

Faites que ça compte : L'accès aux tests CD4 au point d'intervention menacé



Un test CD4 PIMA utilisé dans le cadre d'un programme avancé de lutte contre le VIH de MSF à Nsanje, au Malawi. Photo : Isabel Corthier/MSF

Les cellules CD4 sont un type de globules blancs qui jouent un rôle essentiel dans le système immunitaire humain. Ces cellules sont ciblées par le VIH au cours de l'infection, et le nombre de cellules CD4 est donc un paramètre crucial dans la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH. Les tests CD4 permettent de compter le nombre de ces cellules dans un échantillon de sang.

Les tests CD4 peuvent être effectués à l'aide de grands appareils de laboratoire ou de dispositifs au point d'intervention. Alors que les appareils de laboratoire peuvent traiter plusieurs échantillons à la fois et sont utilisés pour les tests centralisés, les appareils au point d'intervention permettent de tester les CD4 à proximité du patient, ce qui permet d'obtenir rapidement les résultats et donc de prendre rapidement une décision clinique. Les dispositifs de CD4 au point d'intervention sont des équipements alimentés par batterie ou des tests rapides jetables, et ne nécessitent qu'une infrastructure de laboratoire minimale, voire inexistante.

Toutefois, l'accès mondial aux dispositifs de dépistage des CD4 au point d'intervention est menacé par les décisions commerciales des fabricants qui réagissent à une réduction de la demande de tests CD4 à la suite du changement du test CD4 à la charge virale pour le suivi du traitement, recommandé par l'OMS. Malgré ces changements, le test CD4 reste un élément essentiel de la prise en charge du VIH, y compris dans de nombreux programmes de lutte contre le VIH gérés par Médecins Sans Frontières (MSF).

Dans ce document Q&A, nous suivons l'évolution du test CD4 dans le cadre des différentes directives de l'OMS, en soulignant les indications du test CD4 ainsi que les actions cliniques qui devraient être déclenchées par les différents seuils de CD4. Nous décrivons également les technologies de dépistage des CD4 au point d'intervention actuellement disponibles sur le marché, ainsi que les nouvelles

menaces qui pèsent sur leur approvisionnement. Afin de garantir un accès durable aux technologies de dépistage des CD4 au chevet des malades, nous appelons l'industrie, les pays, les donateurs, les acteurs de la santé mondiale et la société civile à prendre des mesures.

1. Pourquoi le test CD4 est-il un outil essentiel dans le traitement des personnes vivant avec le VIH ?

Les indications pour la réalisation d'un test CD4 chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ont changé au cours de la dernière décennie. Jusqu'en 2013, les principales raisons de réaliser un test CD4 étaient de décider de l'éligibilité au traitement antirétroviral (ARV) et, en l'absence de test de charge virale, de servir d'outil de suivi du traitement et de déterminer l'échec du traitement.

Depuis 2013, le suivi de la charge virale est recommandé par l'OMS comme l'approche privilégiée pour le suivi du traitement du VIH.¹ En 2015, l'OMS a recommandé la politique du "traitement pour tous", selon laquelle toutes les personnes vivant avec le VIH, quel que soit leur taux de CD4 initial, peuvent bénéficier d'un traitement ARV.² Les lignes directrices consolidées de l'OMS de 2016 sur l'utilisation des médicaments ARV pour le traitement et la prévention de l'infection par le VIH ont non seulement recommandé le test de la charge virale comme outil de suivi privilégié, mais ont également indiqué que le suivi des CD4 pouvait être interrompu chez les personnes sous traitement ARV dont la charge virale est supprimée.^{3,4,a} Ces recommandations ont été maintenues dans les lignes directrices consolidées de l'OMS de 2021 sur la prévention, le dépistage, le traitement et la prestation de services en matière de VIH (ci-après "lignes directrices de l'OMS de 2021 sur le VIH").⁵

Bien qu'il ne soit plus nécessaire pour déterminer l'éligibilité au traitement ARV et pour le suivi de routine du traitement, le **test CD4 reste un outil essentiel pour diagnostiquer l'état avancé de la maladie à VIH (AHD) chez les personnes vivant avec le VIH**. L'OMS définit la maladie à un stade avancé comme un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ ou un stade clinique 3 ou 4 du VIH chez un adulte, un adolescent ou un enfant ≥ 5 ans. Tous les enfants de moins de 5 ans infectés par le VIH sont considérés comme ayant une maladie avancée. **Jusqu'à 30 %** des personnes commençant un traitement contre le VIH sont atteintes d'une AHD accompagnée d'une immunodépression sévère, ce qui les expose à un risque très élevé d'infections opportunistes (telles que la tuberculose et la méningite à cryptocoque) et de décès.^{6,7,8}

En 2017, l'OMS a publié des lignes directrices pour la prise en charge de l'AHD (ci-après "lignes directrices 2017 de l'OMS sur l'AHD"), qui recommandent de proposer aux personnes atteintes d'AHD "un ensemble d'interventions comprenant le dépistage, le traitement et/ou la prophylaxie des principales infections opportunistes, l'initiation rapide d'un traitement antirétroviral et l'intensification des interventions de soutien".⁹ **En tant que méthode diagnostique pour la détection de la maladie, le test CD4 est la porte d'entrée de cet ensemble de soins.**

^a L'OMS a établi des critères pour déterminer si une personne est bien établie sous traitement ARV. Ces critères sont les suivants

- recevoir un traitement ARV depuis au moins six mois ;
- l'absence de maladie actuelle, ce qui n'inclut pas les maladies chroniques bien contrôlées ;
- une bonne compréhension de l'observance à vie : des conseils adéquats en matière d'observance sont fournis ; et
- preuve du succès du traitement : au moins un résultat de charge virale supprimée au cours des six derniers mois (si la charge virale n'est pas disponible : numération CD4 >200 cellules/mm³ (numération CD4 >350 cellules/mm³ pour les enfants de 3 à 5 ans) ou gain de poids, absence de symptômes et d'infections concomitantes).

Sans l'utilisation des tests CD4 pour identifier l'AHD, jusqu'à 50 % des cas asymptomatiques d'AHD passeraient inaperçus.¹⁰ La numération des CD4 est également utilisée pour guider le début et l'arrêt de la prophylaxie par cotrimoxazole pour prévenir les infections bactériennes, fongiques et protozoaires chez les personnes atteintes d'AHD et l'arrêt du fluconazole préemptif pour la prévention de la méningite à cryptocoque.

Le diagnostic tardif de la sévérité de la maladie coûte des vies. Une étude réalisée en 2016 dans des pays à revenu faible ou intermédiaire a montré que les personnes vivant avec le VIH dont le taux médian de CD4 est inférieur à 200 cellules au début du traitement ARV ont un taux de mortalité 50 % plus élevé que celles dont le taux médian de CD4 est supérieur à 200 cellules.¹¹ Un dépistage ciblé et des soins appropriés pour les personnes atteintes de maladie avancée permettraient d'éviter un grand nombre de ces décès.

2. Quand le dosage des CD4 est-il indiqué ?

Comme décrit ci-dessus, les lignes directrices 2017 de l'OMS sur l'AHD contiennent une forte recommandation pour la fourniture du paquet de soins AHD, déclenchée par un nombre de CD4 de 200 cellules/mm³ ou moins. Par conséquent, en tant que recommandation indirecte pour le diagnostic de l'AHD, il est essentiel que des tests CD4 soient effectués.

Les lignes directrices 2021 de l'OMS sur le VIH recommandent de contrôler la numération des CD4 en l'absence de test de charge virale pour évaluer la réponse au traitement ARV. En outre, les lignes directrices décrivent un certain nombre de scénarios pour le **test CD4 sans en recommander explicitement l'utilisation dans ces scénarios**. Ces scénarios sont détaillés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Scénarios de dépistage des CD4 dans les lignes directrices de l'OMS sur le VIH pour 2021

Quand	Pourquoi
Au début du traitement ARV	Déterminer le diagnostic de la maladie (sections 4.2 ; 5.2 ; 5.3) Pour déterminer l'éligibilité à la prophylaxie au cotrimoxazole (section 6.3)
Au moment de la reprise des soins (aucune période d'interruption du traitement ARV n'a été définie)	Déterminer le diagnostic de l'AHD (sections 4.7.4 ; 5.2 ; 5.7.1)
Lors de la détection d'une charge virale non supprimée	Déterminer le diagnostic de la maladie et contribuer au conseil en matière d'observance. (sections 5.3 ; 5.7.1)
Au moment de la consultation, en cas de symptômes cliniques	Soutenir le diagnostic différentiel des infections opportunistes (sections 4.7.4 ; 5.2 ; 5.7.1)
En cas de traitement ARV*	Décider quand arrêter la prophylaxie au cotrimoxazole (Section 6.3) Pour décider quand arrêter le traitement préemptif ou d'entretien au fluconazole (Tableau 5.4)

La plupart des lignes directrices nationales recommandent désormais le test CD4 pour le diagnostic de l'AHD au début du traitement, mais l'utilisation pour les autres indications énumérées dans le tableau 1 est variable. Deux pays ont publié des algorithmes qui intègrent le test CD4^{12,13} au moment du réengagement dans les soins (Afrique du Sud et Zimbabwe).

3. Quels sont les seuils de CD4 actuellement utilisés pour déterminer l'action clinique ?

Le tableau 2 décrit les différents seuils de CD4 actuellement indiqués pour différentes actions cliniques dans les lignes directrices 2021 et 2022 de l'OMS pour le diagnostic, la prévention et le traitement de la méningite à cryptocoque.¹⁴

Tableau 2 : Seuils de CD4 pour les actions cliniques dans les lignes directrices de l'OMS sur le VIH pour 2021

Action clinique	Seuil CD4 cellules/mm ³
Diagnostic de l'AHD	≤ 200
Utilisation du LF-LAM pour le diagnostic de la tuberculose	≤ 200 pour les patients hospitalisés ≤ 100 pour les patients ambulatoires N'importe quel taux de CD4 en cas de symptômes ou de maladie grave
Dépistage CrAg pour la méningite à cryptocoque	≤ 100 recommandé ≤ 200 à prendre en considération
Début de la prophylaxie au cotrimoxazole	≤ 350 Ou Tous les taux de CD4 dans les environnements à forte prévalence de paludisme ou d'infections bactériennes graves.
Arrêt de la prophylaxie au cotrimoxazole	Pour les adultes séropositifs dont l'état clinique est stable sous traitement ARV et qui présentent des signes de récupération immunitaire (>350) et de suppression virale. Dans les contextes de faible prévalence du paludisme et d'infections bactériennes graves, la récupération immunitaire peut être envisagée à partir de 200 et lorsque le patient est sous traitement antirétroviral depuis un an.
Mise en place d'un traitement préemptif au fluconazole	< 100 recommandé < 200 pour être pris en considération
Arrêt du traitement préemptif au fluconazole	< 100 si la VL est supprimée < 200 si la VL n'est pas disponible

4. Où le test CD4 doit-il être effectué ?

L'OMS recommande que l'ensemble des soins destinés aux personnes atteintes de la maladie, qui dépend du test des CD4, soient offerts à la fois dans les hôpitaux et dans les centres de soins primaires décentralisés.¹⁵ L'OMS recommande également l'instauration d'un traitement ARV dans la communauté. Par conséquent, la disponibilité des tests CD4 dans les sites mobiles ou communautaires permettrait d'accélérer la mise en œuvre de l'ensemble des mesures de lutte contre le sida. Si les tests CD4 ne sont pas disponibles au point d'intervention, il est nécessaire de transporter les échantillons vers les centres ou les laboratoires hospitaliers et de fournir les résultats en temps voulu. Toutefois, dans de nombreux pays, la centralisation des tests CD4 entraîne des délais d'obtention des résultats très longs (plusieurs semaines), ce qui peut retarder la prise en charge des personnes atteintes de la maladie et augmenter le risque de décès. **Alors que l'OMS recommande spécifiquement d'utiliser la charge virale du VIH et le diagnostic du nourrisson (EID) au point d'intervention, il n'y a pas de recommandation spécifique sur l'utilisation du test CD4 sur ce sujet.**

5. Qui peut effectuer le test CD4 ?

L'OMS recommande de déléguer les tâches de collecte d'échantillons et de tests au point d'intervention, y compris les tests CD4, à du personnel non spécialisé en laboratoire, lorsque les capacités en personnel professionnel sont limitées.¹⁶ Cette délégation des tâches renforce la capacité à effectuer des tests CD4 décentralisés au point d'intervention.^{17,18} Toutefois, de nombreux pays n'ont pas encore défini

explicitement dans leurs lignes directrices nationales la délégation des tâches avec des agents de santé non professionnels pour la fourniture de services de dépistage du VIH.¹⁷

6. Quelles sont les technologies CD4 préqualifiées par l'OMS actuellement disponibles ?

Les technologies CD4 préqualifiées par l'OMS sont le CyFlow Counter System (Sysmex Partec), le cytomètre de flux Aquios CL (Beckman Coulter), FACSPresto et FACSCount [Becton Dickinson (BD)], PIMA (Abbott) et Visitect (Accubio). Seuls Visitect, PIMA et FACSPresto peuvent être utilisés pour des tests décentralisés au point d'intervention, avec une infrastructure de laboratoire minimale ou inexistante. Alors que PIMA et FACSPresto sont des technologies instrumentales capables de fournir une numération exacte des CD4, Visitect est un test de diagnostic rapide (TDR) basé sur le flux latéral qui fournit un résultat semi-quantitatif des CD4 comme étant supérieur ou inférieur à 200 cellules/mm³. Si ces trois technologies permettent d'identifier les personnes atteintes de la maladie au niveau communautaire, Visitect permet d'identifier la maladie sans instrument, ce qui peut simplifier la décentralisation et l'entrée dans le programme de soins de la maladie. Le test Visitect a été développé conjointement par Omega Diagnostics et l'Institut Burnet, puis vendu à Accubio Limited, filiale à 100% de Zhejiang Orient Gene Biotech Co. Ltd., en 2022.

Tableau 3 : Tests/dispositifs préqualifiés par l'OMS pour le dépistage des CD4

Test/appareil CD4	Fournisseur	Technologie	Prix par test (en USD)*	Quantitatif ou semi-quantitatif	Niveau de déploiement le plus bas	Utilisé dans les opérations de MSF	Offre à partir de 2024
FACSPresto	BD	Instrument	\$8.2	Quantitatif	Hors établissement de santé†	Oui	Production de nouveaux appareils et cartouches arrêtée
FACSCount	BD	Instrument	\$5.5	Quantitatif	Hôpital de district	Oui	Production de nouveaux appareils et cartouches arrêtée
PIMA	Abbott	Instrument	\$6.6	Quantitatif	Hors établissement de santé†	Oui	Nouveaux appareils arrêtés ; cartouches CD4 et services pour les appareils existants toujours disponibles
Visitect	Accubio	Test de flux latéral	\$3.98	Semi-quantitatif (seuil > 200 cellules/mm ³) ³	Hors établissement de santé†	Oui	Disponible
Compteur CyFlow	Sysmex Partec	Instrument	\$4.8	Quantitatif	Hôpital de district	Oui	Disponible
Flux Aquios CL	Beckman Coulter	Instrument	\$4-10	Quantitatif	Hôpital de district	Non	Disponible

* Prix tirés du programme de chaîne d'approvisionnement en santé mondiale de l'USAID - <https://www.ghsupplychain.org/for-suppliers/products>

† Hors établissement de santé signifie en dehors du centre de santé, par exemple les cliniques mobiles, les centres d'accueil, ou au domicile de la personne.

7. Quels sont les tests CD4 menacés ?

Le financement des tests CD4 a diminué au cours des dernières années, bien que l'on reconnaisse de plus en plus les avantages de la mise en œuvre du paquet de soins pour l'AHD, qui dépendent de la connaissance du taux de CD4 de base pour les personnes aux stades cliniques 1 et 2 de l'infection par le VIH. Comme indiqué ci-dessus, le PIMA d'Abbott et le FACSPresto de BD sont les seuls dispositifs capables de fournir une quantification en valeur absolue des CD4 au point d'intervention (tableau 3). Toutefois, en 2022, Abbott a informé ses clients qu'il ne fabriquerait plus de nouveaux dispositifs PIMA. BD a ensuite annoncé qu'il cesserait de fabriquer ses dispositifs FACSPresto et FACSCount ainsi que tous les produits CD4 à partir de 2024. Alors qu'Abbott s'est engagé à continuer à fournir des cartouches de CD4 ainsi que des pièces détachées et des services pour les machines installées, BD cessera de fournir tous les produits et services pour FACSPresto et FACSCount d'ici à la fin de 2024.

8. Quels sont les besoins estimés pour les tests CD4 dans des pays à revenu faible ou intermédiaire ?

La modélisation réalisée par la Clinton Health Access Initiative (CHAI) estime qu'environ 8 millions de tests CD4 sont nécessaires chaque année dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Ce chiffre est basé sur les besoins estimés dans les directives de l'OMS : un test CD4 à l'initiation/ré-initiation du traitement ARV et un test CD4 à la détection d'une charge virale non supprimée.

MSF achète en moyenne chaque année au moins 50 000 cartouches PIMA CD4, 3 000 cartouches FACSPresto CD4, 300 cartouches FACSCount CD4 et 700 cartouches CyFlow CD4 pour ses opérations.

9. Quel est le besoin futur de tests CD4 quantitatifs ou semi-quantitatifs ?

En mars 2023, MSF a mené une enquête auprès des cliniciens dispensant des soins dans le cadre de ses programmes de lutte contre le VIH, afin de connaître leur opinion sur l'utilisation du test CD4 quantitatif ou semi-quantitatif. Sur les 35 personnes interrogées (66% de médecins, 17% d'agents cliniques, 11% d'infirmières, 6% d'autres), 80% travaillent dans des pays d'Afrique subsaharienne. Le test CD4 était disponible pour 83% des personnes interrogées. L'appareil quantitatif PIMA était la technologie de test la plus couramment utilisée (72% des sites effectuant des tests CD4), le test semi-quantitatif Visitect étant disponible dans 21% des sites. 77% des cliniciens ont estimé qu'un test semi-quantitatif avec un seuil de plus ou moins 200 cellules/mm³ serait adéquat dans plus de 75% des cas cliniques. Presque toutes les personnes interrogées ont déclaré avoir besoin d'un test CD4 quantitatif pour la prise en charge des patients cliniquement malades et admis, afin de mieux différencier les diagnostics possibles d'infections opportunistes telles que le cytomégalovirus (CMV).

Comme le montre le tableau 2 et comme le confirme l'enquête, les différents seuils de CD4 appellent des actions cliniques distinctes. Alors que le test quantitatif des CD4 est nécessaire pour de nombreuses actions cliniques du tableau 2 ainsi que pour le diagnostic des infections opportunistes, le test semi-quantitatif des CD4 peut jouer un rôle important en décentralisant le test des CD4 au niveau de la communauté et en facilitant ainsi l'entrée opportune des personnes dans le paquet de soins de l'AHD. Par conséquent, l'utilisation complémentaire des technologies de dépistage quantitatif et semi-quantitatif des CD4 est nécessaire à l'avenir pour fournir des soins optimaux aux personnes vivant avec le VIH.

Recommandations

Afin de préserver l'accès aux tests CD4 qui sauvent des vies, nous demandons instamment à l'OMS, aux programmes nationaux de lutte contre le VIH, à la société civile, aux concepteurs de tests et aux donateurs de prendre les mesures suivantes.

OMS (ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ)

- Formuler une recommandation claire sur le moment où le test CD4 doit être effectué et sur l'opportunité d'utiliser un test quantitatif/semi-quantitatif ;
- Réévaluer les preuves pour les différentes indications de seuil de CD4 à la lumière de la nécessité d'une disponibilité future d'un test CD4 semi-quantitatif dans les sites décentralisés, ainsi que de la mise en œuvre pragmatique de la prise en charge de l'AHD ; et
- Examiner les évidences concernant le rôle et l'impact du test CD4 au point d'intervention pour le diagnostic de l'AHD et la fourniture de l'ensemble des services pour l'AHD, et déterminer si une recommandation spécifique est nécessaire à cet égard.

Programmes nationaux de lutte contre le VIH

- Inclure le test CD4 conformément aux lignes directrices de l'OMS sur le VIH de 2021 dans leurs lignes directrices nationales ;
- Fixer des objectifs pour les tests CD4, prévoir les volumes de tests nécessaires et assurer un financement durable des tests CD4 ; et
- Contrôler l'utilisation des tests CD4.

Société civile

- Améliorer les connaissances de la population en matière de tests CD4 et générer une demande de tests.

Industrie et développeurs

- Abbott et BD devraient reconsidérer leur décision d'arrêter la fabrication des dispositifs PIMA et FACSPresto ou d'en transférer la technologie à un autre fabricant, de préférence basé dans un pays à revenu faible ou intermédiaire, afin de soutenir les initiatives de production locale menées par les gouvernements nationaux, l'OMS et d'autres acteurs de la santé mondiale ;
- Accubio devrait garantir une capacité de production et d'approvisionnement adéquate pour répondre à l'augmentation potentielle de la demande du test Visitect et améliorer la durée de conservation du test au-delà de 12 mois. Accubio devrait également soutenir sa mise en œuvre décentralisée en simplifiant davantage la procédure de test ou en développant un lecteur de test automatisé pour la standardisation et la numérisation des résultats ; et
- D'autres fournisseurs devraient envisager de mettre au point des tests CD4 quantitatifs et semi-quantitatifs au point d'intervention dont la qualité est assurée.

Donateurs

- Assurer un financement suffisant pour l'achat des tests CD4 et la maintenance des appareils, ainsi que pour la formation et l'encadrement des utilisateurs de tests CD4.

RÉFÉRENCES

- ¹ WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection (2013). [Online]. 2013 Jun 30 [Cited 2023 May 4]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505727>
- ² WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. [Online]. 2015 Sep 1 [Cited 2023 May 4]. Available at : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509565>
- ³ WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, 2nd ed. [Online]. 2016 Jun 1 [Cited 2023 May 4]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549684>
- ⁴ Ford N, Meintjes G, Pozniak A, et al. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis*. 2015 Feb;15(2):241-247. [Online]. 2014 Nov 18 [Cited 2023 May 4]. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70896-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70896-5)
- ⁵ WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. [Online]. 2021 Jul 16 [Cited 2023 May 5]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>
- ⁶ Advanced HIV Position Statement. [Online]. [Cited 2023 Mat 4]. Available at: https://www.msf.org/sites/default/files/advanced_hiv_position_statement.pdf
- ⁷ The IeDEA and COHERE Cohort Collaborations. Global trends in CD4 cell count at the start of antiretroviral therapy: collaborative study of treatment programs. *Clin Infect Dis*. 2018; 66(6):893–903. [Online]. 2018 Jan 25 [Cited 2023 May 4]. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/cix915>
- ⁸ Lamp K, McGovern S, Fong Y, et al. Proportions of CD4 test results indicating advanced HIV disease remain consistently high at primary health care facilities across four high HIV burden countries. *PLoS One*. 2020; 15(1):e0226987. [Online]. 2020 Jan 7 [Cited 2023 May 4]. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226987>
- ⁹ WHO. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. [Online]. 2017 Jul 1 [Cited 2023 May 4]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550062>
- ¹⁰ Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, et al. Enhanced prophylaxis plus antiretroviral therapy for advanced HIV infection in Africa. *N Engl J Med*. 2017;377:233–45. [Online]. 2017 Jul 20 [Cited 2023 May 4]. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615822>
- ¹¹ Brennan A, Long L, Useem J, Garrison L, Fox MP. Mortality in the first 3 months on antiretroviral therapy among HIV-positive adults in low- and middle-income countries: A meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 73(1):1-10. [Online]. 2016 Sep 1 [Cited 2023 May 4]. Available at: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001112>
- ¹² National Department of Health, South Africa. Standard operating procedures for minimum package of interventions to support linkage to care, adherence and retention in care. [Online]. [Cited 2023 May 4]. Available at: <https://www.differentiatedservicedelivery.org/wp-content/uploads/Adherence-Guidelines-SOPs-March20-revision-FINAL-NDOH-web-1-1.pdf>
- ¹³ AIDS and TB Programme, Ministry of Health and Child Care, Zimbabwe. Operational and service delivery manual for the prevention, care and treatment of HIV in Zimbabwe. [Online]. 2022 Dec [Cited 2023 May 4]. Available at: <https://www.differentiatedservicedelivery.org/wp-content/uploads/MSF-Zim-OSDM-Nov2022-WEB2.pdf>
- ¹⁴ WHO. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. [Online]. 2022 Jun 27 [Cited 2023 May 4]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052178>
- ¹⁵ WHO. Section 5.8: Programme considerations. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. [Online]. 2021 Jul 16 [Cited 2023 May 5]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>
- ¹⁶ WHO. Section 7.7.2: Task sharing of specimen collection and point-of-care testing. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. [Online]. 2021 Jul 16 [Cited 2023 May 5]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>
- ¹⁷ Ndlovu Z, Ellman T. Lay testing cadres and point-of-care diagnostic tests for HIV and other diseases: An essential combination in health service delivery. [Online]. 2021 Nov 24 [Cited 2023 May 4]. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003867>
- ¹⁸ Ndlovu Z, Burton R, Stewart R, et al. Framework for the implementation of advanced HIV disease diagnostics in sub-Saharan Africa: programmatic perspectives. *Lancet HIV*. 2020 Jul;7(7):e514-e520. [Online]. 2020 May 27 [Cited 2023 May 4]. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30101-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30101-6)