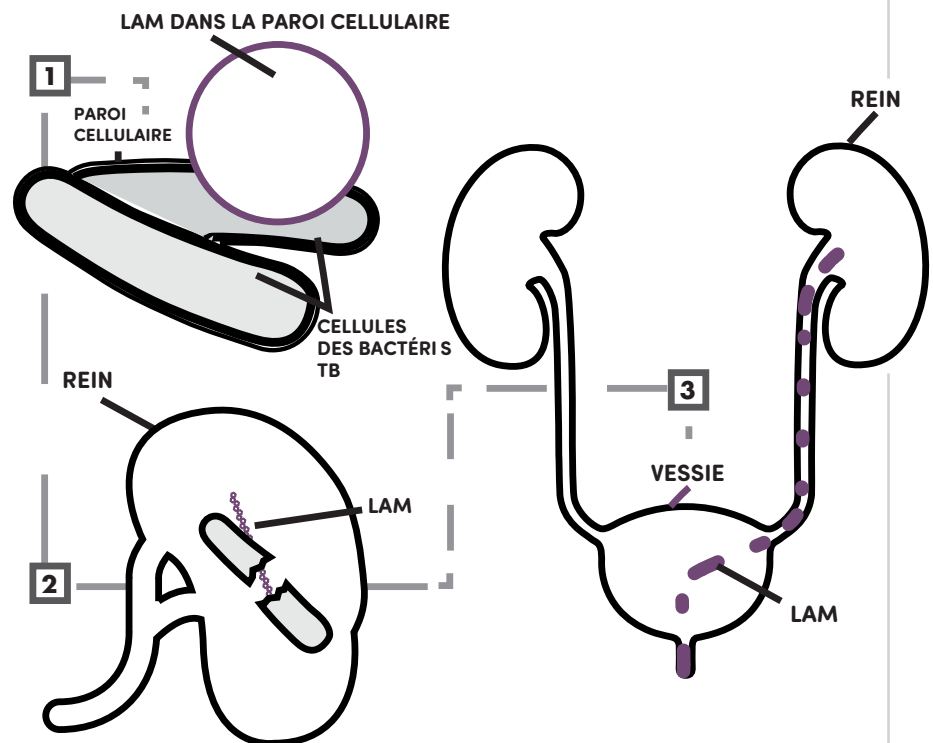
Les tests moléculaires rapides comme Xpert MTB/RIF Ultra ou Truenat MTB Plus devraient être les tests de détection de la tuberculose privilégiés pour tous et toutes. Ces tests peuvent mieux détecter la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH - y compris la TB extrapulmonaire - que la microscopie de frottis, qui n'est plus recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme premier test de dépistage de la TB.¹¹ Les tests moléculaires rapides sont des outils importants pour diagnostiquer la TB chez les personnes vivant avec le VIH/sida, mais ils reposent toujours sur des expectorations ou d'autres échantillons du corps qui sont difficiles à obtenir. Les tests Xpert et Truenat ne sont pas aussi simples, rapides ou peu coûteux que le test LAM. L'utilisation conjointe de ces tests permet d'augmenter le nombre de diagnostics de TB réussis chez les personnes vivant avec le VIH/sida, de commencer le traitement à un stade précoce et de sauver davantage de vies.¹²

LE TEST LAM

Le test LAM est le seul test disponible qui peut rapidement et facilement diagnostiquer la TB active chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA.¹³ Le test LAM est simple : il ressemble à un test de grossesse typique à base d'urine. Abbott (anciennement Alere) est actuellement la seule société qui produit commercialement le test LAM, et elle commercialise ce test sous le nom de Determine TB LAM Ag.^{14,15} En 2019, l'OMS a recommandé que le test LAM soit utilisé pour détecter la TB chez toutes les personnes vivant avec le VIH (1) qui présentent des signes et symptômes de la TB, (2) qui sont gravement malades, ou (3) qui ont le SIDA, avec moins de 200 cellules CD4/mm³ pour les patientEs hospitaliséEs et moins de 100 cellules CD4/mm³ pour les patientEs externes.¹⁶

QU'EST-CE QUE LE LAM?

LAM signifie lipoarabinomannane. Le LAM est un composant de la paroi cellulaire externe de la bactérie de la tuberculose. Le LAM est un antigène, ce qui signifie qu'elle provoque une réponse immunitaire lorsqu'elle pénètre dans le corps humain. Le LAM se débarrasse des cellules de la bactérie de la TB dans le corps. De nombreuses personnes vivant avec le VIH/SIDA ont une TB disséminée dans tout le corps, y compris dans leurs reins (TB rénale).¹⁷ Lorsque les bactéries de la TB dans les reins se débarrassent de la LAM, le rein élimine la LAM dans l'urine, ce qui permet au test de détection de la TB via l'urine.



AVANTAGES DES TESTS URINAIRES LAM

- **Sauve des vies!**— Le test LAM est le seul test TB pour lequel il a été démontré qu'il sauvait des vies.¹⁸ Un essai clinique randomisé portant sur 2 000 personnes hospitalisées vivant avec le VIH en Afrique du Sud, en Tanzanie, en Zambie et au Zimbabwe a montré que l'utilisation de test LAM était associée à une réduction de 4 % du nombre de personnes qui sont mortes au cours des huit premières semaines, quelle qu'en soit la cause ; le test LAM a réduit le risque de décès de 17 %. Le test LAM a permis d'identifier les personnes TB plus tôt, ce qui leur a permis de recevoir un traitement antituberculeux plus tôt. Un autre essai comparatif randomisé portant sur plus de 2 500 personnes hospitalisées vivant avec le VIH au Malawi et en Afrique du Sud a révélé que le dépistage de la tuberculose à l'aide des méthodes LAM et Xpert MTB/RIF réduisait les décès chez les personnes atteintes du sida et améliorait le taux global de diagnostic de la TB chez les personnes vivant avec le VIH.¹⁹
- **Destiné aux personnes les plus vulnérables**—le test LAM fonctionne mieux chez les personnes les plus malades du VIH, ce qui signifie qu'il cible les personnes les plus susceptibles de mourir de la tuberculose. Auparavant, les personnes vivant avec le VIH/sida ne disposaient pas d'autres bonnes options de diagnostic.
- **Abordable**—le test LAM ne coûte que 3,50 USD par test. Contrairement aux autres tests de dépistage de la tuberculose, le test LAM ne nécessite pas de réactifs ou d'équipement spéciaux (autres que des gobelets et des pipettes pour l'urine).
- **Non-invasif**—parce que le test utilise l'urine, il ne nécessite aucune des procédures inconfortables que d'autres tests de TB font souvent (comme l'induction d'expectorations ou subir une biopsie).
- **Simple**—le test LAM est peu sophistiqué et nécessite peu de formation pour être utilisé. Il ne dépend pas de l'électricité ni d'aucun équipement. En tant que tel, il s'agit du seul test de dépistage de la TB au point de service. Il ne nécessite aucune préparation d'échantillon.
- **Rapide**— le test LAM fournit des résultats en seulement 25 minutes, ce qui en fait le test de dépistage de la TB le plus rapide.

LIMITES DES TESTS URINAIRES LAM

- **Faible sensibilité** —le test LAM peut rater une TB présente, donc un test négatif doit toujours être suivi par d'autres tests de diagnostic de la TB. Lorsque le test LAM est utilisé en combinaison avec d'autres tests chez les personnes vivant avec le VIH/sida, un plus grand nombre de personnes atteintes de TB est détecté. Une étude de personnes hospitalisées vivant avec le VIH en Afrique du Sud a montré que la combinaison de Xpert MTB/RIF sur les expectorations plus le test LAM sur l'urine produisait un rendement diagnostique de 52,5%, contre 26,6% pour Xpert MTB/RIF seul, 38,1% pour le test urinaire LAM seul et 19,4% pour la microscopie de frottis d'expectorations seule.²⁰ Le test LAM et les tests moléculaires rapides tels que Xpert MTB/RIF Ultra ou Truenat MTB Plus devraient être utilisés ensemble pour optimiser le diagnostic de la TB chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA.²¹
- **Ne fournit pas d'informations sur la sensibilité aux médicaments** —le test LAM ne permet pas de déterminer si une souche de TB est pharmacorésistante, et ne peut donc pas détecter la tuberculose multirésistante (TB MR) ni orienter le schéma de traitement le plus approprié.
- **Population limitée**—Il n'est recommandé que pour les personnes vivant avec le VIH (1) qui présentent des signes et symptômes de tuberculose, (2) qui sont gravement malades, ou (3) qui ont le sida avec moins de 200 cellules CD4/mm³ pour les patientEs hospitaliséEs, et moins de 100 cellules CD4/mm³ pour les patientEs ambulatoires.²²
- **Différenciation**—Le test LAM ne peut pas faire la distinction entre Mycobacterium tuberculosis, qui provoque la tuberculose, et d'autres types de mycobactéries (qui pourraient être inoffensives ou nécessiter un traitement différent).
- **Non recommandée pour le suivi du traitement** —après le diagnostic initial, le test LAM n'est pas utilisé pour vérifier si le traitement antituberculeux est efficace.

DISPONIBILITÉ

Toute personne a le droit à la santé et le droit de bénéficier du progrès scientifique. Le test Determine TB LAM Ag commercialisé par Abbott est disponible dans le commerce depuis 2013 et recommandé par l'OMS depuis 2015, mais l'utilisation de ce test est restée limitée. Cinq ans après que l'OMS ait recommandé le test LAM, moins de 10 pays ont traduit leur politique en pratique en déployant l'utilisation de ce test dans leurs programmes nationaux.^{23,24} Les personnes vivant avec le VIH/SIDA ont le droit d'accéder à ce test qui peut leur sauver la vie. Le fait que le test LAM ne soit toujours pas disponible est une violation de leurs droits et une occasion manquée de sauver des vies.



TESTS LAM DE NOUVELLE GÉNÉRATION

La présence du LAM dans l'urine s'est avérée être un biomarqueur d'une importance vitale pour la détection de la TB. Plusieurs tests urinaires LAM de nouvelle génération sont actuellement en cours de développement et devraient offrir une meilleure sensibilité pour la détection de la TB.²⁵

L'un de ces tests est le SILVAMP TB LAM, fabriqué par Fujifilm. Selon une évaluation préliminaire, le SILVAMP TB LAM a démontré une sensibilité accrue de 30 % par rapport au test Determine TB LAM Ag d'Abbott.²⁶ L'OMS prévoit de réexaminer le SILVAMP TB LAM à la fin de 2020, et le test devrait être disponible sur le marché au début de 2021.²⁷ Ce nouveau test LAM est construit avec des matériaux plus coûteux et, par conséquent, il est susceptible d'entrer sur le marché à un prix supérieur à celui du Determine TB LAM Ag d'Abbott, qui est de 3,50 USD par test. Le test SILVAMP TB LAM est également un peu moins simple ; il nécessite une période d'incubation de 40 minutes et une étape intermédiaire pour produire un résultat.

Bien qu'il puisse être tentant d'attendre que Fujifilm et d'autres sociétés fournissent des tests LAM plus sensibles, il est impératif que nous agissions maintenant, de toute urgence et avec le test LAM actuellement disponible pour améliorer les taux de diagnostic de la tuberculose et pour prévenir les souffrances et les décès inutiles chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA.

PASSER À L'ACTION

Aucun test de diagnostic de la tuberculose n'est parfait, y compris le test LAM, mais c'est un outil important pour éviter que les personnes vivant avec le VIH/sida ne meurent de la tuberculose, avec très peu d'inconvénients. Assurez-vous que le test LAM est disponible là où vous vivez ! Si ce n'est pas le cas, vous pouvez demander le test LAM en :

- Travaillant avec votre gouvernement pour intégrer le test LAM dans les demandes du Fonds mondial et des Plans opérationnels nationaux de PEPFAR;
- Exigeant de vos programmes nationaux de lutte contre le sida et la TB d'introduire et d'étendre le programme de tests LAM, demandez-leur :
 - » de mettre à jour leurs directives nationales sur la tuberculose et le VIH et leurs algorithmes de diagnostic pour y inclure des tests de LAM conformes aux recommandations de l'OMS;
 - » d'acheter des tests LAM (le Fonds mondial et le PEPFAR soutiennent tous deux cette initiative);

- » de sensibiliser et de former les professionnelLEs de la santé à l'utilisation du test LAM; et
- » d'étendre et d'intensifier la mise en œuvre de ce test qui peut sauver des vies.
- Explorant si l'enregistrement auprès de votre autorité réglementaire nationale est nécessaire pour utiliser le test LAM. Si c'est le cas, encouragez Abbott à enregistrer le test LAM dans votre pays ou demandez à votre autorité réglementaire nationale de renoncer à l'obligation d'enregistrement;
- Générant une demande de tests LAM de la part des communautés touchées par la TB et le VIH en les sensibilisant à la nécessité d'un meilleur diagnostic de la tuberculose et aux tests LAM;
- Encourageant les bailleurs de fonds à aider les pays à mettre en place ce test dans les zones à forte prévalence de TB/VIH par le biais de projets spéciaux ou d'achats centralisés.

Pour en savoir plus sur le statut du test LAM dans votre pays et sur ce que vous pouvez faire, contactez les TAG Responsable du projet TB, David Branigan (david.branigan@treatmentactiongroup.org).

OVERCOMING RESISTANCE TO IMPLEMENTING THE LAM TEST

Au niveau mondial, les pays ont manqué de volonté politique pour mettre en œuvre les tests LAM, ce qui a entraîné un faible taux d'utilisation de ce test qui sauve des vies. Lorsque vous plaidez pour la mise en œuvre du test urinaire LAM dans votre pays et aux niveaux régional et mondial, vous pouvez rencontrer des résistances et entendre des idées fausses de la part des différentes parties prenantes. Voici quelques raisons potentielles que les parties prenantes peuvent donner pour ne pas vouloir introduire le test LAM là où vous vivez, et comment vous pouvez y répondre :

EXCUSE: Nous sommes en train d'étendre la stratégie Test & Treat pour le VIH, afin que les gens ne se présentent plus au système de santé avec le SIDA.

RÉPONSE: Même avec des stratégies proactives de Test & Treat, les gens se présenteront toujours au système de soins de santé avec le SIDA. Des études montrent que même dans les pays qui ont mis en place le programme Test & Treat il y a des années, de nombreuses personnes vivant avec le VIH sont encore présentes dans les établissements de soins avec un taux de cellules CD4 très faible. Une analyse portant sur dix pays a montré qu'un tiers des personnes vivant avec le VIH présentent encore un taux de cellules CD4 inférieur à 200 cellules/mm³;²⁸ en 2016 à Taiwan, 29 % des personnes vivant avec le VIH présentaient un taux de cellules CD4 inférieur à 200 cellules/mm³;²⁹ et en Corée du Sud, entre 2013 et 2015, 17 % présentaient un taux de cellules CD4 inférieur à 100 cellules/mm³.³⁰ Nous sommes malheureusement confrontés au fait qu'il reste encore des années avant que personne ne soit atteintE du SIDA. En attendant, des gens meurent, et nous devons utiliser tous les outils dont nous disposons pour mettre fin à ces décès.

EXCUSE: Nous diagnostiquons la TB chez les personnes vivant avec le VIH en utilisant d'autres tests.

RÉPONSE: Le test LAM diagnostique la tuberculose plus rapidement, de manière moins invasive et à moindre coût. Il a été démontré que le test LAM permet de traiter les personnes plus rapidement et de réduire la mortalité.³¹ Il a également été démontré que le test LAM améliore considérablement le rendement diagnostique lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres tests.³²

EXCUSE: Les preuves à l'appui de l'utilisation du test LAM ne sont pas assez solides.

RÉPONSE: Il y a suffisamment de preuves provenant de multiples études publiées dans une série de pays pour soutenir l'utilisation de ce test, et c'est le seul test de TB dont il a été démontré qu'il réduit la mortalité et accélère l'initiation du traitement de la TB.^{33,34,35,36} L'ensemble des preuves sur le test LAM a conduit l'OMS à recommander fortement l'utilisation de ce test en 2019,³⁷ et la base de preuves soutenant cette recommandation continue de s'accroître.³

EXCUSE: Nous n'avons pas de financement pour le test LAM.

RÉPONSE: Le test est très peu coûteux (3,50 USD par test), et il n'y a pas d'autres matériaux/ consommables/électricité nécessaires (autres que les pipettes et les gobelets pour la collecte d'urine). Une étude de modélisation a évalué l'impact budgétaire de la mise en œuvre du test LAM et a constaté que LAM est rentable même dans des contextes où les ressources sont limitées.³⁹ Le Fonds mondial et le PEPFAR couvriront l'achat de tests LAM et leur mise en œuvre dans les programmes de lutte contre la tuberculose et le VIH.⁴⁰ Les tests LAM peuvent être achetés en paquets de 100 (350 USD) directement auprès d'Abbott ou par le biais du Service mondial des médicaments du partenariat Stop TB.⁴¹ Il n'y a aucune raison pour que les programmes nationaux ne se procurent pas et n'utilisent pas les tests LAM en quantités plus importantes.

EXCUSE: Un nouveau test LAM plus sensible sera bientôt disponible, nous attendons donc de pouvoir l'utiliser.

RÉPONSE: Les personnes atteintes du VIH/sida meurent de la tuberculose ; nous ne pouvons pas nous permettre d'attendre. L'acquisition et la mise en œuvre immédiate du test LAM actuellement disponible permettra de sauver des vies. Le nouveau test LAM, le SILVAMP TB LAM de Fujifilm, devrait être plus sensible, mais en attendant, le test LAM actuellement disponible, le Determine TB LAM Ag d'Abbott, peut améliorer les taux de diagnostic de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH et de réduire le nombre de décès parmi les personnes vivant avec le sida.⁴² Il incombe aux programmes nationaux de se procurer et de mettre en œuvre immédiatement le test LAM.

EXCUSE: Nous ne savons pas comment introduire ce test.

RÉPONSE: Le test LAM est recommandé pour une utilisation en milieu hospitalier et ambulatoire. La mise à jour de la politique de l'OMS de 2019 sur l'utilisation du test LAM comprend un guide sur la manière d'intégrer le test LAM dans les algorithmes de test de la tuberculose existants pour les personnes vivant avec le VIH/sida. L'annexe 1 de la mise à jour de la politique, *le test LF-LAM (Lateral flow urine lipoarabinomannan assay) pour le diagnostic de la TB active chez les personnes vivant avec le VIH*, détaille les algorithmes de diagnostic pour les milieux hospitaliers et ambulatoires.⁴³ Une formation minimale est nécessaire pour le personnel hospitalier ou ambulatoire pour mettre en œuvre ces algorithmes.

~~**EXCUSE:** Ce test ne fonctionne que dans une population de niche, il n'est donc pas une priorité élevée.~~

RÉPONSE: Il s'agit de la population qui présente le plus grand risque de mourir de la tuberculose, c'est donc une priorité élevée. Le droit à la santé favorise l'accès aux meilleures normes de soins disponibles pour toutes les personnes, donc même si la population cible du test LAM est un petit sous-ensemble épidémiologique, il est toujours important de fournir à cette population l'accès aux meilleurs outils de diagnostic et de traitement disponibles.

EXCUSE: Nous ne savons pas qui va assurer la formation pour ce test.

RÉPONSE: Vous pouvez contacter le responsable du projet TB de TAG, David Branigan (david.branigan@treatmentactiongroup.org), qui facilitera la mise en contact avec les personnes ou les organisations qui peuvent fournir une assistance technique et une formation aux professionnelLES de la santé de votre pays.

EXCUSE: Nous attendons qu'un autre pays montre la voie.

RÉPONSE: Plusieurs pays ont déjà commencé à utiliser le test LAM dans leurs programmes nationaux, et d'autres devraient suivre ! Pendant que vous attendez que d'autres pays montrent la voie, les personnes vivant avec le VIH/sida souffriront et mourront inutilement de la tuberculose. Vous aurez du sang sur les mains.

RÉFÉRENCES

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) [Internet]. Fact Sheet – World AIDS Day 2019. Geneva: UNAIDS; 2019. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
3. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Geneva: World Health Organization; 2012. http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en/.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
5. Ibid.
6. Kwan CD, Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2011 Apr (cited 2020 Jan 22);24(2):351-76. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.00042-10>.
7. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* [Internet]. 2015 Sep 24 (cited 2020 Jan 22);29(15):1987-2002. Available from: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000802>.
8. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: Policy update (2019). Geneva: World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329479/9789241550604-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>.
9. Sterling T, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 May 15 (cited 2020 Jan 22);50(Suppl 3):S223-30. Available from: <https://doi.org/10.1086/651495>.
10. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis.
11. World Health Organization. Rapid Communication: Molecular assays as initial tests for the diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-eng.pdf>.
12. Lawn S, Kerkhoff A, Burton R, et al. Diagnostic accuracy, incremental yield and prognostic value of Determine TB-LAM for routine diagnostic testing for tuberculosis in HIV-infected patients requiring acute hospital admission in South Africa: a prospective cohort. *BMC Med* [Internet]. 2017 Mar 21 (cited 2020 Jan 22);15:67. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0822-8>.
13. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: Policy update (2019).
14. Abbott [Internet]. Alere Determine™ TB LAM Ag. (date unknown) (cited 2020 Jan 22). <http://www.alere.com/en/home/product-details/determine-tb-lam.html>.
15. Branigan D. The Tuberculosis Diagnostics Pipeline: New Tests, Same Barriers. New York: Treatment Action Group; 2019. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/12/pipeline_tb_diagnostics_2019_db_final.pdf.
16. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: Policy update (2019).
17. Lawn SD, Gupta-Wright A. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is indicative of disseminated TB with renal involvement in patients living with HIV and advanced immunodeficiency: evidence and implications. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2016 Mar (cited 2020 Jan 22);110(3):180-5. Available from: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trw008>.
18. Peter JG, Ziejenah LS, Chanda D, et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2016 Mar 19 (cited 2020 Jan 22);387(10024):1187-97. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01092-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01092-2).
19. Gupta-Wright A, Corbett EL, van Oosterhout JJ, et al. Rapid urine-based screening for tuberculosis in HIV-positive patients admitted to hospital in Africa (STAMP): a pragmatic, multicentre, parallel-group, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Jul 28 (cited 2020 Jan 23);392(10144):292-301. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31267-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31267-4).
20. Lawn S, Kerkhoff A, Burton R, et al. Diagnostic accuracy, incremental yield and prognostic value of Determine TB-LAM for routine diagnostic testing for tuberculosis in HIV-infected patients requiring acute hospital admission in South Africa: a prospective cohort.
21. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: Policy update (2019).
22. Ibid.
23. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
24. Singhroy D, MacLean E, Kohli M, et al. Adoption and uptake of the lateral flow urine LAM test in countries with high tuberculosis and HIV/AIDS burden: current landscape and barriers. *Gates Open Research*. Forthcoming 2020.
25. The Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) [Internet]. Point-Of-Care TB LAM Tests. (date unknown) (cited 2020 Jan 24). <https://www.finddx.org/tb/poc-tb-hiv/>.
26. Broger T, Sossen B, du Toit E, et al. Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2019 May 30 (cited 2020 Jan 22);19(8):852-61. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30001-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30001-5).
27. Branigan D. The Tuberculosis Diagnostics Pipeline: New Tests, Same Barriers.
28. Auld AF, Shiraishi RW, Oboho I, et al. Trends in prevalence of advanced HIV disease at antiretroviral therapy enrollment — 10 countries, 2004–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2017 Jun 2 (cited 2020 Jan 22);66(21):558-63. Available from: <http://doi.org/10.15585/mmwr.mm6621a3>.
29. Lin KY, Cheng CY, Li CW, et al. Trends and outcomes of late initiation of combination antiretroviral therapy driven by late presentation among HIV-positive Taiwanese patients in the era of treatment scale-up. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jun 30 (cited 2020 Jan 22);12(6):e0179870. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179870>.
30. Kim MJ, Chang H, Kim S, et al. Trend of CD4+ cell counts at diagnosis and initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART): Korea HIV/AIDS Cohort Study, 1992–2015. *Infect Chemother* [Internet]. 2017 Jun (cited 2020 Jan 22);49(2):101-8. Available from: <https://doi.org/10.3947/ic.2017.49.2.101>.
31. Peter JG, Ziejenah LS, Chanda D, et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial.

32. Lawn S, Kerkhoff A, Burton R, et al. Diagnostic accuracy, incremental yield and prognostic value of Determine TB-LAM for routine diagnostic testing for tuberculosis in HIV-infected patients requiring acute hospital admission in South Africa: a prospective cohort.
33. Peter JG, Ziejenah LS, Chanda D, et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial.
34. Lawn S, Kerkhoff A, Burton R, et al. Diagnostic accuracy, incremental yield and prognostic value of Determine TB-LAM for routine diagnostic testing for tuberculosis in HIV-infected patients requiring acute hospital admission in South Africa: a prospective cohort.
35. Suwanpimolkul G, Kawkitinarong K, Manosuthi W, et al. Utility of urine lipoarabinomannan (LAM) in diagnosing tuberculosis and predicting mortality with and without HIV: prospective TB cohort from the Thailand Big City TB-Research Network. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2017 Jun (cited 2020 Jan 22);59:96-102. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.04.017>.
36. Florida M, Ciccacci F, Andreotti M, et al. Tuberculosis case finding with combined rapid point-of-care assays (Xpert MTB/RIF and Determine TB LAM) in HIV-positive individuals starting antiretroviral therapy in Mozambique. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Dec 1 (cited 2020 Jan 22);65(11):1878-83. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cix641>.
37. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV; Policy update (2019).
38. Huerga H, Rucker SCM, Bastard M, et al. Should Urine-LAM Tests Be Used in TB Symptomatic HIV-Positive Patients When No CD4 Count Is Available? A Prospective Observational Cohort Study From Malawi. *JAIDS* [Internet]. 2020 Jan 1 (cited 2020 Jan 22);83(1):24-30. Available from: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002206>.
39. Reddy KP, Gupta-Wright A, Fielding KL, et al. Cost-effectiveness of urine-based tuberculosis screening in hospitalised patients with HIV in Africa: a microsimulation modelling study. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2019 Feb 1 (cited 2020 Jan 23);7(2):PE200-E208. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30436-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30436-4).
40. U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR). PEPFAR 2020 Country Operational Plan Guidance for all PEPFAR Countries. Washington, D.C.: U.S. Department of State; 2020. https://www.state.gov/wp-content/uploads/2020/01/COP20-Guidance_Final-1-15-2020.pdf.
41. Stop TB Partnership Global Drug Facility. Medicines & Diagnostics Catalogue. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFProductCatalog.pdf>.
42. Gupta-Wright A, Corbett EL, van Oosterhout JJ, et al. Rapid urine-based screening for tuberculosis in HIV-positive patients admitted to hospital in Africa (STAMP): a pragmatic, multicentre, parallel-group, double-blind, randomised controlled trial.
43. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV; Policy update (2019).



Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org

90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004

Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923

tag@treatmentactiongroup.org