



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## **DETECTION DE L'ANTIGENE NS1 DE LA DENGUE**

Rapport d'évaluation technologique

**Juin 2009**

**Service évaluation des actes professionnels**

Ce rapport est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://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 rapport 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.

La recherche documentaire a été effectuée par Mlle Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Mlle Maud LEFEVRE.

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](mailto: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

Service Documentation et information des publics  
Chef de service, Mme le Dr Frédérique PAGES, docteur ès sciences  
Adjoint au chef de service, Mme Christine DEVAUD

## TABLE DES MATIERES

<b>L'EQUIPE .....</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>5</b>
<b>TEXTE COURT .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>CONTEXTE.....</b>	<b>12</b>
<b>I. LA DENGUE.....</b>	<b>12</b>
<b>II. LE DIAGNOSTIC DE LA DENGUE .....</b>	<b>13</b>
II.1 Isolement et caractérisation du virus.....	13
II.2 Détection des IgM/IgG spécifiques .....	14
II.3 RT-PCR.....	14
II.4 Détection de l'antigène NS1 .....	14
<b>III. CONDITIONS ACTUELLES DE LA PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE .....</b>	<b>16</b>
<b>IV. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ETRANGERES .....</b>	<b>16</b>
<b>METHODE D'EVALUATION.....</b>	<b>17</b>
<b>I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE .....</b>	<b>17</b>
I.1 Bases automatisées de données bibliographiques .....	17
I.2 Sites internet.....	20
<b>II. SELECTION DES DOCUMENTS IDENTIFIES .....</b>	<b>22</b>
<b>III. GROUPE DE TRAVAIL .....</b>	<b>22</b>
III.1 Constitution.....	22
III.2 Composition.....	23
III.3 Déclaration d'intérêts.....	23
III.4 Recueil de la position argumentée du groupe de travail.....	24
<b>RESULTATS DE L'EVALUATION.....</b>	<b>25</b>
<b>I. PRESENTATION DE LA LITTERATURE ANALYSEE .....</b>	<b>25</b>
<b>II. EFFICACITE.....</b>	<b>30</b>
II.1 ELISA .....	30
II.2 Immunochromatographie.....	35
II.3 Comparaison Elisa/Immunochromatographie .....	36
II.4 Conclusion.....	38
<b>III. PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE .....</b>	<b>39</b>
III.1 Littérature .....	39
III.2 Position du groupe de travail .....	39
<b>IV. IMPACT SUR LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET SANITAIRE.....</b>	<b>40</b>
IV.1 Littérature .....	40
IV.2 Position du groupe de travail .....	40
<b>V. CONDITIONS D'EXECUTION.....</b>	<b>41</b>
V.1 Littérature .....	41
V.2 Position du groupe de travail .....	41
<b>VI. POPULATION CIBLE .....</b>	<b>41</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>42</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>43</b>
<b>I. METHODE GENERALE D'ELABORATION D'UN RAPPORT D'EVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE SANTE.....</b>	<b>43</b>
<b>II. QUESTIONNAIRE.....</b>	<b>45</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>51</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

CEAP : Commission d'évaluation des actes professionnels  
DC : Dengue classique  
DH : Dengue hémorragique  
DSC : Dengue avec syndrome de choc  
EIA : *Enzyme Immuno Assays* - Dosage immunoenzymatique  
ELISA : *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* - Dosage d'immunosorption liée à enzyme  
GBEA : Guide de bonne exécution des analyses  
HAS : Haute Autorité de Santé  
ICT : immunochromatographie  
N : Nombre de sérums  
n : nombre de patients  
NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale  
NR : Non renseigné  
NS1 : *Nonstructural 1*  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
Se : Sensibilité  
Spé : Spécificité  
RT-PCR : *Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction*

## TEXTE COURT

---

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.

## 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<sup>e</sup>/4<sup>e</sup> 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 viraux, 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<sup>er</sup> au 5<sup>ème</sup> 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 du virus 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).

## **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.

## RESULTAT DE L'EVALUATION

### 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.

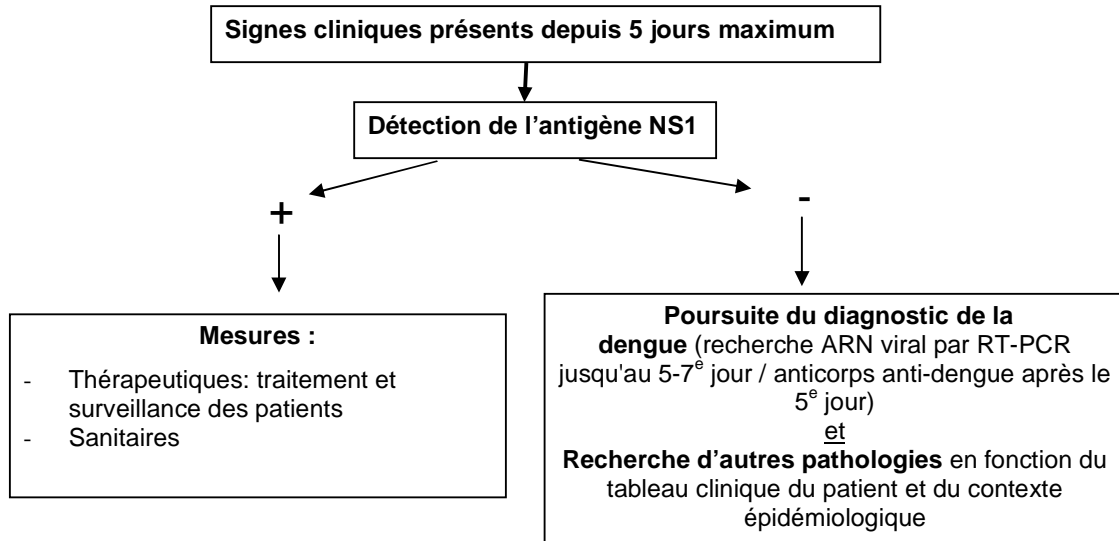
Le groupe de travail a estimé que la détection de l'antigène NS1 (par ELISA ou par ICT) est indiquée dans le diagnostic précoce de la dengue, du 1<sup>er</sup> au 5<sup>e</sup> jour après l'apparition des signes cliniques. Il est capital de limiter dans le temps l'indication de cet examen car sa sensibilité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



### 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.

### 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.

### 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.

### 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.

## 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<sup>er</sup> au 5<sup>e</sup> 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.

## INTRODUCTION

---

La demande d'évaluation porte sur l'acte de « détection de l'antigène *nonstructural 1* (NS1) de la dengue par technique *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) ». Elle a été demandée par l'Institut Pasteur de Guyane et par 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. La HAS a été saisie pour donner un avis sur la pertinence du remboursement de cet acte par l'Assurance Maladie.

Ces dernières années, la détection de l'antigène NS1 a fait évoluer la stratégie diagnostique de la dengue. Désormais, un test diagnostique est utilisable dès la phase précoce de la maladie. Deux techniques sont utilisées : ELISA et immunochromatographie (ICT). La saisine initiale a donc été élargie à la technique ICT.

Ce rapport se propose de faire un état des lieux sur :

- l'efficacité et la place de la détection de l'antigène NS1 dans le diagnostic de la dengue
- l'impact de la détection de l'antigène NS1 sur la prise en charge thérapeutique et sanitaire de la dengue.

---

## CONTEXTE

---

### I. LA DENGUE

La dengue est une arbovirose transmise par des moustiques diurnes du genre *Aedes*. Ces moustiques se reproduisent dans de petites quantités d'eau stagnante, à l'extérieur mais aussi à l'intérieur des maisons (1).

Les premiers signes cliniques apparaissent après une période d'incubation du virus de 4 à 7 jours : fièvre élevée pouvant être accompagnée de céphalées, arthralgies, myalgies, asthénie, rash, signes digestifs (vomissement) et manifestations hémorragiques (2,3). Ils persistent environ 5 jours.

La maladie comprend une grande variété de formes cliniques : formes asymptomatiques, dengue classique (DC), dengue hémorragique (DH) qui peut être associée à un état de choc dans la dengue avec syndrome de choc (DSC) (4). Les formes DH et DSC sont graves mais leur incidence est faible, de 1 à 10 % de l'ensemble des formes de dengue (5). L'Organisation mondiale de la santé a défini des degrés de gravité de la DH (4,6) :

- Grade I : Fièvre accompagnée de signes généraux non spécifiques, la seule manifestation hémorragique est un signe du lacet positif ;
- Grade II : Signes hémorragiques spontanés en plus des signes du grade I ;
- Grade III : Pincement de la pression artérielle différentielle de 20 mm Hg ou moins, pouls faible et rapide, hypotension, cyanose des extrémités ;
- Grade IV : choc profond avec pouls et tension artérielle imprenables.

Les grades III et IV de la DH sont des DSC.

Dans la majorité des cas, la dengue évolue spontanément vers la guérison. Dans certains cas (le plus souvent chez les enfants de moins de 15 ans), à partir du 3<sup>e</sup>/4<sup>e</sup> jour, l'infection peut évoluer vers une forme grave. Une fuite de sang hors des vaisseaux capillaires et des troubles diffus de la coagulation provoquent un tableau grave : ecchymose en nappe, saignements digestifs abondants, choc et collapsus cardiovasculaire (2,3). Sans traitement, le décès intervient dans 15 à plus de 50 % des cas.

Il existe quatre sérotypes distincts du virus de la dengue qui sont étroitement apparentés (DEN-I, DEN-II, DEN-III et DEN-IV) et qui entraînent les mêmes signes cliniques. L'émergence ou la réémergence d'un sérotype n'ayant pas circulé depuis plusieurs années est, le plus souvent, à l'origine d'une épidémie (7).

#### Dengue primaire et secondaire

L'infection due à un sérotype n'offre pas de protection immunitaire croisée contre les autres sérotypes (8). La réinfection par un autre sérotype du virus de la dengue après une primo-infection (dengue primaire) peut donc conduire à une deuxième infection (dengue secondaire). Ces deux types de dengue se différencient par le ratio IgM/IgG en phase précoce de la maladie qui est plus élevé en cas de dengue primaire (9).

En cas de dengue secondaire, le risque de développer une forme grave serait augmenté d'un facteur 10 (8).

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. La prescription de salicylés est contre-indiquée. Pour la dengue hémorragique et le syndrome de choc, le maintien de la volémie en service de réanimation est essentiel (2,3).

En France, la surveillance et le contrôle de la dengue reposent notamment sur (7) :

- la prise en charge médicale des cas confirmés (filière dengue) : convocation quotidienne pour bilan complet ou hospitalisation selon la gravité et l'âge du patient. L'objectif est de reconnaître et traiter le syndrome d'épuisement observé au 4<sup>e</sup> jour de la maladie et qui peut entraîner le décès du patient.
- une lutte anti-vectorielle, notamment autour des patients atteints de dengue : destruction de gîtes larvaires péri domestiques, éducation de l'entourage...
- le typage moléculaire du virus des cas confirmés. L'émergence ou la réémergence d'un sérotype n'ayant pas circulé depuis plusieurs années est le plus souvent à l'origine d'une épidémie.
- la déclaration obligatoire des cas confirmés de dengue dans les départements du territoire métropolitain et à la Réunion (Décret n°2006-473 du 24 avril 2006).

La dengue est présente dans la plupart des régions tropicales et subtropicales. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estime qu'il y aurait 50 millions de cas de dengue dans le monde chaque année (2). Ce virus serait responsable de 20 à 30 000 décès par an dans le monde survenant principalement chez des enfants. Depuis une trentaine d'années, on observe une extension importante de la répartition géographique et du nombre de cas annuels de dengue (1).

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 (10). En Martinique et en Guadeloupe, lors de la flambée épidémique de septembre 2007 à janvier 2008, 27800 cas suspects de dengue et 5 décès ont été signalés. En Guyane, l'épidémie de 2007 a touché 16 000 personnes et provoqué 4 décès (1).

Des épidémies importantes sévissent actuellement en Guyane et en Nouvelle-Calédonie. En Nouvelle-Calédonie, 1294 cas dengue dont 2 décès ont été rapportés entre le 1<sup>er</sup> septembre 2008 et le 18 février 2009<sup>1</sup>. En Guyane, entre janvier 2009 et mai 2009, 10746 cas cliniquement évocateurs de dengue et 2 décès ont été signalés (11).

En métropole, 144 à 336 cas par an de dengue ont été diagnostiqués entre 2001 et 2007 (1,10). Ces chiffres sont probablement sous-estimés en raison de la sous-déclaration de la maladie. Il s'agit uniquement de cas de dengue d'importation.

## II. LE DIAGNOSTIC DE LA DENGUE

Pour confirmer le diagnostic de la dengue chez des patients présentant les signes cliniques décrits dans le chapitre I, plusieurs examens de laboratoire existent : l'isolement et caractérisation du virus, la détection des IgM/IgG spécifiques, la RT-PCR (*Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction*) et la détection de l'antigène *Nonstructural 1* (NS1). Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 1.

### II.1 Isolement et caractérisation du virus

L'isolement viral est la technique de référence pour poser le diagnostic de la dengue. Elle est réalisée sur culture cellulaire où le virus est mis en évidence par la recherche d'antigènes viraux (technique d'immunofluorescence indirecte). La caractérisation du type viral en cause se fait par des techniques immunologiques ou moléculaires (PCR ou séquençage). Cette technique est très peu pratiquée car elle est difficile à mettre en œuvre (requiert un laboratoire de niveau 3) et longue (environ 10 jours) (12). Elle n'est envisageable que dans les premiers jours de la phase clinique, lorsque le virus est suffisamment abondant dans le sang. Elle

<sup>1</sup> APM International, dépêche du Mercredi 18 février 2009 « La DGS accorde 165.000 euros à la Nouvelle-Calédonie pour lutter contre une épidémie de dengue ».

impose une bonne conservation de l'échantillon (transport rapide ou congélation) jusqu'à la mise en culture.

## II.2 Détection des IgM/IgG spécifiques

La détection des IgM ou des IgG spécifiques de la dengue repose sur une technique ELISA accessible à tous les laboratoires. Elle permet de poser un diagnostic tardif de la dengue car les IgM sont identifiées en moyenne à partir du cinquième jour après l'apparition des signes cliniques et persistent 2 à 3 mois. Les IgG apparaissent un peu plus tard (cf. figure 1). La succession d'apparition des IgM et des IgG est perturbée en cas d'infection secondaire. L'interprétation peut être compliquée par l'existence de réactions croisées.

## II.3 RT-PCR

Elle permet de détecter le virus et d'identifier le type viral mis en cause. C'est une technique rapide qui permet un diagnostic précoce, valable pendant toute la phase de la virémie (Cf figure 1). Elle est coûteuse, longue et réalisable uniquement dans les laboratoires spécialisés équipés d'un appareil de RT-PCR et de systèmes pour l'extraction des ARN viraux. Cette technique permet de détecter la charge du virus DENV qui serait un indicateur de la gravité de la pathologie (13).

## II.4 Détection de l'antigène NS1

L'antigène NS1 est une protéine du virus de la dengue produite en excès et sécrétée lors de la réplication virale. Elle est détectée dans le sérum des patients atteints de dengue en phase précoce (principalement du premier au 5<sup>ème</sup> jour après l'apparition de la fièvre) (14). La détection de cette protéine NS1 dans le sérum est donc utilisée pour le diagnostic de la dengue en phase précoce.

Une technique par ELISA a d'abord été développée. Deux kits existent. Le kit « Platelia® Dengue NS1 » commercialisé par Biorad utilise une méthode *sandwich* réalisé en une étape. Le kit « pan E-Dengue Early ELISA® » commercialisé par Panbio utilise une méthode *sandwich* en deux étapes. Ces kits sont simples d'utilisation et rapides (2 heures en moyenne). Le matériel requis est un laveur de microplaque, un incubateur et un spectrophotomètre lecteur de microplaque. Généralement, cette technique est utilisée pour tester plusieurs sérums en même temps.

Plus récemment, une technique de détection rapide de l'antigène NS1 par ICT a été développée. L'échantillon à tester est déposé à l'extrémité d'une membrane de nitrocellulose fixée sur un support. Si l'antigène recherché est présent, il va se lier avec un anticorps marqué présent dans le test. Les complexes antigènes-anticorps migrent par capillarité et sont arrêtés par des anticorps de capture fixés sur la membrane. Un résultat positif se traduit par l'apparition d'une ligne colorée. Deux laboratoires ont commercialisé ces tests : Biorad (Dengue NS1 Ag Strip®) et Eurobio (Dengue Duo rapid test®). La technique ICT permet de tester un seul sérum à la fois. Elle serait plus rapide (30 minutes en moyenne) et plus simple à mettre œuvre que la technique Elisa.

Ces deux techniques sont déjà utilisées dans les régions atteintes par l'endémie de dengue.

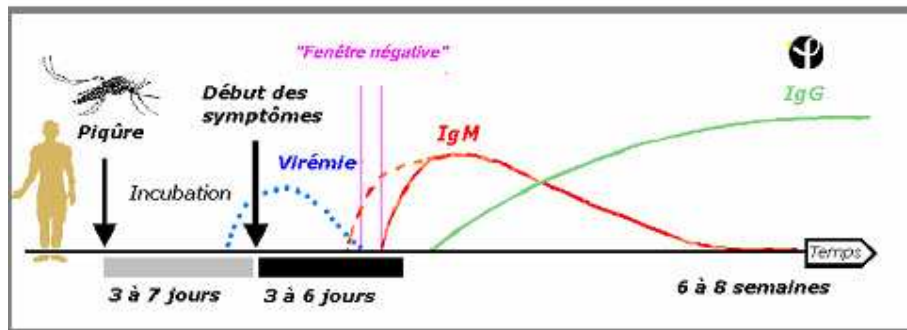
La détection de l'antigène NS1 serait réalisable par la plupart des laboratoires d'analyse médicale et permettrait de poser un diagnostic individuel précoce de la dengue. Elle permettrait ainsi :

- une meilleure prise en charge médicale : traitement et convocation quotidienne /hospitalisation du patient (surveillance du 4<sup>e</sup> jour où le risque de décès est accru)

- la mise en place de mesures sanitaires adaptées (lutte anti-vectorielle).

**Tableau 1.** Principales caractéristiques des techniques d'isolement et caractérisation viraux, de détection des IgM/IgG spécifiques, de RT-PCR et de détection de l'antigène NS1

	Précocité du diagnostic	Facilité d'accès	Caractérisation du type viral	Autre
<b>Isolement et caractérisation viraux</b>	Non	Non	Oui	Technique de référence
<b>Détection des IgM/IgG spécifiques</b>	Non	Oui	Non	Sans objet
<b>RT-PCR</b>	Oui	Non	Oui	Permet la quantification de la charge virale
<b>Détection de l'antigène NS1</b>	Oui	Oui	Non	Sans objet



**Figure 1 :** Chronologie des données virologiques et sérologiques au cours de la dengue - Institut Pasteur Nouvelle Calédonie, 2009 (disponible sur le site : <http://www.institutpasteur.nc>)

### **III. CONDITIONS ACTUELLES DE LA PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE**

L'acte de détection de l'antigène viral NS1 de la dengue n'est pas inscrit à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) 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.

Arbovirus : Cultures cellulaires orientées et identification (code NABM 4211)

Arbovirus : Recherche des IgM spécifiques par EIA (*Enzyme Immuno Assays*) (code NABM 1707)

Arbovirus : Recherche des IgG spécifiques par EIA (code NABM 1708)

La technique de RT-PCR n'est pas inscrite à la NABM et n'est pas prise en charge par l'Assurance Maladie.

En 2007, 21 800 actes de recherche des IgM spécifiques par EIA (code NABM 1707), 16 000 actes de recherche des IgG spécifiques par EIA (code NABM 1708) et aucun acte de culture cellulaire orientée ou d'identification ont été pris en charge par l'Assurance Maladie. Ces chiffres comprennent toutes les arboviroses. Ils correspondent à l'activité ambulatoire et en établissements de santé privés pour la France métropolitaine et en Guadeloupe, Martinique, Réunion et Guyane. Les actes réalisés en secteur hospitalier public ne sont pas comptabilisés.

### **IV. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ETRANGERES**

Les nomenclatures américaine (CPT 2007), australienne (MBS 2009), belge (2009) et québécoise (2008) ont été consultées. Les actes de détection de l'antigène NS1, d'isolement et caractérisation viraux, de détection des IgM/IgG spécifiques et de RT-PCR n'ont pas été identifiés dans ces nomenclatures.



## METHODE D'EVALUATION

---

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport par la HAS (cf. Annexe I) est fondée sur :

- l'analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique ;
- la position argumentée de professionnels de santé recueillie par un groupe de travail interrogé à distance.

### I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis avec le chef de projet, en langue anglaise et française, depuis janvier 1999.

Les sources suivantes ont été interrogées : bases de données (*Medline*, *Embase*), *The Cochrane Library*, sites Internet d'organismes diffusant des recommandations et/ou des évaluations technologiques, sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Une veille sur les sites Internet et une mise à jour mensuelle sur *Medline* ont été réalisées jusqu'en avril 2009.

#### I.1 Bases automatisées de données bibliographiques

##### I.1.1 Liste des bases interrogées

Les bases de données bibliographiques automatisées suivantes ont été interrogées :

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis) ;
- *Embase* (Elsevier, Pays-Bas)
- Pascal (CNRS-INIST, France) ;
- BDSP (Banque de données en santé publique, France).

##### I.1.2 Stratégie d'interrogation des bases et résultats

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MeSH pour *Medline*), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET », « OU » et « SAUF ». Pour chaque sujet, un listing trié en fonction du niveau de preuve a été généré.

Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées.

Le tableau 2 présente la stratégie et les résultats de la recherche en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée.

Dans ce tableau 2, la dénomination indiquée du type de document correspond à celle fournie par les bases. Elle ne constitue pas le résultat de l'appréciation méthodologique, réalisée par la HAS lors de l'analyse critique - postérieure à la recherche documentaire - des documents concernés, ce qui explique la différence entre les résultats de ce tableau 2 et les résultats de l'analyse (cf. *infra*).

**Tableau 2.** Stratégie de recherche documentaire et résultats.

Type d'étude / Sujet Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
<b>Diagnostic de la dengue par l'Ag NS1 / Recommandations</b>	1999 – avr. 2009	M, E : 0
Etape 1 dengue/de OR dengue virus/de OR dengue/ti ET		
Etape 2 diagnosis/de OR diagnos*/ti OR detect*/ti OR test*/ti ET		
Etape 3 ns1 protein, dengue virus type 2/de OR ns1/ti,ab ET		
Etape 4 <i>guidelines as topic/de OR practice guidelines as topic/de OR health planning guidelines/de OR consensus development conferences as topic/de OR consensus development conferences, NIH as topic/de OR practice guideline*/de OR guideline*/de OR consensus development conference/de OR consensus development conference, NIH/de OR consensus development/de OR recommendation*/ti OR guideline*/ti OR consensus conference*/ti,ab OR consensus statement*/ti,ab</i>		
<b>Diagnostic de la dengue par l'Ag NS1 / Méta-analyses, revues systématiques</b>	1999 – avr. 2009	M, E : 0
Etape 1 ET		
Etape 2 ET		
Etape 3 ET		
Etape 5 <i>meta-analysis as topic/de OR meta-analysis/de OR systematic review/de OR meta-analys*/ti OR metaanalys*/ti OR systematic* review*/ti,ab</i>		
<b>Diagnostic de la dengue par l'Ag NS1 / Etudes contrôlées</b>	1999 – avr. 2009	M, E : 0
Etape 1 ET		
Etape 2 ET		
Etape 3 ET		
Etape 6 <i>controlled clinical trials as topic/de OR controlled clinical trial/de OR randomized controlled trials as topic/de OR randomized controlled trial/de OR single-blind method/de OR double-blind method/de OR single blind procedure/de OR double blind procedure/de OR randomization/de OR random allocation/de OR cross-over studies/de OR crossover procedure/de OR random*/ti</i>		
<b>Diagnostic de la dengue par l'Ag NS1 / Etudes de cohorte</b>	1999 – avr. 2009	M, E : 0
Etape 1 ET		
Etape 2 ET		
Etape 3 ET		
Etape 7 <i>cohort stud*/de OR cohort analysis/de OR longitudinal stud*/de OR follow-up studies/de OR follow up/de OR prospective stud*/de OR cohort stud*/ti</i>		
<b>Diagnostic de la dengue par l'Ag NS1 / Essais cliniques, études comparatives, rétrospectives, de cas contrôlés</b>	1999 – avr. 2009	M, E : 14
Etape 1 ET		
Etape 2 ET		
Etape 3 ET		
Etape 8 <i>clinical trials as topic/de OR case-control stud*/de OR retrospective stud*/de OR comparative study/de OR clinical trial*/de OR versus/ti OR compar*/ti</i>		

**Tableau 2. (suite)** Stratégie de recherche documentaire et résultats.

<b>Diagnostic de la dengue par l'Ag NS1 / Etudes de cas</b>	1999 – avr. 2009	M, E : 0
Etape 1 ET		
Etape 2 ET		
Etape 3 ET		
Etape 9 <i>case study/de OR case report*/de OR case stud*/ti,ab OR case report*/ti,ab</i>		
<b>Diagnostic de la dengue par l'Ag NS1 / Etudes sans niveau de preuve</b>	1999 – avr. 2009	M, E : 39
Etape 1 ET		
Etape2 ET		
Etape 3 SAUF	Etape 4 OR Etape 5 OR Etape 6 OR Etape 7 OR Etape 8 OR Etape 9	
<b>Diagnostic de la dengue / Recommandations, méta-analyses, revues systématiques et revues de la littérature</b>	2004 – avr. 2009	M : 47
Etape 1 ET		
Etape 2 OU		
Etape 10 <i>dengue/diagnosis/de</i>		
ET		
Etape 4 OU		
Etape 5 OU		
Etape 11 <i>review literature as topic/de OR review of literature/ti OR review/de</i>		
<b>Dengue / Données économiques</b>	1999 – avr. 2009	M, E : 142
Etape 1 ET		
Etape 12 <i>cost*/ti OR economics*/ti OR (cost et illness)/ti,ab OR (burden et disease)/ti,ab OR cost/de OR cost allocation/de OR cost-benefit analysis/de OR cost benefit analysis/de OR cost control/de OR cost of illness/de OR cost saving*/de OR cost sharing/de OR cost planning/de OR cost effectiveness analysis/de OR financing cost/de OR budget*/de OR health care sector/de OR health care financing/de OR health care cost*/de OR health economic*/de OR financing, government/de OR financial support/de OR health expenditures/de OR economic analysis/de OR economic calculation/de OR economic data/de OR economic study/de OR economic impact/de OR economic information/de OR economic aspect/de OR economics, hospital/de OR financial management, hospital/de OR hospital cost*/de OR hospital charge*/de OR hospital billing/de OR hospital finance/de OR hospital purchasing/de OR hospital running cost/de OR insurance, health/de OR insurance, health, reimbursement/de OR social security/de OR social insurance/de OR pharmacoeconomics/de</i>		
OU		
Etape 13 <i>dengue/economics/de</i>		
M : Medline ; E : Embase		
de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract : * : troncature		

Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en mai 2009.

## I.2 Sites internet

Les sites Internet suivant ont été visités en février 2009 :

- Sites français référençant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique :
  - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
  - Bibliothèque interuniversitaire de Médecine
  - Bibliothèque Médicale AF Lemanissier
  - Catalogue et Index des Sites Médicaux Francophones
  - Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques
  - Direction de la Santé et du Développement Social de Guadeloupe
  - Direction de la Santé et du Développement Social de la Martinique
  - Etablissement Français du Sang
  - Evaluation des Technologies de Santé pour l'Aide à la Décision
  - Institut de Recherche pour le Développement
  - Institut de Veille Sanitaire
  - Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
  - Institut Pasteur
  - Institut Pasteur de Guadeloupe
  - Institut Pasteur de la Guyane
  - Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie
  - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
  - Ministère de la Santé et des Sports
  - Société de Pathologie exotique
  - Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
  - Société Française de Médecine Générale
  - Société Française d'Immunologie
- Sites étrangers référençant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique :
  - *Adelaide Health Technology Assessment*
  - Agence Canadienne des Médicaments et des technologies de la Santé
  - Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé
  - Agence de la Santé Publique du Canada
  - *Agency for Healthcare Research and Quality*
  - *Alberta Heritage Foundation for Medical Research*
  - *Alberta Medical Association*
  - *American College of Physicians*
  - *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical*
  - *Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center*
  - *California Technology Assessment Forum*
  - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
  - *Centers for Disease Control and Prevention*
  - Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
  - *Centre for Clinical Effectiveness*

- *Centre for Reviews and Dissemination*
- *CMA Infobase*
- *Cochrane Library*
- *College of Physicians and Surgeons of Alberta*
- *European Medicines Agency*
- *Euroscan*
- *Food and Drug Administration*
- *Guideline Advisory Committee*
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee*
- *Guidelines Finder (National Library for Health)*
- *Guidelines International Network*
- *Health and Safety Executive Horizon Scanning*
- *Health Services Technology Assessment Text*
- *Horizon Scanning*
- *Institute for Clinical Evaluative Sciences*
- *Institute for Clinical Systems Improvement*
- *Institute for Health Economics Alberta*
- *Intute : Health and Life Sciences*
- *Medical Services Advisory Committee*
- *Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee*
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*
- *National Guideline Clearinghouse*
- *National Health and Medical Research Council*
- *National Horizon Scanning Centre*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence*
- *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*
- *New Zealand Guidelines Group*
- *New Zealand Health technology Assessment*
- *Ontario Health Technology Advisory Committee*
- *Ontario Medical Advisory Secretariat*
- *Organisation Mondiale de la Santé*
- *Pan America Health Organization*
- *Regional Evaluation Panel*
- *Santé Canada*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
- *Singapore Ministry of Health*
- *Tripdatabase*
- *U.S. Preventive Services Task Force*
- *Veterans Affairs Technology Assessment Program*
- *Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines*
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration*

En complément, une recherche sur Internet a été effectuée via les moteurs de recherche.

## II. SELECTION DES DOCUMENTS IDENTIFIES

La recherche bibliographique présentée ci-dessus a permis d'identifier 264 documents. A la lecture des résumés, les documents présentant les caractéristiques suivantes ont été retenus :

- études cliniques évaluant la détection de l'antigène NS1 par techniques ELISA ou ICT : performance diagnostique (sensibilité/spécificité), place dans la stratégie diagnostique, impact sur la prise en charge thérapeutique et sanitaire ;
- documents généraux sur la dengue (histoire naturelle, diagnostic, prise en charge).

Cette première sélection a permis d'identifier 40 documents dont 27 études cliniques, un rapport de l'OMS (13) et 15 documents généraux sur la dengue.

À la lecture des 27 études cliniques, une deuxième sélection a été réalisée.

Pour les études évaluant uniquement la technique ELISA, n'ont pas été retenues celles dont :

- la population de patients étudiée est atteinte par un seul sérotype du virus dengue (cette technique doit pouvoir être utilisée quelque soit le sérotype en cause) ;
- la technique étudiée est spécifique d'un seul sérotype du virus de la dengue (car les résultats ne sont pas extrapolables à la population générale qui peut être atteinte par tous les sérotypes du virus) ;
- 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 les études évaluant uniquement la technique ICT, n'ont pas été retenues les études dont :

- 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 analysées dans ce rapport.

Les comparateurs utilisés pour évaluer de la performance diagnostique de ces techniques sont présentés dans la partie « Résultats de l'évaluation ».

## III. GROUPE DE TRAVAIL

### III.1 Constitution

Les disciplines suivantes ont été sollicitées pour participer au groupe de travail de cette évaluation :

- médecin de pathologie infectieuse et tropicale, clinique et biologique ;
- médecin généraliste ;
- pédiatre ;

- médecin interniste ;
- biologiste médical ;
- médecin de santé publique ;
- anesthésiste réanimateur.

Le groupe de travail a été constitué de professionnels de santé identifiés dans la littérature ou indiqués par les organismes professionnels suivants :

- Société de pathologie exotique
- Société de pathologies infectieuses de langue française
- Société française d'immunologie
- Société française de pédiatrie
- Société française de sante publique
- Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales
- Société française de microbiologie

La société française de biologie clinique, la société française de médecine générale, la société nationale française de médecine interne et le collège français des anesthésistes réanimateurs ont également été sollicités mais n'ont pas indiqué de noms.

### **III.2 Composition**

Les membres ayant participé au groupe de travail sont :

- Dr Nadine BAJAL, Pharmacien Biologiste, Laboratoire du Nord caraïbes (Privé), Saint Pierre (Martinique) ;
- Pr Olivier BOUCHAUD, Médecin de pathologie infectieuse et tropicale, Hôpital Avicenne (Public), Bobigny (Seine Saint Denis) ;
- Dr André CABIE, Médecin de pathologie infectieuse et tropicale, CHU de Fort-de-France (Public), Fort-de-France (Martinique) ;
- Pr Raymond CESAIRE, Biologiste Virologue, CHU Pierre Zobda Quitman Fort-de-France (Public), Fort-de-France (Martinique) ;
- Dr Bernard-Alex GAÜZERE, Réanimateur, médecine tropicale, Centre hospitalier de la réunion, Saint Denis (Réunion) ;
- Dr Patrick IMBERT, Pédiatre - Pathologie infectieuse et tropicale, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin (Public), Saint Mandé (val de Marne) ;
- Dr Brigitte MOREAU, Biologiste - Bactériologie - Virologie - Hygiène, Centre hospitalier Andrée Rosemon (Public), Cayenne (Guyane) ;
- Pr Hugues TOLOU, Biologiste - Virologue, Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées (Public), Marseille (Bouches du Rhône).

### **III.3 Déclaration d'intérêts**

Aucun des membres du groupe de travail n'a déclaré d'intérêt en relation avec le sujet de cette évaluation.

### **III.4 Recueil de la position argumentée du groupe de travail**

Le groupe de travail a été consulté en mai 2009 sur :

- la lisibilité et le contenu scientifique du rapport d'évaluation ;
- l'intérêt de la détection de l'antigène NS1 de la dengue fondé sur leur expérience.

La position du groupe de travail a été recueillie par questionnaire (cf. Annexe II).

Les réponses au questionnaire ont été synthétisées ; cette synthèse a ensuite été validée par le groupe.

Concernant la lisibilité et le contenu scientifique du rapport d'évaluation, les membres du groupe de travail ont indiqué que le rapport d'évaluation est très lisible et de bon contenu scientifique. Certains membres du groupe de travail ont proposé quelques modifications du rapport qui ont été prises en compte.

Concernant l'intérêt de la détection de l'antigène NS1 de la dengue, la synthèse des réponses au questionnaire est rapporté dans les paragraphes « position du groupe de travail ».



## RESULTATS DE L'ÉVALUATION

---

### I. PRESENTATION DE LA LITTÉRATURE ANALYSÉE

Le rapport de l'OMS est issu d'un groupe de travail réunissant 60 experts provenant de 20 pays et de personnel de l'OMS réunis à Genève en octobre 2006. Les méthodes de sélection des études cliniques citées et de recueil de l'avis des experts ne sont pas précisées (13).

Les 10 études analysées sont des séries de cas évaluant l'efficacité de l'acte en termes de sensibilité et de spécificité. Aucune étude évaluant la place de l'acte dans la stratégie diagnostique, ses impacts sur la prise en charge thérapeutique et sanitaire n'ont été identifiées. Elles sont présentées dans le tableau 3.

Parmi ces 10 études, 9 évaluent la technique ELISA (représentant 1813 patients ou sérums au total) (15-17), 3 études évaluent la technique ICT (représentant 678 patients ou sérums au total) (15,18,19) et 2 études évaluent les techniques ELISA et ICT (représentant 458 patients ou sérums au total) (15,19).

Les études analysées sont majoritairement rétrospectives (7 rétrospectives (15-18,20-22), et 3 prospectives (19,23,24)).

Le type de test diagnostique de référence est variable selon les études :

- isolement viral/RT-PCR/recherche des IgG-IgM anti-dengue : 2 études (16,23) ;
- isolement viral/RT-PCR : 3 études (15,17,21) ;
- RT-PCR/recherche des IgG-IgM anti-dengue : 2 études (19,20) ;
- recherche des IgG-IgM anti-dengue : 3 études (18,22,24).

Toutes les études analysées rapportent une valeur de sensibilité et seulement 6 études rapportent une valeur de spécificité (15,17-19,23,24).

Ces études rapportent les valeurs de sensibilité en fonction :

- du nombre de jours de maladie (toutes les études) ;
- du type d'infection (dengue primaire/secondaire) (5 études : (16,19,20,23,24)) ;
- du sérotype viral (5 études : (15,17,19,21,24)) ;
- de la gravité de la dengue (22,23).

Ces études comportent des limites méthodologiques : 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 (16,19,20).

**Tableau 3.** Etudes analysées

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Type d'étude	Population	Nombre de jours de maladie			Test(s) diagnostique(s) de référence	Test(s) évalué(s) (nom/fabricant)
			Nombre de jours depuis l'apparition de la fièvre	Nombre de patients Dengue	Nombre de patients contrôle		
<i>Lapphra</i> , 2008 (23)	- prospective - patients consécutifs : NR - aveugle : oui	235 patients avec fièvre d'origine inconnue - groupe dengue : 171 patients, âge médian : 18 ans, % F : 45 Gravité de la dengue <sup>†</sup> : 151 DC, 20 DH Sérologie : 13 Dengue I <sup>aire</sup> , 158 Dengue II <sup>aire</sup> Sérotype : NR - groupe contrôle : 64 autres maladies fébriles, âge médian : 17 ans, % F : 40,6	1j 2j 3j 4j 5j	16 21 30 51 53	8 7 23 11 15	Isolement viral ou RT-PCR ou recherche des IgM/IgG anti- dengue	ELISA (Platelia /Biorad)  Avec et sans dissociation du complexe immun
<i>Blacksell</i> 2008 (24)	- prospective - patients consécutifs : NR - aveugle : oui	92 patients suspectés de dengue - groupe dengue : 38 patients, âge médian : NR, % F : NR Gravité de la dengue <sup>†</sup> : NR Sérologie : 4 Dengue I <sup>aire</sup> , 33 Dengue II <sup>aire</sup> , indéterminée : 1 Sérotype : 9 DEN- I, 5 DEN- II, 2 DEN- III, 9 DEN- IV, 13 inconnus - groupe contrôle : 54 patients (12 typhus des broussailles, 4 typhus murins, 1 virus de l'encéphalite japonaise, 1 septicémie à streptocoque pyogène, 36 sans diagnostic) ; âge médian : NR, % F : NR	Nombre de jours médian depuis l'apparition de la fièvre (E) : - groupes dengues et contrôle : 5 (4-7) et 9 (7-12)			Recherche des IgM/IgG anti- dengue	ELISA (NR/Panbio)  Dissociation du complexe immun : NR

**Tableau 3. (suite) Études analysées**

McBride, 2009 (20)	- rétrospective - patients consécutifs : NR - aveugle : NR	91 sérums de 62 patients atteints de dengue âge médian : NR, % F : NR Gravité de la dengue <sup>†</sup> : NR Sérologie : 40 Dengue I <sup>aire</sup> , 44 Dengue II <sup>aire</sup> , 7 NR Sérotype : 3 DEN- I, 60 DEN- II, 6 DEN- III, 16 DEN-IV, 6 inconnus	Nombre de jours de maladie	Nombre de sérums	RT-PCR ou séroconversion des IgG anti-dengue ou détection des IgM anti-dengue	2 Kits ELISA (Platelia/Biorad) (Pan-E/Panbio)  Dissociation des complexes immuns : NR
			0j	11		
			1j	12		
			2j	11		
			3j	11		
			4j	7		
			5j	12		
			6j	10		
			7j	11		
8j	6					
Bessoff, 2008 (21)	- rétrospective - patients consécutifs : NR - aveugle : NR	208 sérums de patients atteints de dengue âge médian : NR, % F : NR Gravité de la dengue : NR Sérologie : 58 Dengue I <sup>aire</sup> , 150 Dengue II <sup>aire</sup> Sérotype : 56 DEN- I, 45 DEN- II, 52 DEN- III, 55 DEN-IV	Sérums collectés pendant les 5 jours après l'apparition des symptômes		RT-PCR en temps réel et isolement viral	2 Kits ELISA (Platelia/Biorad) (Pan-E/Panbio)  Dissociation des complexes immuns : NR
Chuansumrit, 2008 (22)	- rétrospective - patients consécutifs : NR - aveugle : NR	434 sérums de 165 patients atteints de dengue âge médian (EI) : 11,3 ans (8,9-13,5), % F : 46 Gravité de la dengue <sup>†</sup> : 42 DC, 50 DHI, 63 DHII, 10 DHIII et IV Sérologie : 30 Dengue I <sup>aire</sup> , 135 Dengue II <sup>aire</sup> Sérotype : NR	Nombre de jours de maladie	Nombre de sérums	Recherche des IgM/IgG anti-dengue	ELISA (Platelia/Biorad)  Dissociation des complexes immuns : NR
			0j	0		
			1j	0		
			2j	7		
			3j	13		
			4j	52		
			5j	108		
			6j	137		
			7j	84		
8j	28					
9j	5					

**Tableau 3. (suite) Études analysées**

Kumarasamy, 2007 (16)	- rétrospective - patients consécutifs : NR - aveugle : NR	224 sérums de patients atteints de dengue âge médian : NR, % F : NR Gravité de la dengue <sup>†</sup> : NR Sérologie : 192 Dengue I <sup>aire</sup> , 32 Dengue II <sup>aire</sup> Sérotype : NR	Nombre de jours moyen depuis l'apparition de la fièvre (écart) :4,5 (0-8)		Isolement viral et/ou RT-PCR et/ou séroconversion ou doublement du taux des IgM anti-dengue	ELISA (Platelia/Biorad)  Dissociation des complexes immuns : NR
Dussart, 2006 (17)	- rétrospective - patients consécutifs : NR - aveugle : oui	299 sérums de patients atteints de dengue 70 sérums de patients atteints de syndrome <i>dengue like</i> (50), fièvre jaune (20) âge moyen : 33 ans, % F : 48 Gravité de la dengue : pas de DH et de DSC Sérologie : NR Sérotype : 42 DEN- I, 43 DEN- II, 109 DEN- III, 49 DEN-IV, 56 inconnus	Nombre de jours depuis l'apparition de la fièvre	Nombre de sérums dengue	Isolement viral et/ou RT-PCR	ELISA (Platelia/Biorad)  Dissociation des complexes immuns : NR
			0j			
			1j	15		
			2j	70		
			3j	59		
			4j	40		
			5j	25		
			6j	19		
			>=7j	18		
			NR	20		
				33		
Chaiyaratana, 2009 (18)	- rétrospective -patients consécutifs : NR -aveugle : NR	199 sérums de patients atteints de dengue âge médian : NR, % F : NR Gravité de la dengue <sup>†</sup> : 49 DC, 150 DH Sérotype : NR 21 sérums de patients atteints de d'autres maladies fébriles	Jour de défervescence	Nombre de sérums dengue	Recherche des IgM/IgG anti-dengue	ICT (NS1 ag Strip/Biorad)  Dissociation des complexes immuns : SO
			J-4	2		
			J-3	5		
			J-2	28		
			J-1	54		
			J0	64		
			J+1	33		
			J+2	13		

**Tableau 3. (suite) Études analysées**

Hang, 2009, (19)	- prospective - patients consécutif : oui - aveugle : oui	138 patients suspectés de dengue - groupe dengue : 125 patients, âge médian : 16 ans, % F : 55,2 Gravité de la dengue <sup>†</sup> : 49 DC, 16 DHI, 40 DHII, 20 DHIII Sérologie : 24 Dengue I <sup>aire</sup> , 93 Dengue II <sup>aire</sup> , 8 indéterminés Sérotype : 63 DEN- I, 20 DEN- II, 25 DEN- III, 3 DEN-IV, 14 inconnus - groupe contrôle : 13 autres maladies fébriles, âge médian : 12 ans, % F : 53,8	Nombre de jours médian de maladie (écarts) - groupe contrôle : 3 (1-6) - groupe dengue : 3 (1-6)	Algorithme basé sur RT-PCR et/ou recherche des IgM/IgG anti-dengue	ELISA (Platelia/Biorad)  Dissociation des complexes immuns : NR  ICT (LFRT/Biorad)
Dussart, 2008 (15)	- rétrospective - patients consécutif : NR - aveugle : oui	- groupe dengue : 272 sérums, âge médian : NR, % F : NR Gravité de la dengue <sup>†</sup> : symptômes de DC, pas de DH et de DSC Sérologie : NR Sérotype : 33 DEN- I, 42 DEN- II, 101 DEN- III, 46 DEN-IV, 50 inconnus - groupe contrôle : 48 sérums <i>dengue like syndrome</i> <sup>‡</sup> , âge médian : NR, % F : NR Nombre de jours de maladie : 1 à 4	Nombre de Jours après l'apparition de la fièvre 0j 1j 2j 3j 4j 5j 6j >=7j	Nombre de sérums dengue 20 74 60 42 24 18 15 19	RT-PCR et/ou isolement viral  ELISA (Pan-E/Panbio)  Dissociation des complexes immuns : NR  ICT (NS1 Ag Strip/Biorad)

NR : non renseigné ; F : Femme ; DC : dengue classique ; DH : dengue hémorragique ; I<sup>aire</sup> : primaire ; II<sup>aire</sup> : secondaire ; RT-PCR : *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain reaction* ; ELISA : *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* ; j : jour ; EI : Ecart Interquartile ; DSC : dengue avec syndrome de choc ; SO : sans objet ; † : Selon la classification de l'OMS ; ‡ : *dengue like syndrome* défini par température > ou = à 38.5°C, arthralgie, maux de tête et/ou myalgie

## II. EFFICACITE

Le rapport de l'OMS rapporte qu'étant donné que l'antigène NS1 apparaît pendant la phase précoce de la maladie et avant l'apparition des anticorps, cet acte est utile pour une détection précoce des cas isolés de dengue et lors d'une épidémie (13). La technique de détection de l'antigène NS1 (ELISA et/ou ICT) n'est pas précisée. Il ajoute que des évaluations sont nécessaires pour préciser son utilité et son rapport coût/efficacité. Aucune valeur de sensibilité ou de spécificité n'est rapportée.

### II.1 ELISA

#### II.1.1 Littérature

9 études totalisant 1993 patients ont été analysées. Parmi ces 9 études, 6 sont rétrospectives (15-17,20-22) et 3 prospectives (19,23,24). Il existe une hétérogénéité entre ces études portant sur le type de test évalué (Cf. tableau 4).

La spécificité est très élevée et homogène entre les études : de 97,9 à 100 %.

Sachant que la protéine NS1 est détectée principalement dans le sérum des patients atteints de dengue en phase précoce (14), les études analysées ont rapporté la sensibilité en fonction du nombre de jours de la maladie (Cf. tableau 4).

De 0 à 5 jours de maladie, la sensibilité varie de 58,1 à 93,3 % et de 6 à plus de 7 jours de maladie, la sensibilité varie de 5,3 à 68,4 %. La sensibilité de cette technique semble meilleure lorsqu'elle est réalisée entre 0 et 5 jours de maladie. Aucune analyse statistique n'a été rapportée.

D'autres facteurs explicatifs ont été étudiés : le type d'infection (dengue primaire/secondaire), le sérotype viral, la gravité de la dengue.

#### Type d'infection (primaire/secondaire)

Parmi les 9 études évaluant la technique ELISA, 5 ont rapporté les valeurs de sensibilité en fonction du type d'infection (Cf. tableau 5) (16,19,20,23,24).

La sensibilité semble meilleure chez les patients atteints de dengue primaire (de 75 à 97,5 %) que chez les patients atteints de dengue secondaire (54,5 à 78,5 %) qui pourrait s'expliquer par l'interférence des anticorps anti NS1 préexistants. Cependant, les analyses statistiques réalisées sont discordantes : 2 études rapportent des différences de sensibilité non statistiquement significatives entre les patients atteints de dengue primaire et ceux atteints de dengue secondaire (19,23), 2 études rapportent une différence de sensibilité statistiquement significative (16,20) et une étude n'a pas rapportée d'analyse statistique. Cette discordance ne permet pas de conclure.

**Tableau 4.** Sensibilité (Se) et spécificité (Spé) en % de la détection de l'antigène NS1 par technique ELISA dans le diagnostic de la dengue.

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Test(s) évalué(s) Nom/Fabricant	Nombre de jours de maladie	Se (IC)	Spé (IC)
Hang, 2009, (19)	Platelia/Biorad	Nombre de jours médian de maladie (écarts) : 3 (1-6) (n=138)	83,2 (75,5-89,3)	100 (86,7-100)
McBride, 2009 (20)	Platelia/Biorad	Nombre de jours de maladie		
		0j-5j (N=64)	88,5	NR
		6j-8j (N=27)	53,8	NR
	Total	73,6 (63,7-81,6)	NR	
Pan-E/Panbio	0j-5j (N=64)	73	NR	
	6j-8j (N=27)	51,3	NR	
Total	63,7 (53,5-72,9) <sup>ns</sup>	NR		
Lapphra, 2008 (23)	Platelia/Biorad Dissociation des complexes immuns : Sans Avec	Nombre de jours depuis l'apparition de la fièvre 1-5 j (n=268)	63,2 (55,7-70)	98,4 (91,7-99,7)
			72	NR
Blacksell 2008 (24)	NR/Panbio	Nombre médian de jours depuis l'apparition de la fièvre (EI)		
		5 (4-7) (N=38)	63,2 (53,4-73)	100
		9 (7-12) (N=38)	5,3 (0,7-9,8)	100
		Total	34,2 (27,4-41,11)	100
Bessoff, 2008 (21)	Platelia/Biorad  Pan-E/Panbio	Pendant les 5 jours après l'apparition des symptômes (N=208)	83,2 (77,5-87,7)	NR
			64,9 (58,2-71,1)	NR
Chuansumrit, 2008 (22)	Platelia/Biorad	Nombre de jours de maladie		
		2- 5j (N=180)	66,7	NR
		6-9j (N=254)	37,8	NR
Total	49,7	NR		
Dussart, 2008 (15)	Pan-E/Panbio	Nombre de Jours après l'apparition de la fièvre		
		0-5j (N=238)	58,1	NR
		6->=7j (N=34)	29,4	NR
Total	55,1 (49-61,2)	97,9 (88,9-99,9)		
Kumarasamy, 2007 (16)	Platelia/Biorad	Nombre de jours moyen depuis l'apparition de la fièvre (écart) : 4,5 (0-8) (N=224)	93,3	NR
Dussart, 2006 (17)	Platelia/Biorad	Nombre de jours depuis l'apparition de la fièvre		
		0-5j (N=228)	83,7	
		6->=7j (N=38)	68,4	
Total	81,6 (76,4-86,1)	100 (84,9-100) <sup>†</sup>		

ELISA : *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* ; IC : Intervalle de confiance 95 % ; NR : non renseigné ; j : jour ; EI : Ecart Interquartile ; n : nombre de patients, N = nombre de sérums ; † : IC97,5 %.Mc Bride : différence de sensibilité total Biorad vs Panbio non statistiquement différente (p = 0,052). Dussart 2006 : échantillons équivoques exclus de l'analyse.

**Tableau 5.** Sensibilité (Se) en % de la détection de l'antigène NS1 par technique ELISA dans le diagnostic de la dengue en fonction du type d'infection.

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Test(s) évalué(s) Nom/Fabricant	Se [IC]		p
		Dengue primaire (No NS1 + /No testés)	Dengue secondaire (No NS1 + /No testés)	
Hang, 2009 (19)	Platelia/Biorad	95,8 [78,9-99,9] (23/24)	78,5 [68,8-86,3] (73/93)	p = 0,07
McBride, 2009 (20)	Platelia/ Biorad	97,5 (39/40)	59,1 (26/44)	p < 0,001
	Pan-E/Panbio	77,5 (31/40)	54,5 (24/44)	p = 0,013
Lapphra, 2008 (23)	Platelia/Biorad	76,9 (10/13)	64,5 (102/158)	p = 0,545
Blacksell, 2008 (24)	NR/Panbio	75 (3/4)	60,1 (20/33)	NR
Kumarasamy, 2007 (16)	Platelia/Biorad	97,4 (187/192)	68,8 (22/32)	p < 0,0000

ELISA : *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* ; IC : Intervalle de confiance 95 % ; No : nombre ; NR : non renseigné.  
Différence de sensibilité statistiquement significative entre dengue primaire et dengue secondaire si p < 0,05.

### Sérotype viral

Parmi les 9 études évaluant la technique ELISA, 5 ont rapporté les valeurs de sensibilité en fonction du sérotype viral (Cf tableau 6) (15,17,19,21,24). Seulement 2 études évaluant deux tests différents (Platelia/Biorad et Pan-E/Panbio) ont rapporté une analyse statistique (15,19). Ces analyses sont discordantes.

Une étude rapporte une différence de sensibilité statistiquement significative entre les patients infectés par le sérotype DENV-IV et les patients infectés par les sérotypes DENV-I, DENV-II et DENV-III (21,7 vs 84,8, 71,4, 65,3 respectivement p < 0,0001) (15).

Une étude rapporte une différence de sensibilité statistiquement significative entre les patients infectés par le sérotype DENV-II et les patients infectés par les sérotypes DENV-I et DENV-III (respectivement 55 vs 98 p < 0,001 et 55 vs 96 p = 0,004) (19).

### Gravité de la maladie

Deux études ont rapporté les valeurs de sensibilité en fonction de la gravité de la maladie (16,23). Elles ne rapportent pas de différence de sensibilité statistiquement significative entre la dengue classique et la dengue hémorragique Lapphra *et al.* (23) : DC (n=151) : 65,1% et DH (n = 20) : 68,4 % ; Chuansumrit *et al.* (22) : DC (N = 113) : 62,8 %, DH I (N = 119) : 43 %, DH II (N = 177) : 49 %, DH III et IV (N = 25) : 20 %).



**Tableau 6.** Sensibilité (Se) en % de la détection de l'antigène NS1 par technique ELISA dans le diagnostic de la dengue.

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Test(s) évalué(s) Nom/Fabrica nt	Se [IC] (No NS1 + /No testés)				p
		DENV-I	DENV-II	DENV-III	DENV-IV	
Hang, 2009, (19)	Platelia/Biorad	98 (62/63)	55 (11/20)	96 (24/25)	NR	DENV-I vs DENV- II : p < 0,001  DENV-III vs DENV-II : p = 0,004
<i>Blacksell</i> 2008 (24)	NR/Panbio	77,8 (7/9)	60 (3/5)	0 (0/2)	66,7 (6/9)	NR
<i>Bessoff</i> , 2008 (21)	Platelia/Biorad	92,9 [83-97,2] (52/56)	82,2 [68,7-90,7] (37/45)	86,5 [74,7-93,3] (45/52)	70,9 [57,9-81,2] (39/55)	NR
	Pan-E/Panbio	78,6 [66,2-87,3] (44/56)	75,6 [61,3-85,8] (34/45)	71,2 [57,7-81,7] (37/52)	36,4 [24,9-49,6] (20/55)	NR
Dussart, 2008 (15)	Pan-E/Panbio	84,8 [68,1-94,9] (28/33)	71,4 [55,4-84,3] (30/42)	65,3 [55,2-74,5] (66/101)	21,7 [10,9-36,4] (10/46)	DENV I, II et III vs DENV-IV : p < 0,0001
Dussart, 2006 (17)	Platelia/Biorad	90.5 (38/42)	86 (37/43)	86.2 (94/109)	87,7 (43/49)	NR

ELISA : *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* ; IC : Intervalle de confiance 95 % ; NR : non renseigné ; Si p<0,05, différence statistiquement significative. Dussart 2006 : les 4 échantillons équivoques sont considérés négatifs.

### Conclusion

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

La sensibilité semble plus élevée lorsque la détection de l'antigène NS1 est réalisée pendant la phase précoce de la maladie (entre 0 et 5 jours de maladie) (de 58,1 à 93,3 %). Aucune analyse statistique comparant les valeurs de sensibilité entre les phases précoce et tardive n'a été rapportée. Toutefois, pendant la phase précoce de la maladie, les valeurs de sensibilité rapportées sont variables d'une étude à l'autre.

Les études analysées ne permettent pas de conclure à un effet ou à l'absence d'effet du type d'infection (dengue primaire ou secondaire) et du sérotype viral sur la sensibilité car les analyses statistiques sont discordantes.

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

### *II.1.2 Position du groupe de travail*

Le groupe de travail a estimé que la sensibilité de la détection de l'antigène NS1 est variable. Plusieurs facteurs pouvant expliquer cette variabilité ont été proposés dans la littérature. Le groupe de travail s'est prononcé sur leurs pertinences.

#### Nombre de jours de maladie

Le groupe de travail a estimé que la sensibilité de la détection de l'antigène NS1 est meilleure lorsqu'elle est réalisée en phase précoce de la maladie (entre 0 et 5 jours de maladie) par rapport à la phase tardive (à partir de 6<sup>e</sup> jour de maladie). Cet effet n'a pas été évalué par des analyses statistiques.

Un membre du groupe de travail a précisé qu'il n'est pas surprenant de constater que l'antigène NS1 soit moins bien détecté après le 4 ou 5<sup>e</sup> jour d'évolution de la maladie, en raison du ralentissement de la réplication virale, et de l'apparition d'anticorps qui éliminent ou masquent la protéine NS1.

#### Type d'infection (primaire/secondaire)

La position du groupe de travail quant à l'effet du type d'infection sur la sensibilité de la détection de l'antigène NS1 est rapportée ci dessous :

- pas évalué : 3 experts. Il n'existe pas de données précises sur la variation du niveau de production de la protéine selon la forme, primaire ou secondaire, de la maladie.
- effet : 3 experts. La sensibilité est meilleure chez les patients atteints de dengue primaire que chez les patients atteints de dengue secondaire.
- pas d'effet : 2 experts.

Un membre du groupe de travail a précisé que l'effet du type d'infection sur la sensibilité de la détection de l'antigène NS1 est peu relevant en pratique clinique. Ce qui est important, c'est de porter rapidement le diagnostic de dengue, qu'elle soit primaire ou secondaire.

#### Sérotype viral

Le groupe de travail a estimé que l'effet du sérotype viral sur la sensibilité de la détection de l'antigène NS1 est :

- pas d'effet : 4 experts ;
- pas évalué : 3 experts ;
- ne se prononce pas : 1 expert.

#### Gravité de la maladie

Le groupe de travail a estimé que l'effet de la gravité de la maladie sur la sensibilité de la détection de l'antigène NS1 est :

- pas d'effet : 5 experts ;
- pas évalué : 2 experts ;
- ne se prononce pas : 1 expert.

## II.2 Immunochromatographie

### II.2.1 Littérature

Trois études totalisant 609 patients ont été analysées (Cf. tableau 7) (15,18,19). Deux études sont rétrospectives (15,18) et une prospective (19).

Les 3 études rapportent une spécificité excellente de 100 %.

La sensibilité semble plus élevée lorsque la technique est réalisée pendant la phase précoce de la maladie, (de 58,4 à 80 %) par rapport à la phase tardive (de 36,4 à 61,8%). Aucune analyse statistique n'est rapportée.

**Tableau 7.** Sensibilité (Se) et spécificité (Spé) en % de la détection de l'antigène NS1 par technique ICT dans le diagnostic de la dengue.

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Test(s) évalué(s) Nom/Fabricant	Nombre de jours de maladie	Se (IC)	Spé (IC)
Chaiyaratana, 2009 (18)	NS1 Ag Strip/Biorad Temps avant lecture : 30min	J0 : Jour de défervescence thermique Précoce : J-4 à J-1 (N=89) Tardif : J0 à J+2 (N=110) Total	58,4 36,4 46,2	100
Hang, 2009 (19)	LFRT/Biorad Temps avant lecture : NR	Nombre de jours médian de maladie (écarts) Précoce : 3 (1-6) (n=138)	72,8 (64,1-80,3)	100 (91,6- 100)
Dussart, 2008 (15)	NS1 Ag Strip/Biorad Temps avant lecture : 30min	Nombre de Jours après l'apparition de la fièvre 0-5j (N=238) 6->=7j (N=34) Total	80 61,8 77,6 (72,1-82,4)	100 (92,6-100)

ICT : immunochromatographie ; IC : Intervalle de confiance 95 % ; j : jour ; LFRT : *Lateral Flow rapid Test*.

#### Type d'infection (dengue primaire/secondaire)

Une étude a rapporté les valeurs de sensibilité en fonction du type d'infection (19). La différence de sensibilité est statistiquement différente entre les patients atteints de dengue primaire (n= 24) et les patients atteints de dengue secondaire (n = 93) (respectivement 91,7% [IC 95 % : 73-98,9] vs 65,6 % [IC 95 % : 55-75,1], p = 0,01).

#### Sérotype viral

Une étude a rapporté les valeurs de sensibilité en fonction du sérotype viral (15). La différence de sensibilité observée entre les sérotypes viraux n'est pas statistiquement significative (DENV-I (N = 33) : 81,8% [IC 95 % : 64,5-93], DENV-II (N = 42) : 81 % [IC 95 % : 65,9-91,4], DENV-III (N = 101) : 82,2 % [IC 95 % : 73,3-89,1], DENV-IV (N = 46) : 84,8 % [IC 95 % : 71,1-87,2], p = 0,97).

#### Gravité de la maladie

Aucune des études analysées n'a rapporté les valeurs de sensibilité en fonction de la gravité de la maladie.

### Conclusion

La spécificité de la détection de l'antigène NS1 par technique immunochromatographique est excellente (100 %).

La sensibilité 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 (de 58,4 à 80 %). Aucune analyse statistique comparant les valeurs de sensibilité entre les phases précoce et tardive n'a été rapportée. Toutefois, pendant la phase précoce de la maladie, la sensibilité est variable.

Une étude a rapporté une différence de sensibilité statistiquement significative entre les patients atteints de dengue primaire et ceux atteints de dengue secondaire (respectivement 91,7% vs 65,6 %).

Une étude comparant les valeurs de sensibilité en fonction du sérotype viral rapporte que la différence de sensibilité observée entre les 4 sérotypes viraux n'est pas statistiquement significative.

Il est difficile toutefois de conclure à un effet du type de dengue (primaire/secondaire) et à une absence d'effet du type viral sur la sensibilité uniquement à partir d'une seule étude.

#### *II.2.2 Position du groupe de travail*

Le groupe de travail a la même position que pour la technique ELISA (Cf. paragraphe II.1.2).

### **II.3 Comparaison Elisa/Immunochromatographie**

#### *II.3.1 Littérature*

Parmi les 9 études évaluant la performance la détection de l'antigène NS1 par techniques ELISA et ICT, 2 études ont étudié ces techniques sur la même population (n = 410) (Cf. tableau 8).

La spécificité de la technique ELISA varie de 97,9 % à 100 % et celle la technique ICT est de 100%.

Une étude prospective a rapporté une différence de sensibilité statistiquement significative entre les techniques ELISA et ICT en faveur de la technique ELISA (respectivement 83,2 vs 72,8, p=0,047) (19).

L'autre étude (rétrospective) rapporte une sensibilité de 55,1 % avec la technique ELISA et de 77,6 % avec la technique ICT. Aucune analyse statistique n'est rapportée (15).

En conclusion, le petit nombre d'études et l'absence d'analyse statistique dans une des études ne permettent pas de comparer la performance diagnostique des techniques ELISA et ICT.

#### *II.3.2 Position du groupe de travail*

Un membre du groupe de travail a rapporté son expérience des techniques ELISA (Biorad) et ICT (SD Diagnostis). Sur 10 échantillons positifs pour la détection de l'antigène NS1 par la technique ELISA, 4 étaient négatifs avec la technique ICT. L'étude d'une cohorte plus importante n'a pas été possible par défaut de mise à disposition du matériel nécessaire par le fournisseur. Ce test a donc été abandonné par manque de sensibilité. C'est dommage car c'est une technique rapide qui aurait été très appréciée des urgentistes.

**Tableau 8.** Sensibilité (Se) et spécificité (Spé) en % de la détection de l'antigène NS1 par techniques ELISA et ICT dans le diagnostic de la dengue.

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Test(s) évalué(s) Nom/Fabricant	Nombre de jours de maladie	Se (IC)	Spé (IC)
Hang, 2009 (19)	ELISA Platelia/Biorad	Nombre de jours médian de maladie (écarts) : 3 (1-6) (précoce) (n=138)	83,2 (75,5-89,3)	100 (86,7-100)
			ICT LFRT/Biorad	72,8* (64,1-80,3)
Dussart, 2008 (15)	ELISA Pan-E/Panbio	Nombre de jours après l'apparition de la fièvre 0-5j (N=238) 6->=7j (N=34) Total	58,1	NR
			29,4	NR
			55,1 (49-61,2)	97,9 (88,9-99,9)
	ICT NS1 Ag Strip/Biorad	0-5j (N=238) 6->=7j (N=34) Total	80 61,8 77,6 (72,1-82,4)	100 (92,6-100)

ELISA : *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* ; ICT : immunochromatographie; IC : Intervalle de confiance 95 %; j : jour ; n= nombre de patient; LFRT : *Lateral Flow Rapid Test* ;\* : différence se ELISA vs ICT statistiquement significative (p=0,047)

## II.4 Conclusion

### *Analyse de la littérature*

L'analyse de l'efficacité repose sur 9 études pour la technique ELISA et seulement 3 études pour la technique ICT.

La spécificité de la détection de l'antigène NS1 par technique 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.

### *Position du groupe de travail*

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<sup>er</sup> au 5<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> jour de maladie). Il n'existe pas d'autres indications<sup>2</sup>.

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, l'avis des experts est discordant sur l'effet du type d'infection et du sérotype sur la sensibilité de la détection de l'antigène NS1 (ELISA et ICT).

<sup>2</sup> Un membre du groupe de lecture a précisé que cette détection a été proposée pour le contrôle des dons de sang effectués par des sujets asymptomatiques vivant ou ayant séjourné en zone d'endémie de dengue. Toutefois, le test apparaît trop peu sensible pour cette utilisation, et la justification de ce dépistage dans le cas de la dengue reste à établir (la dengue transfusionnelle n'a été rapportée que de façon exceptionnelle).

### **III. PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE**

#### **III.1 Littérature**

Aucune étude évaluant la place de la détection de l'antigène NS1 dans la stratégie diagnostique de la dengue n'a été identifiée.

#### **III.2 Position du groupe de travail**

La stratégie diagnostique présentée ci-dessous est valable pour les techniques ELISA et immunochromatographique.

Le groupe de travail a précisé que la détection de l'antigène NS1 est à réaliser du 1<sup>er</sup> au 5<sup>e</sup> jour après l'apparition des signes cliniques.

Un résultat positif permet de poser le diagnostic de la dengue et ainsi, de mettre en place des mesures thérapeutiques (traitement et surveillance des patients) et sanitaires (notamment la lutte anti-vectorielle).

En cas de résultat négatif, le risque de « faux négatif » n'est pas négligeable en raison de la variabilité de la sensibilité. Un résultat négatif doit donc conduire à la poursuite du diagnostic de la dengue par :

- recherche de l'ARN viral par RT-PCR jusqu'au 5<sup>e</sup> jour (2 experts) ou 7<sup>e</sup> jour (2 experts), ne se prononce pas (4 experts).
- recherche des anticorps anti-dengue après le 5<sup>e</sup> jour d'apparition des signes cliniques [IgM anti-dengue (4 experts) ou IgG et IgM anti-dengue (3 experts) ou ne se prononce pas (1 expert)].

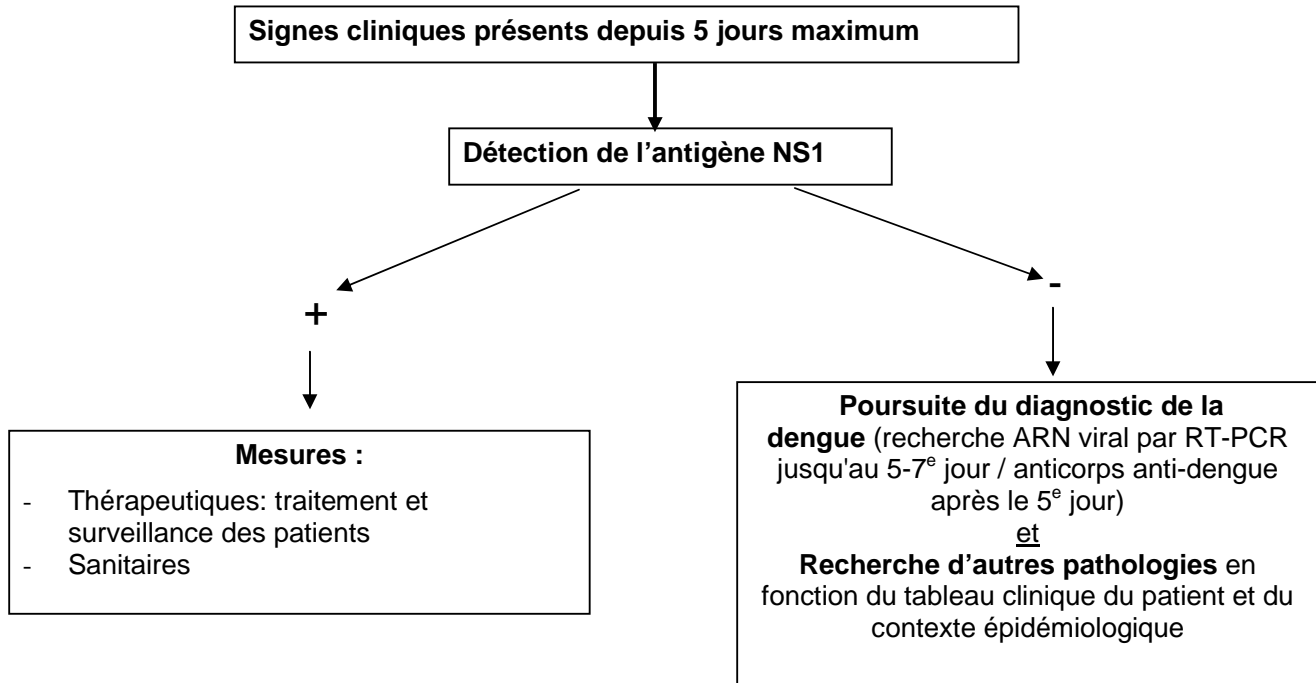
Un membre du groupe de travail a estimé qu'en cas de résultat négatif, le compte rendu d'analyse doit préciser qu'une dengue ne peut-être exclue.

Un membre du groupe de travail a estimé que la recherche d'ARN viral doit être limitée aux patients hospitalisés présentant une forme sévère de dengue.

En même temps que la poursuite du diagnostic de la dengue, il conviendra de rechercher les autres pathologies possibles en fonction du tableau clinique du patient et du contexte épidémiologique (Chikungunya, O'Nyong-nyong, fièvre de la Vallée du Rift, West Nile, éventuellement fièvre jaune en l'absence de vaccination, paludisme, leptospirose, grippe, septicémie à bacilles gram négatif, autres fièvres hémorragiques virales en cas de saignements ...).

Un membre du groupe de travail a indiqué qu'en cas de doute sur la date d'apparition des signes cliniques, il conviendra d'associer la détection de l'antigène NS1 à la recherche des anticorps anti-dengue.

Cette place de la détection de l'antigène NS1 dans la stratégie diagnostique de la dengue est représentée dans le schéma ci-dessous.



#### IV. IMPACT SUR LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET SANITAIRE

##### IV.1 Littérature

Aucune étude évaluant l'impact sur la stratégie thérapeutique et sanitaire de la détection de l'antigène NS1 dans la stratégie diagnostique de la dengue n'a été identifiée.

##### IV.2 Position du groupe de travail

Les impacts sur les stratégies thérapeutique et sanitaire de la détection de l'antigène NS1 présentée ci-dessous sont valables pour les techniques ELISA et ICT.

Le groupe de travail a indiqué que la détection de l'antigène NS1 permet un diagnostic précoce de la dengue et ainsi :

- une meilleure prise en charge thérapeutique : traitement et surveillance des patients ;
- la mise en place de mesures sanitaires adaptées;
- l'arrêt du bilan diagnostique de la dengue.

Outre la considération clinique de l'individu et son placement éventuel sous moustiquaire, le diagnostic précoce de la dengue permet d'appliquer des mesures à portée de santé publique : interventions des services de lutte anti-vectorielle, visite du domicile et du lieu de travail du patient, destruction manuelle de gîtes larvaires péri domestiques, éducation de l'entourage et éducation communautaire, dont la démoustication chimique n'est qu'un axe d'intervention parmi d'autres.

La détection de l'antigène NS1 par les techniques évaluées ne constitue pas un indicateur de gravité : le sérotype viral, le caractère primaire ou secondaire de l'infection et le cas échéant la charge virale ou d'autres indicateurs potentiels ne sont pas mis en évidence. Le sérotype viral est une donnée également utilisée pour le suivi des épidémies.



Un membre du groupe de travail a précisé que le test NS1 pourrait également devenir un outil pour la surveillance épidémiologique (recherche de prévalence relative) dans les zones où co-circulent des virus responsables de tableaux comparables (autres flavivirus, alphavirus, bunyaviridae, ...), lorsqu'il est nécessaire de mener des actions spécifiques contre l'un ou l'autre de ces virus.

## **V. CONDITIONS D'EXECUTION**

### **V.1 Littérature**

La réalisation de ces techniques doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA) (25).

Aucune étude spécifique des conditions de réalisation de la détection de l'antigène NS1 n'a été identifiée.

### **V.2 Position du groupe de travail**

#### *V.2.1 ELISA*

Le groupe de travail a estimé que le matériel nécessaire pour détecter l'antigène NS1 par technique ELISA est habituel pour toute technique ELISA: un laveur de microplaque, un incubateur et un spectrophotomètre lecteur de microplaque. Le temps de réalisation est d'environ 2 heures. Cette technique est réalisée pour plusieurs échantillons simultanément.

Le groupe de travail a estimé qu'il n'y a pas de preuve que la dissociation des complexes immuns améliore la performance diagnostique de la détection de l'antigène NS1. De plus, cela allongerait le temps de réalisation et n'est a priori utile que pour les tests réalisés après le 5<sup>e</sup> jour, ou en cas de dengue secondaire. Elle pourrait en outre avoir des effets adverses (dénaturation de certaines protéines, modification de spécificité) qui n'ont pas été systématiquement étudiés.

#### *V.2.2 ICT*

Le groupe de travail a estimé que la détection de l'antigène NS1 par technique ICT ne nécessite pas de matériel spécifique.

Le groupe de travail a estimé que les conditions de réalisation de la détection de l'antigène NS1 par technique ICT sont plus simples que par ELISA : 30 minutes de délai de lecture et technique utilisable pour un seul échantillon.

## **VI. 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 10746 (nombre de cas suspects de dengue en Guyane entre janvier 09 et mai 09) et 27800 (nombre de cas suspects de dengue en Martinique et en Guadeloupe entre septembre 2007 et janvier 2008).

Ces chiffres sont à modérer car :

- Les épidémies peuvent survenir en même temps ;
- tous les cas suspects de dengue ne font pas l'objet d'une détection de l'antigène NS1 mais uniquement les patients présentant des signes cliniques depuis 5 jours maximum ;
- d'autres territoires français sont concernés par la dengue (Nouvelle Calédonie, Polynésie, Réunion et Mayotte).

## 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 1er au 5e jour après l'apparition des signes cliniques car :

- la spécificité est très bonne ;
- un résultat positif permet de poser un diagnostic plus précoce de la dengue (par rapport à la détection des anticorps anti-dengue) et 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, en cas de résultat négatif, le risque de « faux négatif » n'est pas négligeable en raison de la variabilité de la sensibilité. Un résultat négatif doit donc conduire à la poursuite du diagnostic de la dengue par :
  - recherche de l'ARN viral par RT-PCR jusqu'au 5-7<sup>e</sup> jour ;
  - recherche des anticorps anti-dengue après le 5<sup>e</sup> jour d'apparition des signes cliniques.

En même temps que la poursuite du diagnostic de la dengue, il conviendra de rechercher les autres pathologies possibles en fonction du tableau clinique du patient et du contexte épidémiologique.

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

La population cible (techniques ELISA et ICT) est estimée entre 10700 et 27800 par an en France (essentiellement en dehors de la France métropolitaine).

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.

---

## ANNEXES

---

### I. METHODE GENERALE D'ELABORATION D'UN RAPPORT D'EVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE SANTE

L'évaluation des technologies de santé est, selon l'*Institute of Medicine* (1985) « une démarche dont l'objet est d'examiner les conséquences à court et à long terme, de l'usage d'une technologie particulière sur les individus et sur la société dans son ensemble. Elle prend en compte la sécurité, l'efficacité expérimentale et pragmatique d'une technologie, ainsi que son impact économique (coût, rapport coûts/résultats et implications budgétaires) ; elle analyse également ses implications sociales et éthiques et met à jour les points à approfondir en terme de direction de recherche ». L'objectif est d'éclairer la décision publique par un avis argumenté prenant en compte les différentes dimensions du sujet.

#### **Analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique**

Une recherche documentaire méthodique est effectuée d'abord par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, ...) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres du groupe de travail peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche propres à ce rapport d'évaluation.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature afin d'apprécier sa qualité méthodologique.

#### **La position argumentée de professionnels de santé**

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur le sujet et pour proposer une liste d'experts de la technique à évaluer, des autres options thérapeutiques ou de la pathologie étudiée. Le groupe de travail est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (public et libéral, universitaire et non-universitaire) et de différentes localisations géographiques. Chaque membre du groupe de travail a rempli une déclaration publique d'intérêts qui a été examinée par la HAS. En cas d'intérêts déclarés, la HAS a estimé qu'ils étaient compatibles avec participation des personnes concernées, au groupe de travail, eu égard à leur expertise par rapport au sujet. La déclaration publique d'intérêts de chacun des membres est mise en ligne sur le site internet de la HAS ; le cas échéant, les intérêts déclarés pouvant avoir un lien avec le sujet évalué, sont présentés dans le rapport. Un rapport présentant la problématique, le champ, la méthode et l'analyse critique de la littérature est envoyé aux membres du groupe de travail avec un questionnaire pour recueillir leur position de manière formalisée et standardisée. Les membres du

groupe de travail se positionnent sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature des différents critères permettant d'estimer la validité de la technique (ratio efficacité/sécurité, indications, place dans la stratégie de prise en charge, conditions de réalisation, ...). La synthèse des positions du groupe de travail est rédigée par la HAS et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation.

Un chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du groupe de travail et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse critique de la littérature identifiée et de la position argumenté des professionnels de santé du groupe de travail, le Collège de la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission évaluation des actes professionnels (CEAP) conclut quant à la validité de la technologie de santé étudiée en précisant selon les cas, ses indications, sa place dans la stratégie de prise en charge des patients, les conditions de sa bonne réalisation, les conséquences de son introduction dans le système de soins. La composition du Collège de la HAS et de la CEAP sont présents sur le site internet de la HAS.

## II. QUESTIONNAIRE



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

### QUESTIONNAIRE SUR L'ÉVALUATION DE LA DÉTECTION DE L'ANTIGÈNE NS1 DE LA DENGUE

A renvoyer au plus tard le 14 mai 2009, selon votre choix :

Par courrier	Haute Autorité de Santé – Service d'évaluation des actes professionnels Dr Fabienne QUENTIN, Chef de projet 2 avenue du Stade de France 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Par fax	au 01 55 93 74 35 à l'attention du Dr Fabienne QUENTIN
Par mail	<a href="mailto:f.quentin@has-sante.fr">f.quentin@has-sante.fr</a> et <a href="mailto:f.devaux@has-sante.fr">f.devaux@has-sante.fr</a>

**NOM** \_\_\_\_\_

**PRENOM** \_\_\_\_\_

**SPECIALITE** \_\_\_\_\_

Nous vous serions reconnaissants de bien vouloir vous positionner sur :

- la lisibilité et le contenu scientifique du rapport d'évaluation ;
- l'intérêt de la détection de l'antigène NS1 de la dengue.

Nous vous demandons de bien vouloir argumenter vos réponses.

Nous vous remercions de votre collaboration.

**LISIBILITE ET CONTENU SCIENTIFIQUE DU RAPPORT D'EVALUATION**

**1. Avez-vous des commentaires sur la lisibilité et le contenu scientifique du rapport d'évaluation ?**

.....  
.....  
.....  
.....

**2. Estimez-vous que le rapport ci-joint reflète les données de la littérature existantes? Si non, précisez quelle est la littérature manquante.**

.....  
.....  
.....  
.....

**3. Avez-vous d'autres commentaires ?**

.....  
.....  
.....  
.....

**INTERET DE LA DETECTION DE L'ANTIGENE NS1 DE LA DENGUE**

**Nous vous demandons de répondre aux questions suivantes en vous fondant sur votre propre expérience.**

**INDICATION**

1. Êtes-vous d'accord avec l'indication suivante (pour les tests ELISA et ICT<sup>3</sup>)? : « La détection de l'antigène NS1 est indiquée dans le diagnostic de la dengue, du 1<sup>er</sup> au 5<sup>e</sup> jour après l'apparition des signes cliniques ». Si non, argumentez votre réponse.

ELISA : .....

.....

.....

ICT : .....

.....

.....

2. Estimez-vous qu'il existe d'autres indications de la détection de l'antigène NS1 ? Si oui, argumentez votre réponse

ELISA : .....

.....

.....

ICT : .....

.....

.....

<sup>3</sup> ICT : immunochromatographie (ex : Dengue NS1 Ag Strip<sup>®</sup>, Dengue Duo rapid test<sup>®</sup>).

## EFFICACITÉ

---

**3. Estimez-vous que les paramètres suivant aient un effet sur la sensibilité de cette technique ? Si oui, précisez votre réponse (ex : la sensibilité est meilleure dans telle situation par rapport à ...)**

⇒ Le nombre de jours après l'apparition des signes cliniques (1<sup>er</sup> au 5<sup>e</sup> vs au delà 6<sup>e</sup> du jour) :

ELISA : .....

.....

.....

ICT : .....

.....

.....

⇒ Le type d'infection (dengue primaire vs dengue secondaire) :

ELISA : .....

.....

.....

ICT : .....

.....

.....

⇒ Le sérotype viral (DENV-I, DENV-II, DENV-III, DENV-IV):

ELISA : .....

.....

.....

ICT : .....

.....

.....

⇒ La gravité de la maladie (dengue classique, dengue hémorragique, dengue avec syndrome de choc):

ELISA : .....

.....

.....

ICT : .....

.....

.....



---

**PLACE DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE/IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE**

---

4. Êtes-vous d'accord avec le schéma suivant ? Si non, précisez votre réponse.

ELISA : .....

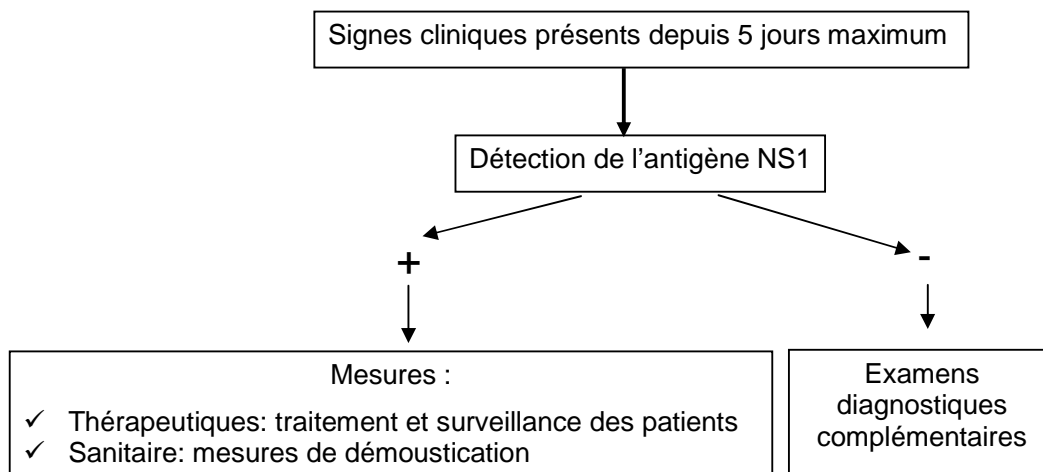
.....

.....

ICT : .....

.....

.....



5. En cas de résultat négatif, précisez quels sont les examens diagnostiques complémentaires à réaliser.

ELISA : .....

.....

.....

ICT : .....

.....

.....

**6. Êtes-vous d'accord avec la proposition suivante :**

« La détection de l'antigène NS1 permet un diagnostic précoce de la dengue et ainsi :

- une meilleure prise en charge thérapeutique : traitement et surveillance des patients
- la mise en place de mesures sanitaires adaptées (démoustication). »

Si non, précisez votre réponse.

ELISA : .....

.....

.....

ICT : .....

.....

.....

**CONDITIONS D'EXÉCUTION DE L'ACTE**

---

**7. Estimez-vous que la détection de l'antigène NS1 nécessite des conditions de réalisation particulières qui garantissent sa qualité et son efficacité? Si oui, précisez lesquelles et pourquoi.**

ELISA (ex: dissociation du complexe immun) ?.....

.....

.....

ICT : (En particulier, précisez le temps nécessaire avant la lecture du résultat) .....

.....

.....

**AUTRES**

---

**8. Avez-vous connaissance de registres ou d'études cliniques majeures en cours sur cette technique ? Si oui, les citer.**

.....

.....

.....

---

## REFERENCES

---

1. Institut de veille sanitaire, Ledrans M, Dejour Salamanca D. Cas importés de chikungunya et de dengue en France métropolitaine. Bilan de la surveillance à partir des données de laboratoire. Saint Maurice: InVS; 2008.
2. Organisation mondiale de la santé. Dengue et dengue hémorragique. Aide-mémoire 2008;117.
3. Zeller H. Chikungunya et autres arboviroses d'actualités. Revue francophone des laboratoires 2007;389(Suppl):37-41.
4. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever. Diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO; 1997.
5. Combet E. Evaluation de la détection de l'antigène NS1 dans le diagnostic biologique précoce de la dengue [thèse]. Rennes: Université de Rennes I; 2008.
6. Institut de veille sanitaire, Bateau A, Chaud P, Decludt B, Lamaury I, Strobel M, *et al.* Guide pour la surveillance de la dengue dans les départements français d'Amérique. Saint Maurice: InVS; 1999.
7. Institut de veille sanitaire, Ministère de la santé et des solidarités. Programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies de dengue en Guadeloupe continentale et îles proches (PSAGE dengue). Saint Maurice: InVS; 2007.
8. Direction des affaires sanitaires et sociales. Les maladies transmissibles ou infectieuses : la dengue. Situation Sanitaire en Nouvelle-Calédonie 2006-2007 2007;23.
9. Shu PY, Huang JH. Current advances in dengue diagnosis. Clin Diagn Lab Immunol 2004;11(4):642-50.
10. Tarantola A, Quatresous I, Ledrans M, Lassel L, Krastinova E, Cordel H, *et al.* Dengue d'importation diagnostiquée en France métropolitaine janvier 2001 - décembre 2006. Méd Mal Infect 2009;39:41-7.
11. Institut de veille sanitaire, Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane. Surveillance épidémiologique de la dengue : période du 20 avril au 3 mai 2009. Point Epidémiologique Guyane 2009;15.
12. Dengue. Laboratoire Pasteur Cerba Guide des analyses spécialisées. Paris: Laboratoire Pasteur Cerba; 2003. p. 292-5.
13. World Health Organization, Special programme for research and training in tropical diseases. Report on Dengue - Meeting on Dengue Geneva, 1-5 October 2006. Geneva: WHO; 2006.
14. Alcon S, Talarmin A, Debruyne M, Falconar A, Deubel V, Flamand M. Enzyme-linked immunosorbent assay specific to Dengue virus type 1 nonstructural protein NS1 reveals circulation of the antigen in the blood during the acute phase of disease in patients experiencing primary or secondary infections. J Clin Microbiol 2002;40(2):376-81.
15. Dussart P, Petit L, Labeau B, Bremand L, Leduc A, Moua D, *et al.* Evaluation of two new commercial tests for the diagnosis of acute dengue virus infection using NS1 antigen detection in

- human serum. PLoS Negl Trop Dis 2008;2(8):e280.
16. Kumarasamy V, Chua SK, Hassan Z, Wahab AH, Chem YK, Mohamad M, *et al.* Evaluating the sensitivity of a commercial dengue NS1 antigen-capture ELISA for early diagnosis of acute dengue virus infection. Singapore Med J 2007;48(7):669-73.
17. Dussart P, Labeau B, Lagathu G, Louis P, Nunes MR, Rodrigues SG, *et al.* Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of dengue virus NS1 antigen in human serum. Clin Vaccine Immunol 2006;13(11):1185-9.
18. Chaiyaratana W, Chuansumrit A, Pongthanapisith V, Tangnararatchakit K, Lertwongrath S, Yoksan S. Evaluation of dengue nonstructural protein 1 antigen strip for the rapid diagnosis of patients with dengue infection. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;64 (1):83-4.
19. Hang VT, Nguyet NM, Trung DT, Tricou V, Yoksan S, Dung NM, *et al.* Diagnostic accuracy of NS1 ELISA and lateral flow rapid tests for dengue sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. PLoS Negl Trop Dis 2009;3(1):e360.
20. McBride WJ. Evaluation of dengue NS1 test kits for the diagnosis of dengue fever. Diagn Microbiol Infect Dis 2009.64(1):31-6.
21. Bessoff K, Delorey M, Sun W, Hunsperger E. Comparison of two commercially available dengue virus (DENV) NS1 capture enzyme-linked immunosorbent assays using a single clinical sample for diagnosis of acute DENV infection. Clin Vaccine Immunol 2008;15(10):1513-8.
22. Chuansumrit A, Chaiyaratana W, Pongthanapisith V, Tangnararatchakit K, Lertwongrath S, Yoksan S. The use of dengue nonstructural protein 1 antigen for the early diagnosis during the febrile stage in patients with dengue infection. Pediatr Infect Dis J 2008;27(1):43-8.
23. Lapphra K, Sangcharaswichai A, Chokephaibulkit K, Tiengrim S, Piriyaakarnsakul W, Chakorn T, *et al.* Evaluation of an NS1 antigen detection for diagnosis of acute dengue infection in patients with acute febrile illness. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;60(4):387-91.
24. Blacksell SD, Mammen MP, Jr., Thongpaseuth S, Gibbons RV, Jarman RG, Jenjaroen K, *et al.* Evaluation of the Panbio dengue virus nonstructural 1 antigen detection and immunoglobulin M antibody enzyme-linked immunosorbent assays for the diagnosis of acute dengue infections in Laos. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;60(1):43-9.
25. Arrêté du 26 avril 2002 modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. Journal Officiel 2002;4 mai 2002.