



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

DETECTION DE L'ANTIGENE NS1 DE LA DENGUE

Avis sur les actes
Non classés – non codés

Juin 2009

Service évaluation des actes professionnels

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **juin 2009**

© Haute Autorité de Santé – **2009**

L'EQUIPE

Ce rapport d'évaluation a été réalisé par Mme le Dr Fabienne QUENTIN, docteur ès sciences, chef de projet au service évaluation des actes professionnels.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mlle Frédérique DEVAUX.

Pour tout contact au sujet de ce rapport :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels
Chef de service, Mme le Dr Sun Hae LEE-ROBIN
Adjoint au chef de service, M. le Dr Denis Jean DAVID, docteur ès sciences

TABLE DES MATIERES

L'EQUIPE	3
PREAMBULE	5
TEXTE COURT DU RAPPORT D'EVALUATION : « DETECTION DE L'ANTIGENE NS1 DE LA DENGUE »	6
I. CONTEXTE	6
II. METHODE D'EVALUATION.....	7
III. RESULTAT DE L'EVALUATION	8
III.1 Efficacité	8
III.2 Place dans la stratégie diagnostique	9
III.3 Impact sur la stratégie thérapeutique et sanitaire.....	9
III.4 Conditions d'exécution	9
III.5 Population cible.....	9
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	10
CONCLUSION SUR LE SA ET L'ASA	11
AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE	12

PREAMBULE

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de Santé (HAS) évalue le service attendu (SA) des actes professionnels puis, rend un avis quant à leur inscription, à la modification de leur condition d'inscription ou à leur radiation de la liste prévue à l'article L.162-1-7 du Code de la sécurité sociale (CSS), c'est-à-dire la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie. L'avis de la HAS est notamment transmis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) qui prend la décision d'inscrire, de modifier les conditions d'inscription ou de radier les actes.

L'évaluation du SA prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en terme d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du SA sont définis dans l'article R.162-52-1 du CSS.

Cet article précise également que doit être appréciée l'amélioration du SA (ASA), c'est-à-dire le bénéfice supplémentaire apporté par l'acte évalué par rapport aux techniques alternatives déjà existantes.

Ce document contient les avis de la HAS relatifs au SA et à l'ASA des actes ci-dessous et à leur inscription à la liste des actes prévue à l'article L.162-1-7 du CSS :

- « détection de l'antigène NS1 de la dengue par technique *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* » (non codé) ;
- « détection de l'antigène NS1 de la dengue par technique immunochromatographique » (non codé).

Ces avis s'appuient sur l'argumentaire et les conclusions du rapport d'évaluation technologique « Détection de l'antigène NS1 de la dengue » (Juin 2009) de la HAS dont le texte court figure ci-après. Ce rapport est disponible sur le site de la HAS.

TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION : « DETECTION DE L'ANTIGÈNE NS1 DE LA DENGUE »

Ce rapport décrit les résultats de l'évaluation des actes de détection de l'antigène NS1 de la dengue par technique *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) et immunochromatographie (ICT) suite à une saisine de l'Institut Pasteur de Guyane et de la Direction de la Santé et du Développement Social de Guyane. En raison de l'épidémie de dengue sévissant en Guyane depuis le début de l'année 2009, le ministère de la santé a demandé à la HAS de rendre un avis en urgence.

I. CONTEXTE

La dengue est une arbovirose transmise par des moustiques diurnes du genre *Aedes*. Elle comprend une grande variété de formes cliniques : formes asymptomatiques, dengue classique, dengue hémorragique qui peut être associée à un état de choc : dengue avec syndrome de choc. Dans la majorité des cas, la dengue évolue spontanément vers la guérison. Dans certains cas, à partir du 3^e/4^e jour, l'infection peut évoluer vers une forme grave. Il existe quatre sérotypes distincts du virus de la dengue (DEN-I, DEN-II, DEN-III et DEN-IV) qui entraînent les mêmes signes cliniques.

En l'absence de traitement antiviral spécifique, la prise en charge est centrée sur la surveillance et les traitements symptomatiques (antalgiques, antipyrétiques, maintien des fonctions essentielles). Pour la dengue hémorragique et le syndrome de choc, le maintien de la volémie en service de réanimation est essentiel.

La dengue est présente dans la plupart des régions tropicales et subtropicales. L'Organisation mondiale de la Santé estime qu'il y aurait 50 millions de cas de dengue dans le monde chaque année.

En France, le virus de la dengue circule sur un mode endémo-épidémique dans les départements français d'Amérique, en Polynésie et en Nouvelle Calédonie. Il circule de manière épisodique à la Réunion et à Mayotte.

Plusieurs examens de laboratoire existent pour poser le diagnostic de la dengue : l'isolement et la caractérisation du virus, la détection des IgM ou des IgG spécifiques de la dengue, la *Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) et la détection de l'antigène *Nonstructural 1* (NS1).

L'antigène NS1 est une protéine du virus de la dengue détectée dans le sérum des patients atteints de dengue en phase précoce (principalement du 1^{er} au 5^{ème} jour après l'apparition de la fièvre). Deux techniques de détection de l'antigène NS1 existent : ELISA et ICT. Le principe de la technique d'ICT repose sur la migration du complexe antigène-anticorps réalisé par l'antigène contenu dans le sérum et un anticorps présent dans le test sur une membrane de nitrocellulose fixée à un support. La détection de l'antigène NS1, par l'une ou l'autre de ces deux techniques, serait réalisable par la plupart des laboratoires d'analyse médicale et permettrait de poser un diagnostic individuel précoce de la dengue. En effet, l'isolement et la caractérisation viraux et la détection des IgM ou des IgG spécifiques de la dengue ne permettent pas un diagnostic précoce de la dengue. La RT-PCR permet un diagnostic précoce mais n'est réalisée que dans des laboratoires plus spécialisés.

L'acte de détection de l'antigène NS1 de la dengue n'est pas inscrit à la Nomenclature des actes de biologie médicale et n'est pas pris en charge par l'Assurance Maladie. Les actes d'isolement et de caractérisation du virus et de détection des IgM/IgG spécifiques sont inscrits à la NABM et pris en charge par l'Assurance Maladie. Les libellés de ces actes ne sont pas spécifiques de la dengue,

ils sont valables pour tous les arbovirus. La technique de RT-PCR n'est pas inscrite à la NABM et n'est pas prise en charge par l'Assurance Maladie.

Cet acte n'a pas été identifié dans les nomenclatures américaine (CPT 2007), australienne (MBS 2009), belge (2009) ni québécoise (2008).

II. METHODE D'EVALUATION

La méthode utilisée pour ce rapport d'évaluation s'est appuyée sur l'analyse critique des données de la littérature scientifique et sur la position d'un groupe de travail interrogé à distance, composé de professionnels de santé concernés par la pathologie.

1- L'analyse critique de la littérature a été réalisée à partir d'une recherche documentaire en langue française et anglaise, effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques (période de recherche : 1999 – avril 2009).

Cette recherche a permis d'identifier des documents généraux sur la dengue et des études cliniques évaluant la détection de l'antigène NS1 par techniques ELISA ou ICT.

Pour la technique ELISA, les études cliniques présentant les caractéristiques suivantes ont été exclues : la population de patients étudiée est atteinte par un seul sérotype du virus dengue, la technique étudiée est spécifique d'un seul sérotype du virus de la dengue, la stratégie diagnostique de référence utilise le test évalué, la stratégie diagnostique de référence n'est pas citée, les valeurs de sensibilité et de spécificité sont calculées uniquement chez des patients présentant des symptômes de la dengue depuis plus de 5 jours.

Pour la technique ICT, les études cliniques présentant les caractéristiques suivantes n'ont pas été retenues: la stratégie diagnostique de référence utilise le résultat du test évalué ; la stratégie diagnostique de référence utilise le résultat de la détection de l'antigène NS1 par technique ELISA.

Toutes les études évaluant les techniques Elisa et ICT dans la même population de patients ou de sérums ont été retenues.

Répondant à ces critères, 10 études cliniques ont été identifiées parmi lesquelles: 9 portent sur la technique ELISA, 3 sur la technique ICT et 2 sur les deux techniques. Le type de test diagnostique de référence utilisé est variable selon les études : isolement viral/ RT-PCR/ recherche des IgG-IgM anti-dengue ou isolement viral/RT-PCR ou RT-PCR/recherche des IgG-IgM anti-dengue ou recherche des IgG-IgM anti-dengue. Ces études comportent des limites méthodologiques : elles sont majoritairement rétrospectives, certaines analyses statistiques manquent, la significativité statistique n'est pas toujours renseignée et 3 études ne précisent pas les critères de suspicion clinique de la dengue utilisés.

2- Le groupe de travail interrogé à distance était composé de 4 biologistes, 2 médecins de pathologie infectieuse et tropicale, 1 pédiatre - pathologie infectieuse et tropicale, 1 réanimateur. Sa position a été recueillie par questionnaire. Les réponses au questionnaire ont été synthétisées ; cette synthèse a ensuite été validée par le groupe.

III. RESULTAT DE L'EVALUATION

III.1 Efficacité

L'analyse de l'efficacité repose sur 9 études pour la technique ELISA (représentant 1813 patients ou sérums au total) et 3 études pour la technique ICT (représentant 678 patients ou sérums au total).

La spécificité de la détection de l'antigène NS1 par ELISA et ICT est très élevée (ELISA : de 97,9 à 100 % et ICT : 100 %).

La sensibilité de ces deux techniques semble plus élevée lorsque la détection de l'antigène NS1 est réalisée pendant la phase précoce (entre 0 et 5 jours de maladie) de la maladie (ELISA : de 58,1 à 93,3 %, ICT : de 58,4 à 80 %). Toutefois, les valeurs rapportées sont variables d'une étude à l'autre.

Deux études ayant comparé la sensibilité de la technique ELISA entre les patients atteints de dengue classique et ceux atteints de dengue hémorragique rapportent que la différence de sensibilité n'est pas statistiquement significative.

Il n'est pas possible de conclure quant à un effet du type d'infection (dengue primaire vs secondaire), du sérotype viral ou de la gravité de la pathologie (ICT seulement) sur la sensibilité de ces 2 techniques en raison des limites méthodologiques suivantes : les analyses statistiques sont discordantes ou absentes et le nombre d'études est trop petit.

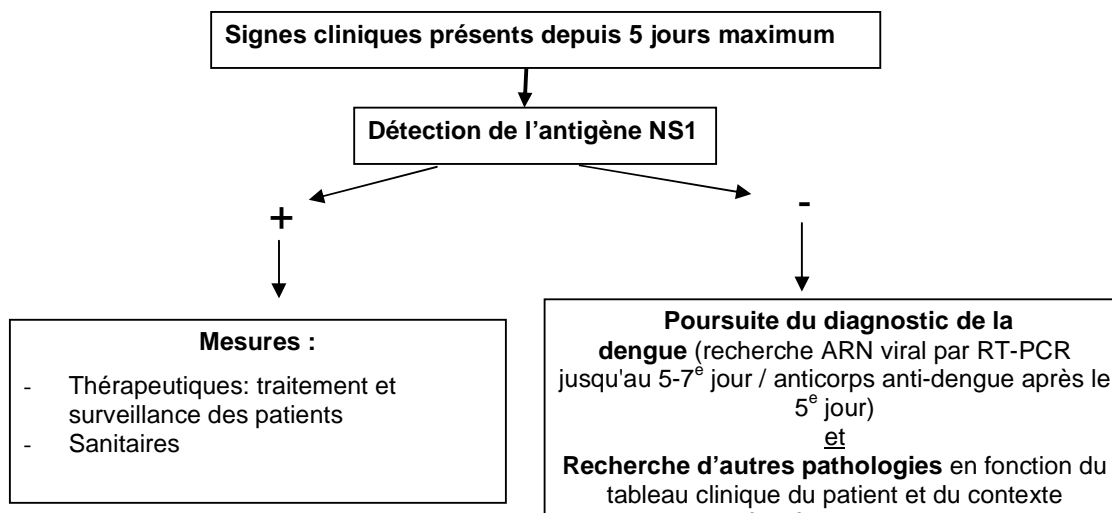
Les études analysées ne permettent pas de comparer la performance diagnostique des techniques ELISA et ICT.

Le groupe de travail a estimé que la détection de l'antigène NS1 (par ELISA ou par ICT) est indiquée dans le diagnostic précoce de la dengue, du 1^{er} au 5^e jour après l'apparition des signes cliniques. Il est capital de limiter dans le temps l'indication de cet examen car sa sensibilité est meilleure lorsqu'il est réalisé en phase précoce de la maladie par rapport à la phase tardive (à partir du 6^e jour de maladie). Il n'existe pas d'autres indications.

La majorité des experts (5/8) a estimé que la gravité de la pathologie n'a pas d'effet sur la sensibilité de la détection de l'antigène NS1 (ELISA et ICT). En revanche, aucune majorité ne s'est dégagée sur l'effet du type d'infection et du sérotype sur la sensibilité de la détection de l'antigène NS1 (ELISA et ICT).

III.2 Place dans la stratégie diagnostique

Aucune étude n'a été identifiée. Le groupe de travail a décrit la place de la détection de l'antigène NS1 (par ICT ou par ELISA) dans la stratégie diagnostique de la dengue dans le schéma ci-dessous.



En raison du risque de « faux négatif » non négligeable (variabilité de la sensibilité), le groupe de travail a estimé qu'un résultat négatif doit conduire à la poursuite de la stratégie diagnostique.

III.3 Impact sur la stratégie thérapeutique et sanitaire

Aucune étude n'a été identifiée. Le groupe de travail a indiqué que la détection de l'antigène NS1 permet un diagnostic plus précoce, par rapport à la détection des IgM ou des IgG spécifiques de la dengue et ainsi : une meilleure prise en charge thérapeutique, la mise en place de mesures sanitaires adaptées et l'arrêt du bilan diagnostique de la dengue.

III.4 Conditions d'exécution

La réalisation de ces techniques doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses.

Le groupe a estimé que la détection de l'antigène NS1 par ELISA nécessite l'environnement habituel de la technique ELISA. Le délai d'obtention du résultat est d'environ 2 heures. Cette technique est réalisée pour plusieurs échantillons simultanément. La technique ICT ne nécessite pas de matériel spécifique. Le délai d'obtention du résultat est de 30 minutes. Cette technique est utilisable pour un seul échantillon.

III.5 Population cible

Les données épidémiologiques de l'INVS ont permis d'estimer la population cible de la détection de l'antigène NS1 (ELISA et ICT) entre 10700 et 27800 par an, en France.

IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Au total, se fondant sur l'analyse critique de la littérature et sur l'opinion de professionnels de santé, la HAS considère que la détection de l'antigène NS1, par technique ELISA ou par technique ICT, est indiquée dans le diagnostic précoce de la dengue, du 1^{er} au 5^e jour après l'apparition des signes cliniques car :

- la spécificité est très bonne, un résultat positif permet donc de poser le diagnostic de la dengue;
- ce diagnostic est plus précoce (par rapport à la détection des anticorps anti-dengue) et permet ainsi une meilleure prise en charge médicale en évitant un traitement inapproprié pour d'autres maladies ;
- c'est une technique réalisable par la plupart des laboratoires d'analyse médicale (contrairement à la RT-PCR) ;
- cependant, un résultat négatif doit conduire à la poursuite de la stratégie diagnostique.

Peu d'études sont disponibles pour la technique ICT (3 études totalisant 678 patients ou sérums). En revanche, suffisamment d'études ont été identifiées pour la technique ELISA (9 études totalisant 1813 patients ou sérums).

Aucune donnée comparative ne permet de conclure sur une utilisation préférentielle de la technique ELISA ou de la technique ICT.

Des études complémentaires évaluant l'efficacité de la détection de l'antigène NS1 par technique ICT, notamment en comparaison à la technique ELISA, sont nécessaires.

CONCLUSION SUR LE SA ET L'ASA

Compte-tenu de l'argumentaire et de la conclusion du rapport d'évaluation « Détection de l'antigène NS1 » (Juin 2009) de la HAS dont le texte court figure ci-avant, la HAS a estimé :

1) le SA de l'acte de détection de l'antigène NS1 de la dengue par technique *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* suffisant dans l'indication « diagnostic précoce de la dengue, du 1^{er} au 5^e jour après l'apparition des signes cliniques ».

L'ASA de cet acte est estimée importante (II) car :

- la spécificité est très bonne, un résultat positif permet donc de poser le diagnostic de la dengue ;
- ce diagnostic est plus précoce (par rapport à la détection des anticorps anti-dengue) et permet ainsi une meilleure prise en charge médicale en évitant un traitement inapproprié pour d'autres maladies ;
- c'est une technique réalisable par la plupart des laboratoires d'analyse médicale (contrairement à la RT-PCR) ;
- cependant, un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic de la dengue ;
- suffisamment d'études évaluant cet acte ont été identifiées.

2) le SA de l'acte de détection de l'antigène NS1 de la dengue par technique Immunochromatographique suffisant dans l'indication « diagnostic précoce de la dengue, du 1^{er} au 5^e jour après l'apparition des signes cliniques ».

L'ASA de cet acte est estimée modérée (III) car :

- la spécificité est très bonne, un résultat positif permet donc de poser le diagnostic de la dengue ;
- ce diagnostic est plus précoce (par rapport à la détection des anticorps anti-dengue) et permet ainsi une meilleure prise en charge médicale en évitant un traitement inapproprié pour d'autres maladies ;
- c'est une technique réalisable par la plupart des laboratoires d'analyse médicale (contrairement à la RT-PCR) ;
- cependant, un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic de la dengue ;
- et peu d'études évaluant cet acte ont été identifiées.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

Libellé proposé par la HAS : Détection de l'antigène NS1 de la dengue par technique
Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

Classement NABM : non classé *Code :* non codé

Date de l'avis : 17 juin 2009

Le **service attendu** est considéré **suffisant**. Par conséquent, l'**avis de la HAS**, mentionné au quatrième alinéa de l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, quant à l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à cet article est **favorable**.

1. Indication principale

Diagnostic précoce de la dengue, du 1^{er} au 5^e jour après l'apparition des signes cliniques.

2. Gravité de la pathologie

Pathologie pouvant engager le pronostic vital.

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Il s'agit d'un acte diagnostique.

4. Place dans la stratégie thérapeutique

Cet acte est indiqué en première intention, chez les patients présentant des signes cliniques de la dengue depuis 5 jours maximum.

5. Amélioration du service attendu

L'ASA est importante (II).

6. Population cible

Estimée entre 10700 et 27800 (population cible valable pour l'ensemble des deux techniques ELISA et ICT).

7. Modalités de mise en œuvre

Sans objet.

8. Exigences de qualité et de sécurité

La réalisation de ces actes doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses.

9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations

Sans objet.

10. Réalisation de l'acte soumise à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Remarque

Un résultat négatif ne suffit pas à exclure le diagnostic de la dengue (variabilité de la sensibilité). Un résultat négatif doit donc conduire à la poursuite de l'exploration diagnostique de la dengue et à la recherche d'autres pathologies.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

Libellé proposé par la HAS : Détection de l'antigène NS1 de la dengue par technique immunochromatographique

Classement NABM : non classé *Code :* non codé

Date de l'avis : 17 juin 2009

Le **service attendu** est considéré **suffisant**. Par conséquent, l'**avis de la HAS**, mentionné au quatrième alinéa de l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, quant à l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à cet article est **favorable**.

1. Indication principale

Diagnostic précoce de la dengue, du 1^{er} au 5^e jour après l'apparition des signes cliniques.

2. Gravité de la pathologie

Pathologie pouvant engager le pronostic vital.

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Il s'agit d'un acte diagnostique.

4. Place dans la stratégie thérapeutique

Cet acte est indiqué en première intention, chez les patients présentant des signes cliniques de la dengue depuis 5 jours maximum.

5. Amélioration du service attendu

L'ASA est modérée (III).

6. Population cible

Estimée entre 10700 et 27800 (population cible valable pour l'ensemble des deux techniques ELISA et ICT).

7. Modalités de mise en œuvre

Sans objet.

8. Exigences de qualité et de sécurité

La réalisation de ces actes doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses.

9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations

Etudes évaluant l'efficacité de la détection de l'antigène NS1 par technique ICT, notamment en comparaison à la technique ELISA.

10. Réalisation de l'acte soumise à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Remarque

Un résultat négatif ne suffit pas à exclure le diagnostic de la dengue (variabilité de la sensibilité). Un résultat négatif doit donc conduire à la poursuite de l'exploration diagnostique de la dengue et à la recherche d'autres pathologies.