



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le virus du Nil occidental

Mai 2019

Ce rapport d'évaluation technologique, réalisé en vue d'une prise en charge par l'assurance maladie obligatoire, est téléchargeable sur www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Résumé.....	6
1. Saisine	7
2. Contexte.....	8
2.1 Sources d'information.....	8
2.2 Infection asymptomatique au virus du Nil occidental (VNO), fièvre du Nil occidental, syndrome neurologique dû à cette infection	8
2.3 Test d'amplification des acides nucléiques	12
2.4 Stratégie diagnostique et thérapeutique actuelle de prise en charge d'une infection par le virus du Nil occidental.....	13
2.5 Aspects réglementaires	14
2.6 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie	16
3. Méthode d'évaluation.....	18
3.1 Recherche documentaire	18
3.2 Sélection des documents identifiés.....	20
3.3 Recueil du point de vue argumenté des organismes professionnels et institutionnels	21
3.4 Etat des lieux des tests PCR marqué CE de détection du VNO par l'ANSM	22
4. Résultats de l'évaluation	24
4.1 Données de la littérature	24
4.2 Point de vue des organismes interrogés.....	24
4.3 Réponse de l'ANSM	25
Conclusion et perspectives.....	26
Annexe 1. Recherche documentaire	27
Annexe 2. Listes des tableaux et figures.....	31
Annexe 3. Position du Centre National de référence des Arbovirus (SSA).....	32
Annexe 4. Position de l'Établissement Français du Sang	45
Annexe 5. Position du Centre de Transfusion Sanguine des Armées (SSA).....	50
Annexe 6. Position de l'Agence de la Biomédecine	58
Annexe 7. Position du CNP d'Infectiologie	60
Annexe 8. Position de l'Agence Nationale de Santé Publique	64
Annexe 9. Position du Centre d'Épidémiologie et de Santé Publique des Armées (SSA).....	67
Annexe 10. Contribution de l'ANSM.....	70
Références.....	75
Fiche descriptive	78

Abréviations et acronymes

ABM	Agence de la biomédecine
ADN	acide désoxyribonucléique
ANSES.....	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSP	Agence nationale de santé publique (Santé publique France)
ARN	acide ribonucléique
ARS	Agence régionale de santé
AVIQ	Agence pour une vie de qualité
BC CDC	<i>British Columbia Centre for Disease Control</i>
BDSP	Banque de données en santé publique
CCDR	<i>Canada Communicable Disease Report</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CIRE	cellules d'intervention en région
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CNP	Conseil national professionnel
CNR	Centre national de référence
DGS	Direction générale de la santé
DGV	diagnostic génomique viral
ECDC.....	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EIA	<i>Enzyme ImmunoAssay</i> (technique immuno-enzymatique)
FDA.....	<i>Food and Drug Administration</i>
HCSP.....	Haut conseil de santé publique
HDA	<i>Helicase-Dependent Amplification</i>
HSE	<i>Health Service Executive of Ireland</i>
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IFI.....	immunofluorescence indirecte
IgG	immunoglobuline G
IgM.....	immunoglobuline M
IHA.....	immuno-hémagglutination
InVS	Institut de veille sanitaire
LCS.....	liquide cébrospinal
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
OMS.....	Organisation mondiale de la santé
ORSEC.....	Organisation de la réponse de sécurité civile
PHE	<i>Public Health England</i>
PSL.....	produit sanguin labile
QBD	qualification biologique du don
qRT-PCR	<i>Quantitative Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction</i>

RIHNRéférentiel des actes innovants hors nomenclature
RT-PCR*Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction*
SDA*Strand Displacement Assay*
TAAANtest d'amplification des acides nucléiques
TMA*Transcription-Mediated Amplification*
VNOvirus du Nil occidental

Résumé

Objectif(s)

La Haute Autorité de Santé (HAS) a été saisie par la Ministre en charge de la santé afin d'évaluer le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour le diagnostic biologique de l'infection par le virus du Nil occidental (VNO), en vue de son inscription pour raison de santé publique à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM). Conformément à la saisine, la HAS devait déterminer l'intérêt de la technique et également la positionner vis-à-vis de la sérologie, définissant ainsi les situations pertinentes pour la réalisation de ce test.

Méthode

Conformément à la feuille de route de cette évaluation, la méthode a consisté en une analyse critique de la littérature essentiellement synthétique et au recueil, au moyen d'un questionnaire, du point de vue argumenté des parties prenantes professionnelles (biologistes, spécialistes exclusifs des arboviroses (Centre National de Référence), infectiologues, épidémiologistes) et institutionnelles (Agence de la biomédecine (ABM), Etablissement Français du Sang (EFS), Santé Publique France). Un état des lieux des tests PCR marqué CE de détection du VNO a également été réalisé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Conclusion

Au total, les données recueillies dans le rapport d'évaluation (littérature et position des parties prenantes) permettent de conclure que la recherche du VNO par TAAN présente un intérêt pour accéder à un diagnostic plus précoce afin de mettre en place une prise en charge ou une surveillance individuelle adaptée et des mesures collectives visant à limiter la propagation du virus, dans les indications suivantes :

- présence de signes cliniques faisant suspecter une infection à VNO dans les 7 jours (14 jours pour les patients immunodéprimés) suivant l'apparition de ces signes, chez un patient résidant ou ayant voyagé dans une zone et en période de circulation de ce virus, en complément de la recherche des anticorps (IgM et IgG) sériques à partir du 5^{ème} jour ;
- femmes enceintes ou allaitantes, résidentes ou ayant voyagé dans une zone et en période de circulation de ce virus (mise en place d'une surveillance renforcée durant la grossesse et la suspension de l'allaitement maternel) ;
- donneur de greffes cellulaires, tissulaires ou d'organes, résidant ou ayant voyagé dans une zone et en période de circulation de ce virus, ainsi que les receveurs de ces dons.

Cette recherche devant avoir lieu dans les conditions suivantes :

- à réaliser sur sérum ou plasma, urine pour une symptomatologie pseudogrippale ; et sur liquide cérébro-spinal en présence de signes neurologiques ;
- les renseignements cliniques à fournir sont :
 - jour d'apparition et la qualification des signes cliniques ;
 - zone géographique probable de contact, et si possible, la date probable de contact ;
 - notion de voyage ou de résidence dans une région et une période où circule le VNO, dans les 28 jours précédents l'apparition des signes cliniques, avec précision de la date d'aller (ou de début) et la date de retour (ou de fin) ;
- doit permettre de détecter les lignages 1 & 2 du VNO ; elle ne doit pas détecter les virus proches du VNO ;
- le résultat de cet examen est *a minima* qualitatif et doit être rendu au maximum dans les 48 heures ;
- il est recommandé de participer à un programme d'évaluation externe de la qualité.

1. Saisine

Le **virus du Nil occidental (VNO)** ou *West Nile Virus* en anglais est un *flavivirus* transmis par la piqûre d'un moustique du genre *Culex*, le moustique commun en Europe occidentale. Ce virus a été à l'origine d'une très importante épidémie aux États-Unis en 1999, suivie de plusieurs réémergences épidémiques les années suivantes ; il est actuellement endémique en Amérique du Nord.

La majorité des personnes infectées ne présentent pas d'expression symptomatique (80 %) (1, 2). Pour les patients présentant une symptomatologie, le tableau est principalement sous la forme d'un syndrome para-grippal. Enfin, chez une minorité de patients représentant probablement de 1 à 3 % des personnes contaminées, une forme neurologique est présente, forme toujours grave et pouvant conduire chez 10 % de ces patients au décès – soit 0,1 % des personnes contaminées – (comme illustrée dans la Figure 1).

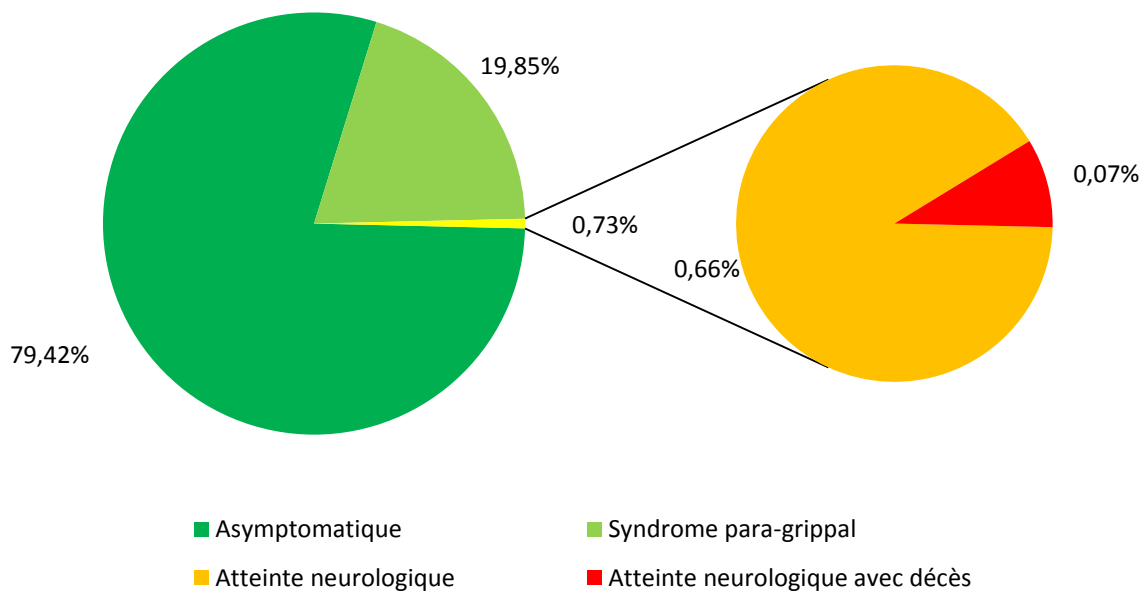


Figure 1. Répartition des formes cliniques d'après Pealer et al., 2003, Ravindra et al., 2004 et les Centers for Disease Control and Prevention, 2010 (1-3)

Compte tenu du risque de maladie neurologique associé à une infection par le VNO, de la situation épidémiologique actuelle dans les pays du Sud et de l'Est de l'Europe et du potentiel épidémiologique pour la France métropolitaine où le vecteur *Culex* est présent, la HAS a été saisie par la Ministre en charge de la Santé pour l'obtention en urgence d'un avis concernant le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour le diagnostic biologique de l'infection par le VNO. Cet avis devant lui permettre l'inscription pour raison de santé publique de ce test sur la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

2. Contexte

2.1 Sources d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus notamment :

- plusieurs rapports de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (le dernier en 2017 (4)) et de l'*European Centre for Disease Prevention and control* (ECDC) (le dernier en 2018 (5)) portant sur le suivi et la surveillance du VNO ;
- un guide de bon usage de la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis à destination des industriels pour limiter la transmission du VNO (2017) (6) ;
- des recommandations de surveillance et de prévention, publiées dans plusieurs pays ou régions, depuis une quinzaine d'années (Etats-Unis 4^{ème} révision 2013 (7), Italie 2016 (8), Wallonie 2016 (9), Canada 2005 (10)) ;
- des recommandations pour la prévention de la transmission transfusionnelle (Suisse 2003 (11)) ;
- un dispositif de surveillance (France : Santé publique France [SPF] en 2018 (12, 13), Direction générale de la santé [DGS], circulaire 2012 (14)) ;
- une abondante littérature descriptive des cas et des épidémies dans différents pays (essentiellement des revues générales) ;
- quelques consensus d'experts sur la stratégie diagnostique.

2.2 Infection asymptomatique au virus du Nil occidental (VNO), fièvre du Nil occidental, syndrome neurologique dû à cette infection

2.2.1 Historique du VNO

Le VNO est un virus isolé pour la première fois dans le Protectorat de l'Ouganda (actuellement République d'Ouganda), dans la province du Nil occidental (*West Nile Province*, actuellement *West Nile sub-region*) en 1937. Au cours des années 1950, plusieurs épidémies sont documentées en Égypte et en Israël.

En France, le virus est présent et attesté de manière discontinue depuis le milieu du XX^{ème} siècle : en Camargue, entre 1962 et 1964, treize cas humains ont été dénombrés (15).

Dans les années 1990, le virus gagne *définitivement* l'Europe orientale avec plusieurs épidémies et épizooties (Bucarest en 1996, Volgograd en 1999), s'endémisant également au Maghreb.

Les années 2000 sont marquées par l'apparition du virus en Amérique, d'abord sur la côte Est (New-York en 1999), puis très rapidement la côte Ouest (Californie en 2003) ; la rapidité de l'augmentation de la zone endémique n'est actuellement pas complètement comprise d'autant qu'une autre arbovirose était présente aux États-Unis, l'encéphalite de Saint-Louis, partageant un même réservoir et un même vecteur. Entre 1999 et 2006, l'infection à VNO aux États-Unis a causé la mort de 962 individus et près de 24 000 infections ont été documentées (dont près de 9 900 formes neuro-invasives).

En 2003 de nouveau, des cas humains ont été identifiés en France, et depuis 2015 un accroissement de la circulation virale est observé (12). En 2018, 27 cas ont été rapportés (5), et bien que l'évolution épidémique et l'endémisation soit peu prévisible, l'hypothèse d'une flambée épidémique pour 2019 a été prise en compte par le Ministère en charge de la Santé pour demander l'évaluation de méthodes pour un diagnostic précoce des contaminations au virus du Nil Occidental.

2.2.2 Généralité de l'infection au VNO

L'infection par le VNO est une zoonose dont la transmission se fait *via* la piqûre d'un moustique, principalement du genre *Culex* que l'on retrouve largement en Europe (à la différence du vecteur du Zika, de la fièvre jaune ou de la dengue - moustique du genre *Aedes*).

Les virus transmis par des arthropodes (essentiellement moustiques, tiques et phlébotomes) sont regroupés sous la terminologie d'arbovirus (de l'anglais *arthropod-borne virus*) qui n'est pas une catégorisation phylogénétique.

Cette catégorie regroupe les virus des vertébrés ayant la capacité d'infecter des arthropodes hématophages qui vont ainsi devenir vecteurs et réservoirs (voir le Tableau 1 qui montre les principaux exemples d'espèces virales que l'on retrouve dans les arbovirus et un exemple des mêmes familles mais non inclus dans les arbovirus).

Tableau 1. Comparaison dans des familles de virus pathogènes pour l'homme les arbovirus et les non arbovirus

Principales familles virales	Espèce / Pathologie	Arbovirus
Togaviridae	Chikungunya*	OUI
	Virus de la rubéole	NON
Flaviviridae	Virus du Nil occidental, virus de la fièvre jaune*, Zika*, virus de la dengue, virus de l'encéphalite japonaise, virus de l'encéphalite à tiques	OUI
	Virus de l'hépatite C, virus de la peste porcine	NON
Bunyaviridae	Virus de la fièvre à phlébotomes*, virus de la fièvre de la vallée du Rift*, virus de l'encéphalite de Californie, virus de la fièvre de Crimée-Congo, virus Toscana, virus Tahyna, virus de Schmallenberg, virus de l'encéphalite de La Crosse	OUI
	Syndrome pulmonaire à Hantavirus	NON
Reoviridae	Fièvre à tiques du Colorado	OUI
	Rotavirus A à I (gastro-entérite à rotavirus)	NON
Rhabdoviridae	Virus de la stomatite vésiculaire	OUI
	Virus de la rage	NON

* : virus n'ayant pas atteint les zones tempérées.

Le VNO est un rétrovirus (virus à ARN) de la famille des *Flaviviridae* comme la fièvre jaune, le Zika ou la dengue.

Il y a actuellement plus de 500 virus qui intègrent cette classification d'arbovirus dont une centaine de pathogènes pour l'Homme. La répartition de ces virus est large et pas uniquement tropicale ; elle dépend de son vecteur et de la présence de son hôte ; pour certains virus, la transmission est possible sans vecteur (aérosol, contamination alimentaire...). Une grande partie des arbovirus sont classés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme pathogènes émergents.

La modification des aires de migration ou des zones de vie des hôtes est responsable de l'émergence actuelle de plusieurs de ces arbovirus, dont le VNO.

2.2.3 Cycle et mode de transmission du VNO

Le VNO a pour réservoir l'oiseau (hôte principal, plus de 300 espèces d'oiseaux identifiées par les *Centers for Disease Control and Prevention*) et des hôtes accidentels dont l'Homme (également le cheval et d'autres mammifères) formant une impasse et ne permettant pas la transmission interhumaine (il n'a pas été mis en évidence d'infection du moustique après la piqûre d'un homme - ou d'un autre mammifère - infecté), sauf dans le cadre de la transfusion sanguine (transmission avérée dans le cadre d'un accident d'exposition au sang) ou d'une greffe de matériel humain, rarement par l'allaitement (et un seul cas de transmission transplacentaire décrit) (16-21).

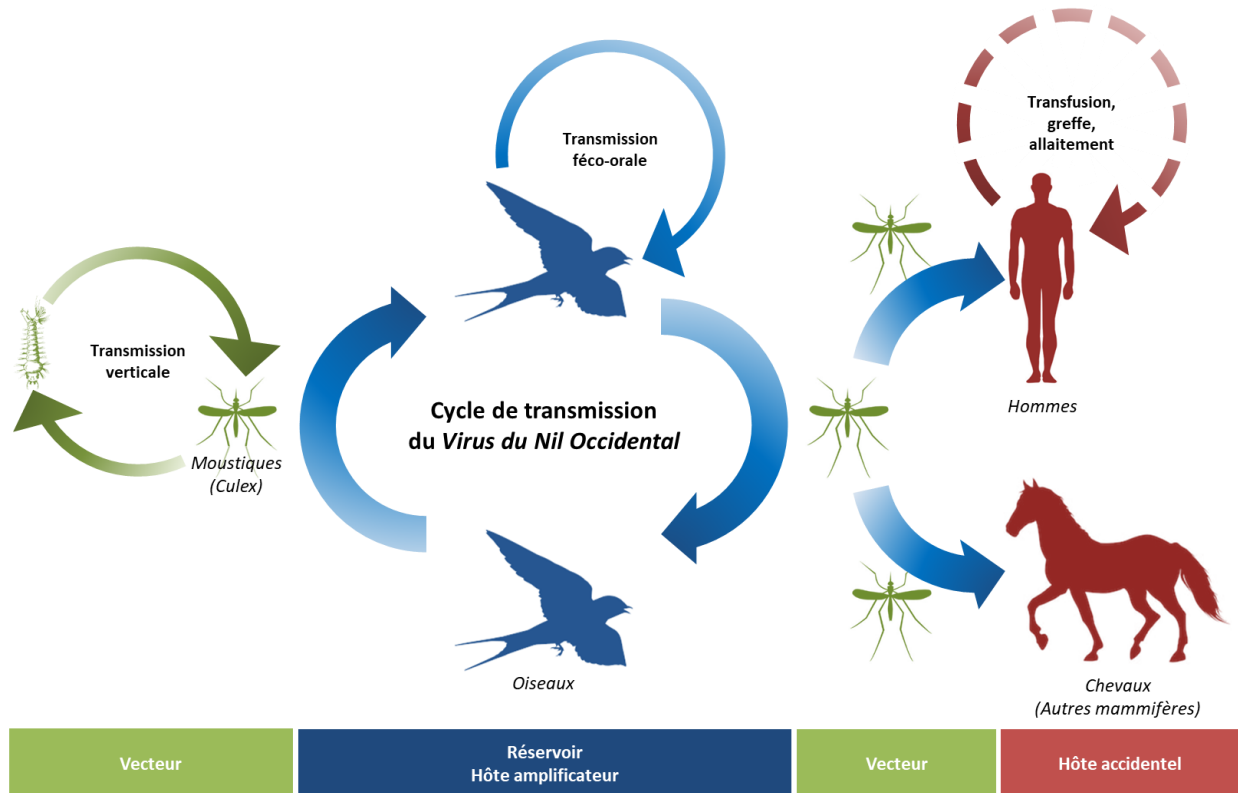


Figure 2. Cycle de transmission du VNO

Le VNO est un virus présent en Afrique, dans certaines parties de l'Europe (Grèce, Roumanie, Russie), au Moyen-Orient, en Asie occidentale et en Australie (22, 23).

En 1999, le VNO circulant en Tunisie et en Israël a été importé à New-York y provoquant de grandes épidémies (voir 2.2.1 Historique du VNO). Le virus est maintenant endémique aux États-Unis, au Canada et au Venezuela (24, 25).

Depuis une quinzaine d'années, le virus progresse vers l'Europe de l'Ouest (*cf.* carte ci-dessous) à la faveur de l'évolution des schémas de migration du réservoir (oiseau).

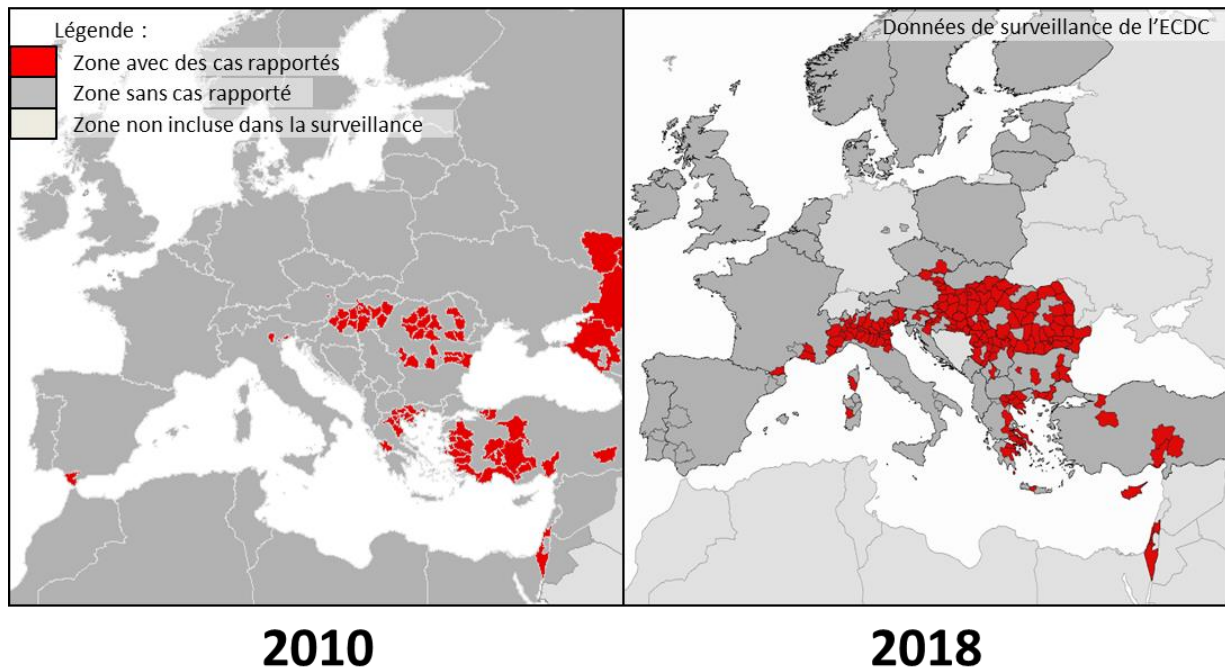


Figure 3. Comparaison de la localisation des cas entre 2010 et 2018

En 2018, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, ou *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) (26) a reporté 2 083 cas autochtones d'infection à WNV (7,8 fois plus qu'en 2017) en Europe ; pour la France, il y a eu 13,5 fois plus de cas en 2018 (n=27) qu'en 2017 (n=2). Sur la même saison de 2018, il y a eu 181 décès (soit 8,7 % des cas rapportés) en Europe et aucun décès en France.

2.2.4 Aspects cliniques

Il est estimé que la majorité des patients contaminés sont asymptomatiques, mais dans 20 % des cas un syndrome para-grippal va survenir (fièvre du Nil occidental), et moins de 1 % des patients contaminés vont développer une forme neuro-invasive (une encéphalite, une méningite, polyradiculonévrite ou une paralysie flasque aiguë) ; enfin, parmi ces patients, certains vont décéder (22).

Classiquement, l'incubation serait comprise entre trois et sept jours après la piqûre de moustique ; dans cette période, une virémie est présente et une virurie apparaît. Les symptômes apparaissent une dizaine de jours après l'exposition concomitamment à la disparition de la virémie et à l'émergence de la virorachie et le début de la fabrication d'anticorps spécifiques, d'abord des IgM puis des IgG vers le quinzième jour post-exposition. Il existe une variabilité dans la cinétique d'apparition de ces étapes avec des incubations pouvant aller jusqu'à 14 jours, voire même 21 jours chez des patients immunodéprimés (18). La Figure 4, ci-dessous, présente schématiquement ces différentes cinétiques ; il est important de noter qu'il existe une très grande variabilité inter-individuelle (27, 28).

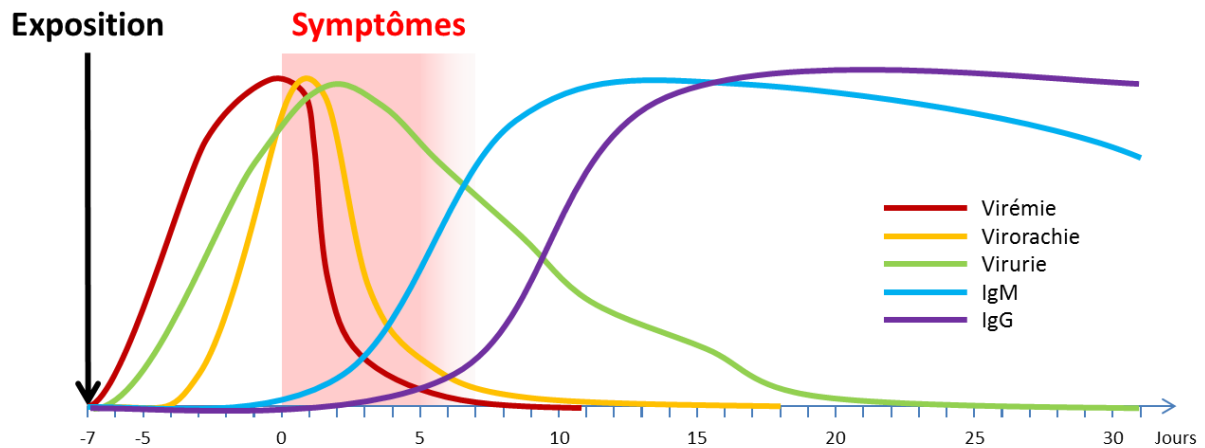


Figure 4. Présentation schématique des cinétiques de présence des ARN viraux (sang, LCS, urine) et des anticorps (IgM, IgG) après l'exposition selon Barzon *et al.*, 2013 (27) et Lustig *et al.*, 2018 (28)

2.3 Test d'amplification des acides nucléiques

Les tests d'amplification des acides nucléiques (acronyme français TAAN et en anglais NAAT pour *Nucleic Acid Amplification Test*) regroupent essentiellement trois grandes techniques de biologie moléculaire en pratique courante dans les laboratoires de biologie médicale (LBM), il y a la PCR (*Polymerase chain reaction*), la TMA (*Transcription-mediated amplification*) et la SDA (*strand displacement assay*).

2.3.1 Polymerase chain reaction (PCR)

Il existe de très nombreuses variantes de cette technique dont le principe vise à amplifier une séquence spécifique d'ADN (l'amplicon) encadrée par des amorces spécifiques de 20 à 25 oligonucléotides au moyen d'une ADN polymérase thermostable dans une préparation où l'on va faire varier la température pour faire alterner trois phases, la dénaturation, l'hybridation et l'élongation.

Les variantes de la PCR vont se faire par l'ajout d'étape ou la modification des couples d'amorces.

La PCR peut être multiplexée, amplifiant plusieurs amplicons qui seront détectés par des sondes spécifiques ou par leurs poids moléculaires.

La PCR peut être nichée ou emboîtée, par un premier couple d'amorce qui va amplifier un long fragment puis une deuxième couple reconnaissant des zones à l'intérieur du premier amplicon vont amplifier une deuxième séquence plus courte.

La PCR peut être quantitative ou semi-quantitative grâce à l'évaluation de la compétition pour les réactifs ou grâce à un marqueur fluorescent et l'évaluation du niveau d'incorporation des réactifs.

La PCR peut se voir ajouter une étape de transcription inverse pour obtenir de l'ADNc à partir d'ARN *via* une ADN polymérase ARN dépendante, permettant la détection de la présence d'ARN ce qui est nécessaire pour le VNO qui est un rétrovirus.

Enfin, il existe de nombreuses autres techniques de PCR en lien avec des applications spécifiques (séquençage, détection de variants, création de mutants, *single cell*, en faible quantité,...).

Une variante de la PCR, l'HDA (*helicase-dependent amplification*), a été créée en remplaçant l'étape de dénaturation par une hélicase, c'est donc une technique isotherme.

2.3.2 Transcription-mediated amplification (TMA)

Cette technique, à la différence de la RT-PCR, n'amplifie pas une séquence d'ADNc mais directement une séquence d'ARN, ce sont ces amplicons d'ARN qui seront ensuite transcrits en ADNc par une ADN polymérase ARN dépendante.

Une des caractéristiques de cette technique est l'absence de phase de dénaturation, en effet l'ARN est simple brin, la TMA est ainsi isotherme.

Cette technique présente des avantages, elle est moins sensible à la contamination et produit plus de copies par cycle que la RT-PCR. En revanche, elle génère également plus de variants artefactuels liés aux erreurs de recopie, cette technique nécessite donc une profondeur (= nombre de copies d'un même nucléotide nécessaire pour réduire le bruit de fond) plus importante en cas de séquençage des amplicons.

Cette technique peut être rendue semi-quantitative par l'introduction de contrôles internes.

2.3.3 Strand Displacement Amplification (SDA)

Cette technique est également une technique isotherme. Elle est plus complexe car en deux phases, la première va créer des cibles et la deuxième va les amplifier.

Dans la première phase, l'ADN est dénaturé puis l'ADN polymérase va faire l'élongation des amorces, puis sans dénaturation le brin complémentaire à la séquence amplifiée va être déplacé, grâce aux conditions du milieu réactionnel, pendant le travail de synthèse de l'ADN polymérase créant ainsi les cibles.

Puis, dans une seconde phase, des enzymes de restriction vont couper un seul des brins d'ADN des cibles créant une amorce et un site de fixation pour l'ADN polymérase qui va pouvoir synthétiser l'amplicon toujours en repoussant le brin complémentaire. Dans cette deuxième phase, l'ADN polymérase va travailler sans action de l'enzyme de restriction sur les simples brins d'ADN et avec action de l'enzyme de restriction sur les doubles brins d'ADN.

Cette technique peut être rendue en temps réel par des sondes fluorescentes de type « *molecular beacons* ».

2.4 Stratégie diagnostique et thérapeutique actuelle de prise en charge d'une infection par le virus du Nil occidental

Actuellement, le diagnostic est fondé sur la clinique, les données épidémiologiques et pour la biologie, sur la détection des anticorps sériques (29).

Par ailleurs, il existe une politique de dépistage dans le cadre des dons (organes, tissus, cellules) ; la détection du génome viral (DGV) est alors pratiquée soit en pool, soit en unitaire lors de la qualification biologique du don (QBD) en conformité avec les aspects réglementaires (voir ci-dessous) et les instructions propres de l'Agence de la biomédecine (ABM) et du Haut conseil de la santé publique (HCSP).

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'infection au VNO ; la prise en charge individuelle consiste à prendre en charge les symptômes (para-grippaux et neurologiques) (29). À noter que la ribavirine pourrait présenter une efficacité contre ce virus et pourrait être utilisée dans une indication prophylactique et dans des conditions particulières et sous une surveillance renforcée (30).

Au niveau collectif, la prise en charge est définie en France par une circulaire de 2012 (14) (voir ci-dessous) ; elle consiste notamment en des mesures de protection individuelle, de prévention des personnes exposées et de limitation de la propagation du virus.

2.5 Aspects réglementaires

Une circulaire interministérielle de 2012 encadre en France la prévention, la surveillance et le diagnostic des infections à VNO (14) (voir ci-dessous).

Il existe par ailleurs des textes encadrant spécifiquement le don, essentiellement sanguin, à l'échelle européenne (31, 32) et nationale (33, 34).

Enfin, un décret de 2019 (35), qui modifie les champs de compétence de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), rappelle les prérogatives d'hygiène et de salubrité pour agir aux fins de prévenir l'implantation et le développement d'insectes vecteurs, d'informer les populations, mettre en place des programmes de détection, traitement et contrôle dans les sites publics, de décliner le plan ORSEC départemental en intégrant un volet relatif à la lutte anti-vectorielle dans le plan communal de sauvegarde, d'imposer aux propriétaires la mise en place de mesures préventives et/ou curatives du développement des insectes vecteurs sur leurs terrains ; enfin, il doit informer le préfet de la détection inhabituelle d'insectes vecteurs et des mesures prises pour en limiter l'impact sanitaire.

La circulaire de 2012 (14) se présente comme un guide de procédure de lutte contre la circulation du VNO en France métropolitaine, composé de quatre parties et quatre annexes. La première partie porte sur la surveillance, avec quatre fiches (volet humain de la surveillance, volet équin de la surveillance, volet aviaire de la surveillance, volet entomologique de la surveillance). Ces fiches identifient les zones de surveillance (voir la carte ci-dessous), les objectifs et missions, les dispositifs pour chacun des volets de surveillance. Cette première partie définit également la période de surveillance saisonnière du 1^{er} juin au 31 octobre.

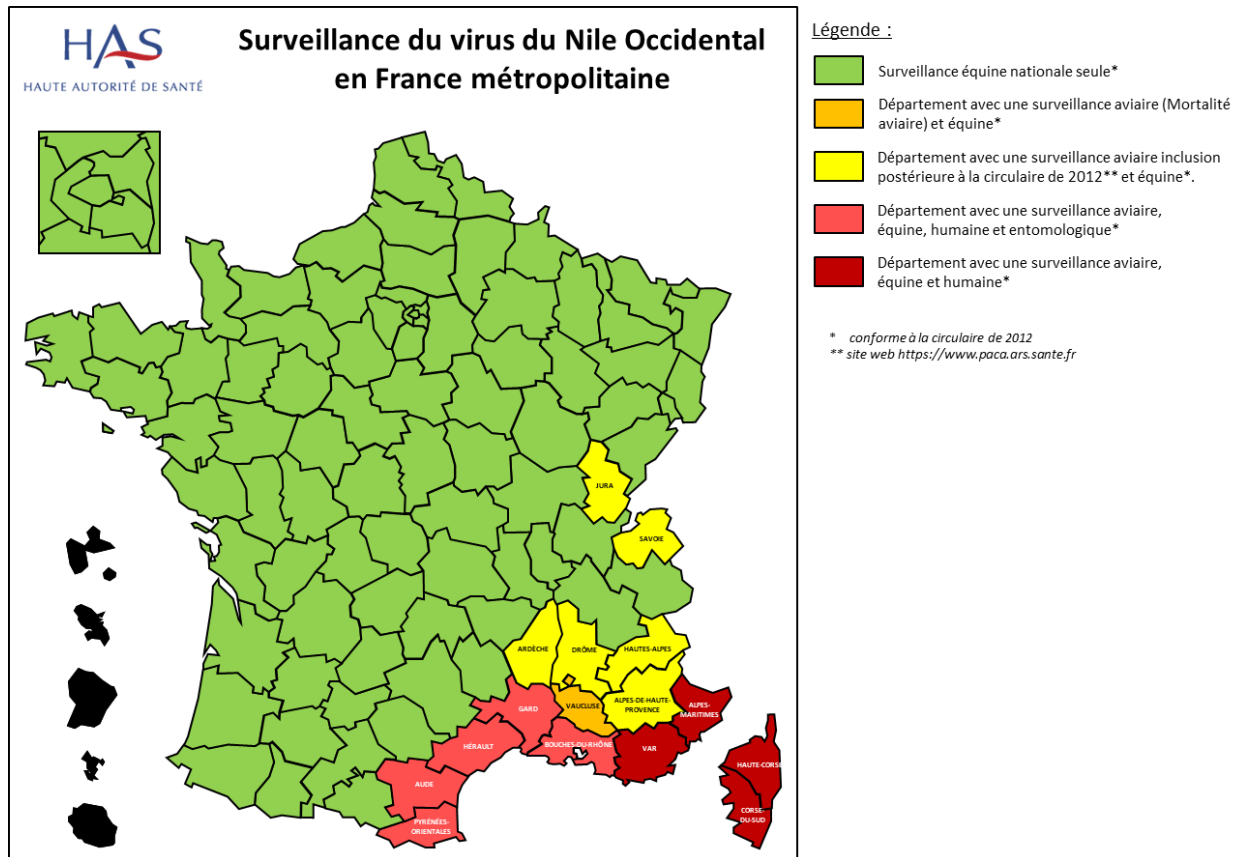


Figure 5. Carte de la France présentant les différentes modalités de surveillance

La deuxième partie possède cinq fiches, avec pour objectif la limitation de la propagation du virus et la prévention des personnes exposées au virus et portant sur les stratégies de réponse en cas de mise en évidence d'une circulation du virus du Nil occidental (renforcement de la surveillance, réactivation de la surveillance entomologique, mesures de protection individuelle contre les vecteurs, lutte anti-vectorielle, mesures vis-à-vis des éléments et produits du corps humain). Ainsi, les mesures de protection individuelle consistent notamment à l'utilisation de moustiquaires, de produits répulsifs et de vêtements couvrants ; la prévention des personnes exposées consiste à intensifier les mesures de protection individuelle ; au niveau collectif, il s'agit de limiter les activités à l'extérieur aux périodes préférentielles de piqûres (soirée et début de nuit), ainsi que l'identification et la destruction des gîtes larvaires.

La dernière fiche de cette partie présente les mesures vis-à-vis des éléments et produits du corps humain, elle identifie des zones d'alerte pour les greffons et les produits sanguins labiles (PSL) (cf. carte des zones d'alerte pour 2012).

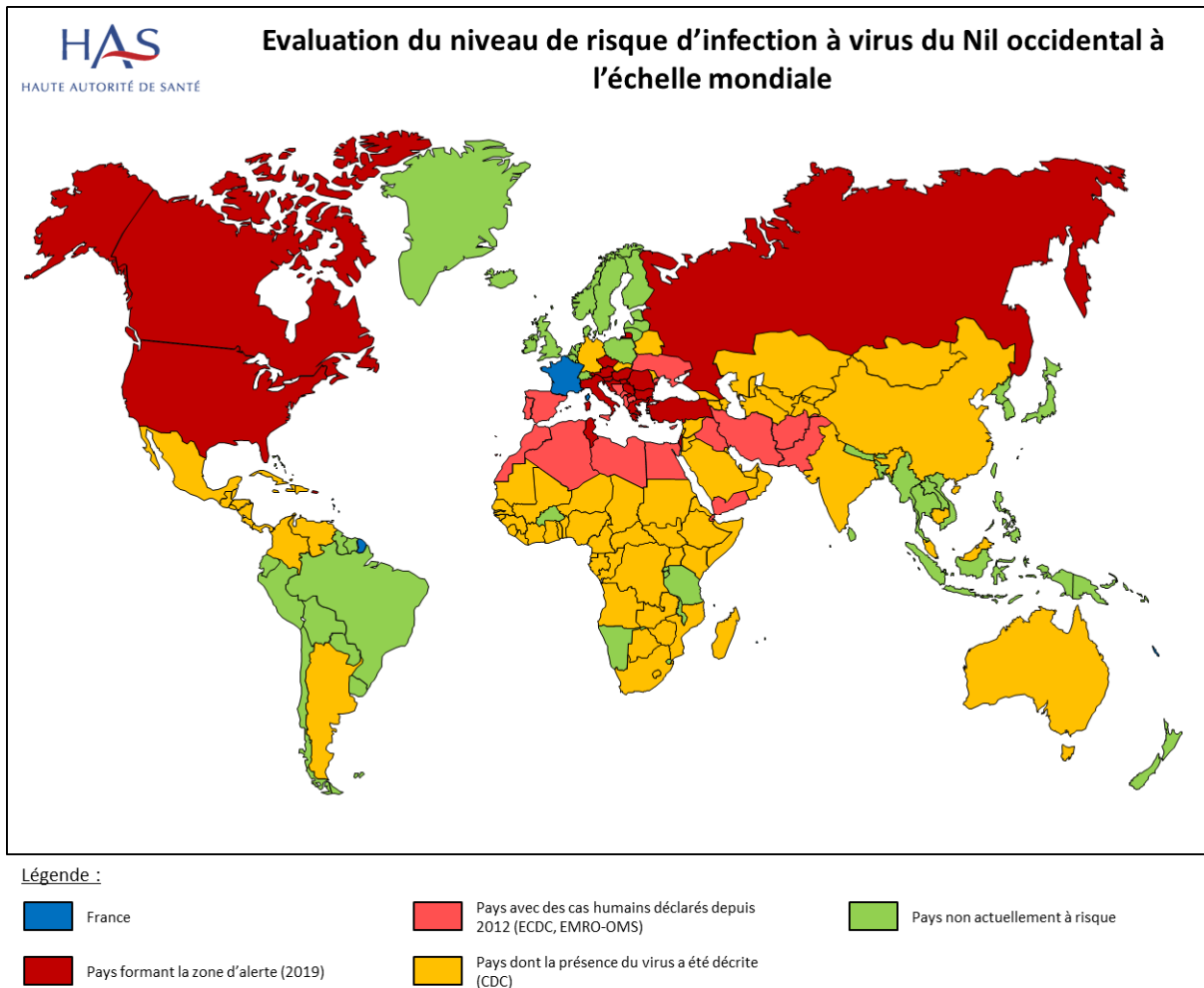


Figure 6. Carte du monde présentant les différents niveaux de risques au travers de la catégorisation des pays (zone d'alerte pour les PSL, cas humains récents, présence viral)

La troisième partie aborde la question de l'information et de la communication auprès des populations et des professionnels.

La quatrième partie traite de l'organisation du dispositif avec trois fiches (la cellule nationale d'aide à la décision, synthèse des mesures de gestion envisagées en cas de détection d'une activité virale du VNO en France, fonction et composition de la cellule d'aide à la décision « éléments et produits du corps humain »).

2.6 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie

Il n'existe pas actuellement de prise en charge par l'Assurance maladie des TAAN pour le diagnostic des infections à VNO, *via* une inscription de cet examen sur la NABM.

Actuellement, la NABM comporte à l'item « Arboviroses (autres que les infections par les virus de la dengue ou du chikungunya » (sous-chapitre « sérologie virale ») deux actes de recherche des anticorps sériques (voir tableau ci-dessous).

Tableau 2. Nomenclature de la NABM concernant le diagnostic biologique d'une arbovirose autre que la dengue ou le chikungunya

Code NABM	Libellé
Recherche des IgM et des IgG	
1253	par EIA*, cotation limité à 2 antigènes
Recherche des IgM et des IgG + examen itératif	
3253	par EIA*, cotation limité à 2 antigènes

* EIA : technique immuno-enzymatique (y compris immunocapture)

Ces deux actes étant accompagnés de la précision suivante : « La connaissance du contexte épidémiologique, de l'éventuel pays d'importation et de la date d'apparition des symptômes est indispensable à la réalisation et à l'interprétation de ces examens ».

C'est actuellement le Centre national de référence (CNR) des Arbovirus (Service de Santé des Armées), qui effectue principalement cette recherche sur des échantillons sanguin (plasma ou sérum) majoritairement, mais également urinaires ou de liquide cébrospinal.

Il est à noter que les laboratoires de biologie médicale d'établissement de santé peuvent également codifier l'acte de RT-PCR *via* deux codes génériques de la Liste complémentaire du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) (voir Tableau 3).

Tableau 3. Codes RIHN génériques

Code acte liste complémentaire	Libellé de l'acte de la liste complémentaire
Détection du génome infectieux (applicables aux détections de génomes bactériens, viraux, parasitaires ou fongiques)	
N138	RT-PCR temps réel qualitative simplex en 1 étape sur ARN infectieux
N139	RT-PCR temps réel quantitative simplex en 1 étape sur ARN infectieux

3. Méthode d'évaluation

Conformément à la feuille de route de cette évaluation (36), la méthode choisie pour réaliser cette évaluation est la suivante :

- analyse critique de la littérature essentiellement synthétique ;
- recueil du point de vue argumenté de parties prenantes au moyen d'un questionnaire ;
- état des lieux des tests PCR marqué CE de détection du VNO par l'ANSM.

3.1 Recherche documentaire

Ont été recherchés les documents de la littérature synthétique, c'est-à-dire les recommandations de bonne pratique, les rapports d'évaluation technologique, les méta-analyses / revues systématiques, ainsi que les revues générales et les ouvrages de référence de langue anglaise et française.

Ont été également recherchés des documents institutionnels et les séries de cas traitant du diagnostic des personnes provenant des zones endémiques.

L'extension de la recherche documentaire aux documents de faible qualité méthodologique (revues générales, séries de cas...) s'explique par le peu de quantité de littérature synthétique identifiée lors de cette recherche.

3.1.1 Bases automatisées de données bibliographiques

► Liste des bases interrogées

Les bases bibliographiques suivantes ont été interrogées :

- la base de données *Medline* ;
- la base de données *Embase* ;
- la *Cochrane Library* ;
- la base de données Lissa (Littérature scientifique en santé) ;
- Science Direct (Elsevier) ;

► Stratégie d'interrogation des bases et résultats

La stratégie d'interrogation est détaillée dans le Tableau 8 de l'Annexe 1.

La recherche a porté sur la période de janvier 1999 à mars 2019. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en mai 2019.

Cette recherche a permis d'identifier 585 documents.

3.1.2 Sites Internet

► Liste des sites consultés

La liste des sites consultés est présentée en partie 2 de l'Annexe 1.

► Stratégie d'interrogation et résultats

Les sites Internet ont été interrogés en fonction des modalités de recherche propres à chacun : consultation de la liste des publications et/ou requête dans le moteur de recherche avec des mots-clés.

Elle a eu lieu en mars 2019. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en mai 2019 (la veille est effectuée jusqu'au passage en Collège).

Le Tableau 4 présente la liste des 25 documents identifiés par cette recherche sur les sites.

Tableau 4. Documents identifiés par la recherche sur les sites Internet

Organisme	Type de document	Titre (année) (référence)
France		
Ministère des affaires sociales et de la santé	Information légale	Circulaire interministérielle N°DGS/R11/DGALN/DGAL/2012/360 du 1 ^{er} octobre 2012 relative aux mesures visant à limiter la circulation du virus West Nile en France métropolitaine (2012) (14)
Santé publique France	Note d'information	Cinétique du virus et des anticorps IgM et IgG au cours d'une infection par le West Nile Virus (2018) (12)
		WEST NILE. Dispositifs de surveillance (2018) (13)
ARS PACA	Communiqué de presse	Circulation du virus West Nile en Paca : le point sur la situation (2018) (37)
Mission COREB nationale	Memo épidémio-clinique	Infection à West-Nile virus (VWN) : repérer et prendre en charge un patient suspect (2018) (38)
Belgique		
Agence pour une Vie de Qualité (AViQ)	Recommandations	Virus du Nil occidental (2016) (9)
Canada		
Alberta Health	Recommandations	<i>West Nile Virus. Public Health Disease Management Guidelines</i> (2018) (39)
Public Health Agency of Canada	Recommandations	<i>Management of patients with West Nile virus: guidelines for health care providers</i> (2005) (10)
États-Unis d'Amérique		
Centers for Disease Control and Prevention	Note d'information	<i>Monitoring and controlling West Nile virus: are your prevention practices in place?</i> (2013) (40)
	Recommandations	<i>West Nile Virus in the United States: guidelines for surveillance, prevention, and control. 4th revision</i> (2013) (7)
U.S. Food and Drug Administration	Guide pour les industriels	<i>Use of nucleic acid tests to reduce the risk of transmission of West Nile virus from living donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps)</i> (2017) (6)
Italie		
Ministero della Salute e relativi allegati	Recommandations	<i>Piano Nazionale integrato di sorveglianza e risposta al virus della West Nile – 2016</i> (2016) (8)
Suisse		
Office fédéral de la santé publique	Recommandations	Recommandations pour la prévention de la transmission du West Nile Virus par transfusion en Suisse (2003) (11)
Europe		

Organisme	Type de document	Titre (année) (référence)
<i>European Center for Disease Prevention and Control</i>	Rapport de surveillance	<i>Communicable disease threats to public health in the European Union. Annual epidemiological report for 2017</i> (2018) (5)
Monde		
<i>World Health Organization - Regional Office for Europe</i>	Mémo épidémio-clinique	<i>West Nile virus in the WHO European region</i> (2014) (41)
	Rapport de surveillance	Mise en œuvre du Cadre régional pour la surveillance et la lutte contre les moustiques invasifs et vecteurs de maladies et les maladies réémergentes à transmission vectorielle 2014-2020 : enseignements acquis et voie à suivre (2018) (42)
	Communiqué de presse	Virus du Nil occidental (2017) (4)
Autres documents		
<i>BMC Infectious Diseases</i>	Revue générale	<i>Epidemiologic and clinical parameters of West Nile virus infections in humans: a scoping review</i> (2017) (43)
Biomnis	Guide de prélèvement	West Nile (virus) (44)
<i>Clinical Microbiology and Infection</i>	Revue générale	<i>West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention</i> (2013) (45)
<i>Emerging Infectious Diseases</i>	Revue générale	<i>Use of testing for West Nile virus and other arboviruses</i> (2016) (46)
<i>Viruses</i>	Revue générale	<i>Diagnosis of West Nile virus human infections: overview and proposal of diagnostic protocols considering the results of external quality assessment studies</i> (2013) (47)
<i>Journal of the American Medical Association</i>	Revue générale	<i>West Nile virus: review of the literature</i> (2013) (48)
Médecine/sciences	Revue générale	Le virus West Nile - I. La conquête de l'Ouest (2011) (49)
		Infection par le virus West Nile chez l'homme - II. Aspects physiopathologiques et réponses immunitaires (2011) (50)

3.2 Sélection des documents identifiés

Une première sélection des documents identifiés a été effectuée sur titre et résumé ; seuls ont été retenus les documents traitant du diagnostic du VNO ; cette première sélection a abouti à sélectionner 152 documents.

Une seconde sélection a ensuite été réalisée sur les publications complètes en retenant les documents répondant aux critères suivants présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Présentation des critères de sélection

Problématique	TAAN pour le diagnostic du VNO	Place vis-à-vis de la sérologie
Patients	Donneur de sang ou d'organe asymptomatique Patient avec le tableau clinique d'infection à VNO (forme pseudo-grippal, forme neuro-invasive)	Patient avec le tableau clinique d'infection à VNO (forme pseudo-grippal, forme neuro-invasive)
Intervention	TAAN pour le diagnostic du VNO	TAAN pour le diagnostic du VNO
Comparateurs	s. o.	Principal : Sérologie A défaut :
Critères de jugement	Fenêtre virologique	Sensibilité Spécificité
Délai de suivi	s. o.	s. o.
Schéma d'étude	En priorité : A défaut : Recommandation	En priorité : A défaut : Recommandation

À l'issue de cette seconde sélection, un seul document a été retenu ; il s'agit de l'étude de Tilley *et al.* de 2006, qui a recherché rétrospectivement dans des sérums et plasma de donneurs de sang nord-américains (plus de 2 500) la présence de VNO de manière indirecte par la détection d'IgM et d'IgG, et de manière directe par la recherche du génome par un TAAN (51).

3.3 Recueil du point de vue argumenté des organismes professionnels et institutionnels

3.3.1 Liste des organismes sollicités

S'agissant d'une pathologie émergente, le virus du Nil occidental, le point de vue des professionnels recherchés est celui des spécialités confrontées aux pathologies infectieuses et tropicales.

Cette consultation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS¹, auprès des groupes concernés, ou susceptibles de l'être, par les conséquences de cette évaluation.

La liste des organismes contactés est présentée dans le tableau ci-après.

Tableau 6. Liste des organismes interrogés par champ disciplinaire

Champ disciplinaire	Organisme
Arboviroses	Centre national de références (CNR) des Arbovirus (Service de Santé des Armées)
Biologie	Conseil National Professionnel (CNP) de Biologie des agents infectieux - Hygiène hospitalière
Biologie	Établissement Français du Sang (EFS)
Biologie	Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA) (Service de Santé)

¹ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf

Champ disciplinaire	Organisme
	des Armées)
Biologie	Agence de la Biomédecine (ABM)
Epidémiologie / Clinique	CNP d'Infectiologie
Epidémiologie / Clinique	Agence nationale de santé publique (ANSP)
Epidémiologie / Clinique	Centre d'épidémiologie et de Santé Publique des Armées (CESPA) (Service de Santé des Armées)

3.3.2 Modalités de consultation

Le représentant, directeur, ou président de chacun des organismes a été directement sollicité afin que le groupe professionnel/institution qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert rédigé par la HAS ainsi qu'une lettre d'accompagnement explicative.

Trois questionnaires ont ainsi été produits couvrant les trois composantes de la consultation, un questionnaire large à destination du CNR et deux questionnaires spécifiques, un adapté au champ de la biologie médicale et un adapté au champ épidémio-clinique.

Cette sollicitation a été envoyée le 19 avril 2019. Les retours ont eu lieu du 29 avril au 7 mai 2019.

Les réponses sont intégralement reproduites dans les annexes de ce rapport.

Tableau 7. Etat des réponses par organisme interrogé

Organisme	Date de réponse et Annexe
CNR des Arbovirus (Service de Santé des Armées)	7 mai 2019, Annexe 3
CNP de Biologie des agents infectieux - Hygiène hospitalière	<i>Pas de réponse</i>
EFS	29 avril 2019 et Annexe 4
CTSA	7 mai 2019 et Annexe 5
ABM	7 mai 2019 et Annexe 6
CNP d'Infectiologie	3 mai 2019 et Annexe 7
ANSP	29 avril 2019 et Annexe 8
CESPA	7 mai 2019 et Annexe 9

Une synthèse de ces réponses, réalisée par la HAS, a été intégrée à l'argumentaire (4.2 Point de vue des organismes interrogés).

3.4 Etat des lieux des tests PCR marqué CE de détection du VNO par l'ANSM

La HAS a interrogé l'ANSM pour connaître les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) permettant de réaliser un TAAN pour détecter le VNO, ayant un marquage CE et donc potentiellement présents sur le marché français. Il a été demandé à l'ANSM la liste de

ces DMDIV, ainsi que leurs principales caractéristiques : prélèvement(s) validé(s), seuil de détection, lignage(s) détecté(s), éventuelles réactions croisées avec des virus proches.

L'ANSM a été interrogée le 18 avril et a répondu le 16 mai 2019 (voir Annexe 10).

4. Résultats de l'évaluation

4.1 Données de la littérature

La recherche documentaire a permis l'identification d'une très abondante littérature, mais quasi exclusivement portée sur les problématiques d'épidémiologie, de médecine vétérinaire ou d'études de cas axées sur les modalités de transmission (en cohorte ou individuel) par transfusion, allaitement ou greffe. Il s'agissait de plus d'études rétrospectives. Au final, cette littérature abondante ne traite pas réellement du sujet de l'évaluation et présente un faible niveau de preuve ; les documents en question n'ont pas été retenus dans l'analyse.

Quelques articles abordant le diagnostic et la comparaison des tests diagnostiques ont néanmoins été publiés. Cependant, ces études n'ont inclus que peu de patients (quelques dizaines au mieux) et leurs caractéristiques, ainsi que les types d'examen réalisés, étaient très divers, ce qui n'a pas permis de réaliser une revue systématique pertinente.

Au final, les articles les plus utiles pour l'évaluation sont des revues générales, des éditoriaux et des recommandations, relevant de l'avis d'experts et faisant référence à quelques études de faible niveau de preuve (études rétrospectives, séries de cas, études épidémiologiques descriptives), ainsi que l'étude de Tilley *et al.* (51). Ces documents sont ceux identifiés par la recherche sur les sites Internet (voir ci-dessus Tableau 4). Le contenu de ces documents est consensuel et la synthèse qui peut en être faite est la suivante :

- le TAAN est la technique de référence pour le dépistage du VNO dans le cadre de la qualification biologique du don (QBD) ;
- la sérologie (recherche des IgM et des IgG) est la technique de référence pour le diagnostic des infections à VNO ;
- mais il y a une possibilité de reconnaissance croisée des anticorps entre les différents épitopes des flavivirus induisant une perte de spécificité des sérologies comme critère diagnostique ;
- après l'apparition des symptômes, le virus est présent dans le sang et les urines avec une virurie qui semble persister plus longtemps (7-9J) que la virémie (5J) ;
- les charges virales sont faibles et fugaces, avec une variabilité interindividuelle ;
- plus on s'éloigne du début des symptômes, moins la probabilité de détecter la charge viral est importante.

4.2 Point de vue des organismes interrogés

Tous les organismes professionnels et institutionnels ont répondu à la sollicitation, sauf un (voir chapitre 3.3.2). L'intégralité de leurs réponses se trouve dans les annexes (Annexe 3 à Annexe 9).

Les points principaux que l'on peut tirer de ces réponses, sont les suivants :

- Il n'existe pas de littérature ayant évalué correctement et rigoureusement le TAAN dans la détection du VNO ;
- Il y a consensus pour proposer le TAAN comme méthode diagnostique avant J5 chez les patients présentant une fièvre dans un contexte épidémique (unicité de lieu et de temps) ;
- En revanche, la période en J5 et J7 ne fait pas l'objet d'un consensus, de même que l'utilisation des TAAN dans un contexte de syndrome neurologique (risque plus élevé de disparition du virus [clearance virale] et / ou de non détection du virus) ;
- La demande d'examen doit comporter, outre les éléments usuels de bonnes pratiques, la date de début des signes cliniques, l'identification de ces signes cliniques, la notion de voyage ou résidence dans une zone épidémique (en France ou à l'étranger), ainsi que la date de retour ;

- La phase pré-analytique doit être conforme au guide de prélèvement du CNR des arbovirus ;
- L'intérêt majeur est la précocité et la certitude du diagnostic, avec également le fait d'éviter des réactions croisées entre les anticorps dirigés contre les différents flavivirus, et l'identification directe du lignage ;
- En cas de résultat positif (sérologie et/ou TAAN), il convient d'envoyer un échantillon au CNR, puis de faire la déclaration à la CIRE compétente (ARS/ANSP) et à l'échelon national à l'ANSP.

4.3 Réponse de l'ANSM

Il existe plusieurs DMDIV de TAAN VNO ayant le marquage CE et donc potentiellement présents sur le marché français (voir en Annexe 10 les tableaux de l'ANSM).

Certains (n=3) sont destinés spécifiquement à la qualification biologique du don de sang (champ non couvert par la présente évaluation), mais d'autres (n=7) sont destinés à la réalisation d'examen de biologie médicale.

Pour ces derniers, leurs principales caractéristiques sont les suivantes :

- quand cette information est connue (quatre sur sept), ils ont été validés le plus souvent sur les composants du sang (sérum, plasma ou sang total) sur les urines, ou sur le LCS ;
- leurs seuils de détection (précisés pour six sur sept) varient entre 0,1 à 5 copies / μ l ;
- l'absence de réactions croisées avec des virus proches n'est pas toujours précisée (aucune information pour trois sur sept et information partielle pour deux sur sept), comme la reconnaissance des lignages 1 & 2 du VNO (précisée seulement pour deux sur sept).

Conclusion et perspectives

Sur la base des données recueillies lors de cette évaluation (données de la littérature, point de vue des organismes professionnels, réponse de l'ANSM), essentiellement composées d'avis d'experts, il peut être conclu que la recherche du VNO par TAAN présente un intérêt dans les situations suivantes :

- Présence de signes cliniques faisant suspecter une infection à VNO et dans les 7 jours suivant l'apparition de ces signes, chez un patient résidant ou ayant voyagé dans une zone et en période de circulation de ce virus, en complément de la recherche des anticorps (IgM et IgG) sériques à partir du 5^{ème} jour ; cette recherche par TAAN pouvant être prolongée chez les patients immunodéprimés jusque 14 jours.
L'intérêt de cette recherche est de permettre un diagnostic plus précoce (ainsi qu'un diagnostic différentiel), afin de mettre en place plus rapidement la prise en charge individuelle (traitements des symptômes pseudogrippaux et neurologiques) et collective (mesures de protection individuelle, prévention des personnes exposées et limitation de la propagation du virus) de l'infection.
- Femmes enceintes ou allaitantes, résidentes ou ayant voyagé dans une zone et en période de circulation de ce virus.
- L'intérêt de cette recherche est de permettre la mise en place d'une surveillance renforcée chez la femme enceinte et de suspendre l'allaitement maternel.
- Donneur de greffes cellulaires, tissulaires ou d'organes, résidant ou ayant voyagé dans une zone et en période de circulation de ce virus, ainsi que les receveurs de ces dons.
L'intérêt de cette recherche est de participer à la qualification de ces donneurs et de suivre les receveurs.

Cette recherche devant avoir lieu dans les conditions suivantes :

- Cet examen est à réaliser sur sérum ou plasma, voire urine lorsqu'il s'agit de signes pseudogrippaux, et sur liquide cérébro-spinal lorsqu'il s'agit de signes neurologiques.
- Les renseignements cliniques à fournir sont :
 - jour d'apparition et la qualification des signes cliniques ;
 - zone géographique probable de contact, et si possible la date probable de contact ;
 - notion de voyage ou de résidence dans une région et une période où circule le VNO, dans les 28 jours précédents l'apparition des signes cliniques, avec précision sur la date d'aller (ou de début) et la date de retour (ou de fin).
La détermination la plus précise du jour d'apparition des symptômes (J0) est importante car la fenêtre de présence du VNO est étroite ; plus la date est éloignée, notamment à partir de J5 pour la virémie, plus il est probable que le virus ne sera plus présent ou détectable dans le prélèvement.
- L'examen doit permettre de détecter les lignages 1 & 2 du VNO ; il ne doit pas détecter les virus proches du VNO.
- Le résultat de cet examen est *a minima* qualitatif et doit être rendu au maximum dans les 48 heures.
- Il est recommandé de participer à un programme d'évaluation externe de la qualité.

À noter que cet examen de recherche du VNO par TAAN est aussi réalisé par les centres de transfusion sanguine dans le cadre de leur activité de qualification biologique du don ; cette activité n'entre pas dans le champ du présent rapport d'évaluation.

Annexe 1. Recherche documentaire

Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française et présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données *Medline*. Des références doublons peuvent être présentes entre les différents types d'études.

Bases de données bibliographiques automatisées

- *Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis)* ;
- *Embase (Elsevier)*
- *The Cochrane Library (Wiley Interscience, Etats-Unis)* ;
- Science Direct (Elsevier) ;
- Lissa (Littérature scientifique en santé)

Tableau 8. Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / sujet / Termes utilisés		Période de recherche	Nombre de références
Recommandations			
Etape 1	"West Nile virus"[Mesh] OR "West Nile Fever"[Mesh] or west nile Or West Nile neuroinvasive disease OR West Nile virus encephalitis OR West Nile neuroinvasive disease OR West Nile virus encephalitis OR West Nile meningitis OR West Nile poliomyelitis OR West Nile reversible paralysis[tittle/abstract]	01/1999 – 02/2019	
ET			
Etape 2	"Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] Or consensus OR guideline* OR recommend* or guidance Field: Title		25
Méta-analyses, revues systématiques			
Etape 1		01/1999 – 02/2019	
ET			

Type d'étude / sujet / Termes utilisés		Période de recherche	Nombre de références
Etape 3	"Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" Or "Quantitative Review" OR "pooled analysis" [title/abstract]		55
Utilisation de la PCR (réaction en chaîne par polymérase)			
Etape 1		01/1999 – 02/2019	
ET			
Etape 4	"Nucleic Acid Amplification Techniques"[Mesh] OR "Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR molecular test* OR molecular method* OR molecular based assays OR PCR OR nucleic acid test OR nucleic acid amplification test OR nucleic acid amplification OR Nucleic acid amplification methods [title/abstract]		394
Qualité du diagnostic du VWN			
Etape 5	"West Nile Fever/blood"[Majr] OR "West Nile Fever/cerebrospinal fluid"[Majr] OR "West Nile Fever/urine"[Majr] OR "West Nile Fever/virology"[Majr] OR "West Nile Fever/diagnosis"[Majr] OR [("West Nile virus"[Mesh] OR "West Nile Fever"[Mesh] OR west nile OR west nile neuro invasive disease OR west nile virus encephalitis OR west nile neuro invasive disease OR west nile virus encephalitis OR west nile meningitis OR west nile poliomyelitis OR west nile reversible paralysis)[title]	01/2013-03/2019	
ET			
Etape 6	"Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR ("Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "False Positive Reactions"[Mesh]) OR "False Negative Reactions"[Mesh] OR diagnosis performance OR sensibility OR sensitive OR sensitivity OR specific OR specificity OR diagnosis performance OR false negative OR false positive OR predictive value [title/abstract]		111
NOT Equid or equine or mice or dog* or cat* or horse* or sheep or goat* OR pig* or rat*			
Nombre total de références obtenues		585	

Une veille bibliographique a été maintenue sur le sujet jusqu'en mai 2019

En complément, les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés tout au long du projet : *Annals of Internal Medicine*, *JAMA Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *JAMA*, *JAMA surgery*, *The Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Presse Médicale*, *Revue Francophone des Laboratoires*, *Pathologie Biologie*, *Option/Bio*, *Annales de Pathologie*, *Immunoanalyse & biologie spécialisée*, *Médecine et Maladies infectieuses*.

Les sites Internet internationaux des sociétés savantes et organisations internationales pertinentes cités ci-dessous ont été explorés en complément des sources interrogées systématiquement :

Adelaide Health Technology Assessment

Agence nationale de santé publique - Santé Publique France

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail – ANSES

Agence régionale de santé de PACA – ARS PACA

Agence de la santé publique du Canada

Agence pour une Vie de Qualité (AViQ)

Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia

Agency for Healthcare Research and Quality

Alberta Heritage Foundation for Medical Research

Alberta Health Services,

American College of Physicians

American Medical Association

Australian Government - Department of Health and Ageing

American Society of Tropical Medicine and Hygiene – ASTMH

Asia-Pacific Society of Clinical Microbiology and Infection – APSCMI

Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada - AMMI

Australasian College of Tropical Medicine - ACTM

Australasian Society for Infectious Diseases – ASID

Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center

Bibliothèque médicale Lemanissier

British Infection Association - BIA

British Society for Parasitology – BSP

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

Centers for Disease Control and Prevention

California Technology Assessment Forum

Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases - CACMID

Canada Communicable Disease Report

Canadian Foundation for Infectious Diseases

Centre fédéral d'expertise des soins de santé

CISMeF

CMAInfobase

Collège des Médecins du Québec

Comité pour la santé des exilés – COMEDE

Cochrane Library Database

Centre for Review and Dissemination databases

Direction des affaires sanitaires et sociales - DASS

Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI

Department of Health (UK)

ECRI Institute

Evaluation des Technologies de Santé pour l'Aide à la Décision

Euroscan

European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID

Food and Drug Administration - FDA

GIN (Guidelines International Network)

Haute Autorité de santé

Haut conseil de la santé publique - HCSP

Horizon Scanning

Institute for Clinical Systems Improvement

Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux

Institut national de veille sanitaire

Institut de recherche pour le développement - IRD

Institut Pasteur

Infectious Diseases Society of America - IDSA

Institute of Tropical Medicine - ITG

International Federation for Tropical Medicine – IFTM

International Society for Infectious Diseases - ISID

Laboratoire de santé publique du Québec – LSPQ

Ministero della Salute – Direzione generale della prevenzione sanitaria

National electronic Library of Infection – NeLI

National Institute of Allergy and Infectious Diseases – NIAID

National Coordinating Centre for Health Technology Assessment

National Horizon Scanning Centre

National Health and Medical Research Council

National Health committee

National Institute for Health and Clinical Excellence

National Institutes of Health

New Zealand Guidelines Group

Neglected tropical disease support center

Office Fédéral de la Santé Publique - Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques

Ontario Health Technology Advisory Committee

Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene - RSTMH

Société québécoise de biologie clinique - SQBC

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Singapore Ministry of Health

Société de pathologie exotique

Société de pathologie infectieuse de langue française - SPILF

Société française de biologie clinique - SFBC

Société française de médecine générale - SFMG

Société française de parasitologie – SFP

Société française d'Hygiène Hospitalière – SF2H

West Midlands Health Technology Assessment Collaboration

World Health Organization

Annexe 2. Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Comparaison dans des familles de virus pathogènes pour l'homme les arbovirus et les non arbovirus	9
Tableau 2. Nomenclature de la NABM concernant le diagnostic biologique d'une arbovirose autre que la dengue ou le chikungunya	17
Tableau 3. Codes RIHN génériques	17
Tableau 4. Documents identifiés par la recherche sur les sites Internet.....	19
Tableau 5. Présentation des critères de sélection	21
Tableau 6. Liste des organismes interrogés par champ disciplinaire	21
Tableau 7. Etat des réponses par organisme interrogé	22
Tableau 8. Stratégie de recherche documentaire	27
Figure 1. Répartition des formes cliniques d'après Pealer <i>et al.</i> , 2003, Ravindra <i>et al.</i> , 2004 et les Centers for Disease Control and Prevention, 2010 (1-3)	7
Figure 2. Cycle de transmission du VNO	10
Figure 3. Comparaison de la localisation des cas entre 2010 et 2018	11
Figure 4. Présentation schématique des cinétiques de présence des ARN viraux (sang, LCS, urine) et des anticorps (IgM, IgG) après l'exposition selon Barzon <i>et al.</i> , 2013 (27) et Lustig <i>et al.</i> , 2018 (28)	12
Figure 5. Carte de la France présentant les différentes modalités de surveillance	15
Figure 6. Carte du monde présentant les différents niveaux de risques au travers de la catégorisation des pays (zone d'alerte pour les PSL, cas humains récents, présence viral)	16

Annexe 3. Position du Centre National de référence des Arbovirus (SSA)

METHODE

Pour quels liquides biologiques, l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique, vous paraît-il pertinent en pratique courante pour détecter une infection par le WNV ?

ATTENTION CETTE QUESTION DOIT ETRE SCINDEE EN DEUX :

1- Dans le cas d'une infection neurologique

Réponse :

Liquide Biologique	Pertinent en pratique courante ?	Effectuez-vous cette analyse (Si Oui par quelle technique) ?
Sang total	Non	Oui (q RT-PCR)
Plasma	Non	Oui (q RT-PCR)
Sérum	Non	Oui (q RT-PCR)
Urine	Oui	Oui (q RT-PCR)
Selles	Non	Non
Liquide cérebrospinal	Oui	Oui (q RT-PCR)
Sperme	Non	Non
Sécrétions vaginales	Non	Non
<i>Crachat, LBA, synovial, ...</i>	<i>Oui / Non / NSP</i>	<i>Oui (qRT-PCR)/ Non</i>

M1

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne.

Vous pouvez rajouter des commentaires en dessous du tableau.

Commentaire : dans le cas d'un syndrome neurologique, l'analyse la plus importante à réaliser est la sérologie sur sérum ou plasma, car les IgM sont toujours présents. En effet l'infection par le virus West-Nile donne une pathologie bi-phasique (dans les cas de syndrome neurologique) avec lors de la virémie la possibilité d'avoir une fièvre, mais au moment où le syndrome neurologique apparait les IgM sont toujours présents alors que l'ARN viral peut être absent des différents fluides biologiques. En tant que CNR il est normal que nous fassions en plus de la sérologie d'autres investigations complémentaires par qRT-PCR dans différents fluides biologiques mais un LABM ne devrait réaliser que la sérologie dès le J0 du syndrome neurologique.

Pour quels liquides biologiques, l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique, vous paraît-il pertinent en pratique courante pour détecter une infection par le WNV ?

ATTENTION CETTE QUESTION DOIT ETRE SCINDEE EN DEUX :

2- Dans le cas d'une fièvre

Liquide Biologique	Pertinent en pratique courante ?	Effectuez-vous cette analyse (Si Oui par quelle technique) ?
Sang total	Non	Oui (q RT-PCR)
Plasma	Oui	Oui (q RT-PCR)
Sérum	Oui	Oui (q RT-PCR)
Urine	Oui	Oui (q RT-PCR)
Selles	Non	Non
Liquide cérebrospinal	Non	Non
Sperme	Non	Non
Sécrétions vaginales	Non	Non
<i>Crachat, LBA, synovial, ...</i>	<i>Oui / Non / NSP</i>	<i>Oui (qRT-PCR)/ Non</i>

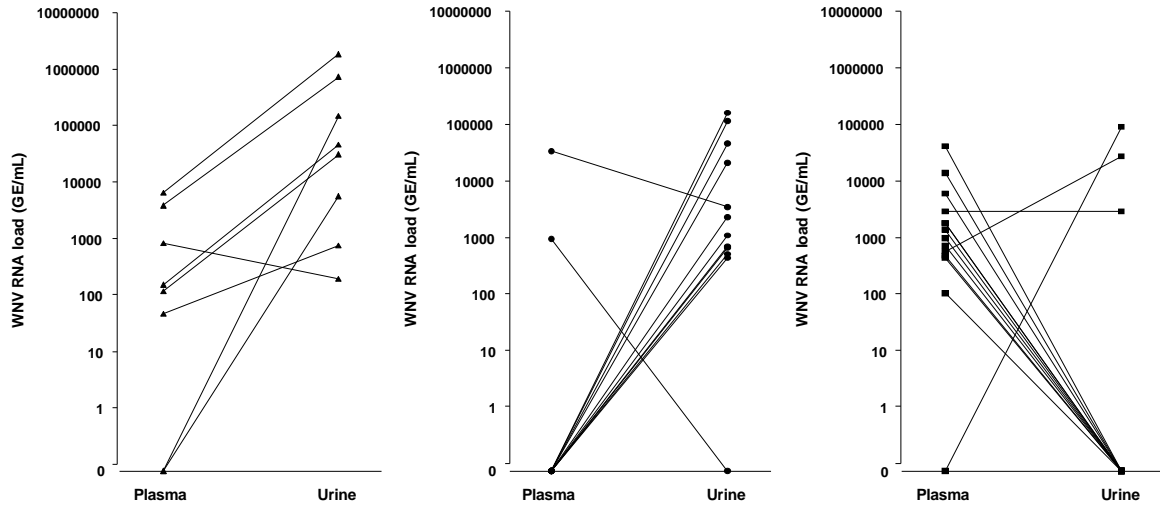
Réponse :

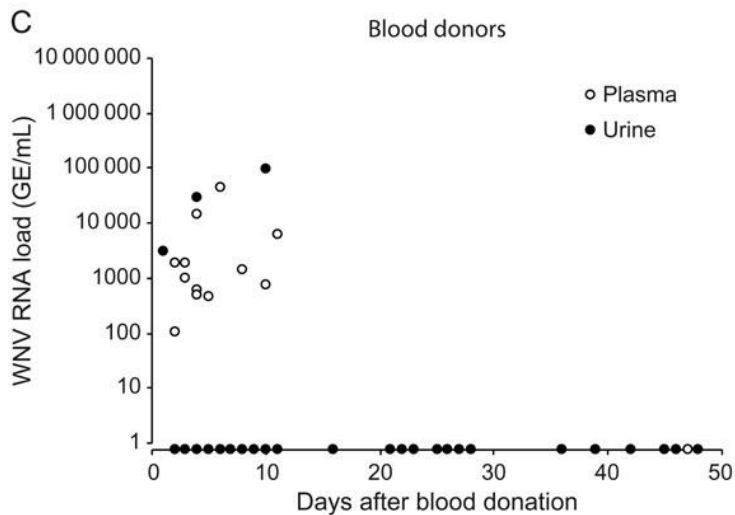
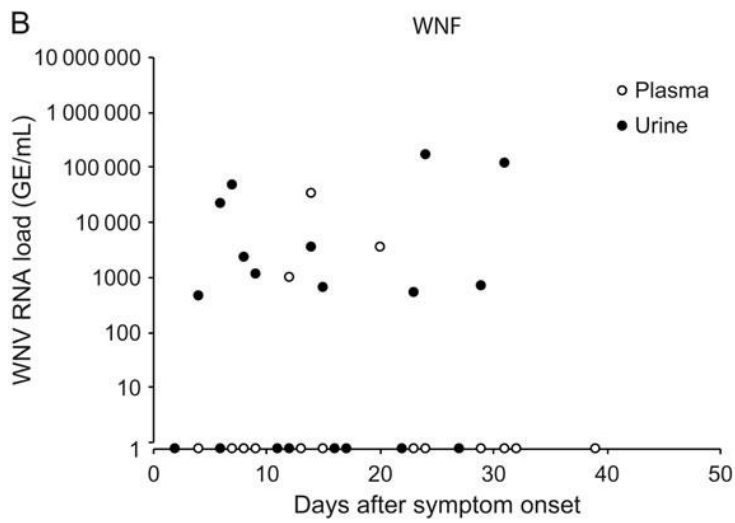
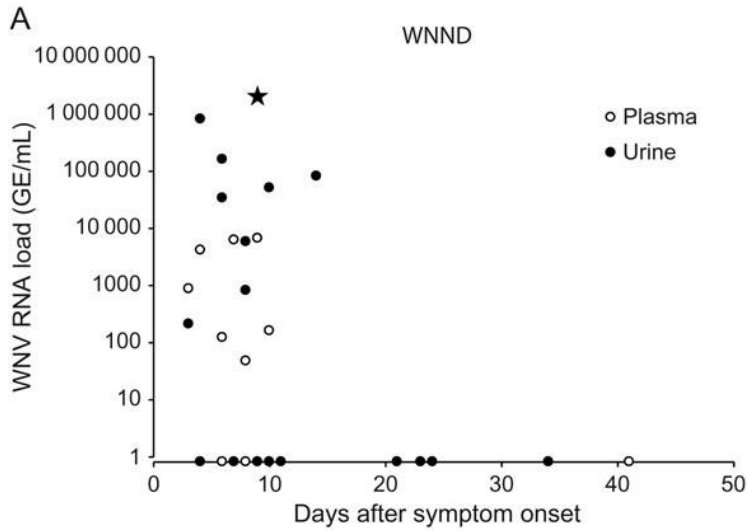
Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne.

Vous pouvez rajouter des commentaires en dessous du tableau.

Dans le cas d'une fièvre, la recherche de génome viral WN peut être réalisée, mais cela doit se faire dans des conditions où la circulation du virus WN est fortement suspectée. En effet il semble économiquement aberrant de demander une détection du génome virale WN pour toute fièvre estivale. Pour une suspicion de fièvre à virus West Nile, une qRT-PCR doit être réalisée sur plasma ou sérum et urines. En termes de cinétique, la qRT PCR sur ces fluides peut être réalisée entre J0 et J5 pour les plasma ou sérum, la virémie étant très courte avec une faible charge virale. Pour les urines, comme montré dans les figures suivantes, les cinétiques sont variables en fonction de la forme clinique et il est difficile de fixer une limite. Il pourrait donc être recommandé de faire la qRT-PCR sur urine entre J0 et J5. Et pour un patient prélevé entre J5 et J7 (sans syndrome neurologique) de réaliser un qRT-PCR urine et une sérologie sur sérum ou plasma.

Pour le sang total, des données bibliographiques montrent que chez certains patients, la qRT-PCR peut détecter le génome viral de WN bien après la fin de la virémie. Mais ce résultat est à prendre avec précaution car cela n'est pas encore montré pour tous les patients, que les techniques d'extraction doivent être bien validées (car effet possible d'inhibition) et enfin la sérologie doit permettre d'apporter dès J5 après la date de début des signes une réponse sur la possible infection par le virus WN. (Lustig Y, Sofer D, Bucris ED, Mendelson E. Surveillance and Diagnosis of West Nile Virus in the Face of Flavivirus Cross-Reactivity. Front Microbiol. 2018 Oct 11;9:2421.)





Barzon L, Pacenti M, Franchin E, Pagni S, Martello T, Cattai M, Cusinato R, Palù G. Excretion of West Nile virus in urine during acute infection. *J Infect Dis.* 2013 Oct 1;208(7):1086-92.

M2

Quels éléments de traçabilité pensez-vous nécessaire (nom du préleveur, horodatage, ...) ?

Réponse :

Les éléments de traçabilité classique pour un LABM.

M3

Pour chaque liquide biologique identifié, comme pertinent à la question M1, indiquer les modalités de prélèvement que vous recommandez :

Réponse :

Liquide Biologique	Type de tube	Conservation	Délais avant réalisation de l'examen
Sang total			
Plasma	Tube EDTA	+4°C	48h délai idéal Max < 8 jours
Sérum	Tube sec avec gel centrifugé	+4°C	48h délai idéal Max < 8 jours
Urine	Rien de spécifique	+4°C	48h délai idéal Max < 8 jours
Selles			
Liquide cérébrospinal	Rien de spécifique	+4°C	48h délai idéal Max < 8 jours
Sperme			
Sécrétions vaginales			
<i>Crachat, LBA, synovial, ...</i>	<i>EDTA 3ml, Sec 5ml ...</i>	<i>Température ambiante, 4°C...</i>	<i>< 4H, <24H</i>

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne à l'identique de la question M1.

Vous pouvez rajouter des commentaires en dessous du tableau.

Ces spécifications sont celles de notre manuel de prélèvement. Il est à noter que nous mettons une conservation à +4°C car pour la recherche de virus, même si on peut penser que la congélation est meilleure, toute étape de congélation/décongélation est au détriment du virus et de sa détection.

M4

Pour chaque liquide biologique identifié, comme pertinent à la question M1, indiquer les modalités de préparation, de transport et de conservation ou des commentaires concernant le pré-analytique :

Réponse :

Liquide Biologique	Commentaires
Sang total	
Plasma	

Sérum	
Urine	
Selles	
Liquide cérebrospinal	
Sperme	
Sécrétions vaginales	
<i>Crachat, LBA, synovial, ...</i>	<i>Triple emballage, sur glace, centrifugation immédiate, ...</i>

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne à l'identique de la question M1.

Vous pouvez rajouter des commentaires en dessous du tableau.

RAS par rapport au tableau précédent

Pour chaque liquide biologique identifié, comme pertinent à la question M1, indiquer les valeurs pour les différents DM DIV qui ont été identifiés par l'ANSM* :

** A ce stade l'ANSM n'a pas précisé sur quels prélèvements les fabricants de ces DM DIV ont validé leurs produits.*

Réponse :

M5

Seuil de détection* Kit CE	RealStar WNV RT-PCR kit 1.0	FTD West Nile Virus	Cobas WNV	Cobas TaqScreen West Nile Virus Test	Artus WNV LC RT-PCR	VIASURE Real time PCR Detection	WNV ELITE MGB	West Nile Virus real Time RT-PCR Ref.ER-0068-01	West Nile Virus real Time RT-PCR Ref.ER-0068-02	Procleix WNV sur PANTHERSystem	Procleix WNV sur Procleix System et Tigris System	Autre Kit que vous utiliserez
Liquide Biologique												
Sang total												
Plasma												
Sérum												
Urine												
Selles												
Liquide cérebrospinal												
Sperme												
Sécrétions vaginales												
Crachat, LBA, synovial, ...	#/µl	#/µl	#/µl	#/µl	#/µl	#/µl	#/µl	#/µl	#/µl	#/µl	#/µl	#/µl

* : Nombre de copies par volume de prélèvement

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne à l'identique de la question M1 ou la dernière colonne.

Indiquer en rouge les données obtenues sur des échantillons cliniques, et en gras les données que vous avez obtenues dans votre laboratoire.

Le CNR n'utilise aucun kit pour la détection du génome viral de WNV mais deux systèmes complémentaires publiés et validés dans le laboratoire. Le CNR n'a pas évalué les kits de détection du génome viral WN (pas d'intérêt au vu du système de surveillance WN). L'ANSM doit remplir ce tableau avec les valeurs fournis par les fabricants.

Kit CE	RealStar WNV RT-PCR kit 1.0	FTD West Nile Virus	Cobas WNV	Cobas TaqScreen West Nile Virus Test	Artus WNV LC RT-PCR	VIASURE Real time PCR Detection	WNV ELITe MGB	West Nile Virus real Time RT-PCR Ref ER-0068-01	West Nile Virus real Time RT-PCR Ref ER-0068-02	Procleix WNV sur PANTHERSystem	Procleix WNV sur Procleix System et Tigris System	Autre Kit que vous utiliserez
Liquide Biologique												
Séquence génomique détectée												
Lignée												
Détection d'autres Flaviviridae												
Détection d'autres Virus												

Indiquer en rouge les données obtenues sur des échantillons cliniques, et en gras les données que vous avez obtenues dans votre laboratoire.

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne à l'identique de la question M1 ou la dernière colonne à l'identique de la question M5-Tableau 1.

Vous pouvez rajouter des commentaires en dessous du tableau.

Pour chaque kit identifié par l'ANSM comme disposant d'un marquage CE, merci d'indiquer si vous l'avez évalué et si vous avez validé son utilisation dans votre organisme :

Réponse :

M6

Kit Marqué CE (Liste ANSM)	Évalué	Validé		
		Kit	Différentes lignées	Différents variants
RealStar WNV RT-PCR kit 1.0	Non			
FTD West Nile Virus	Non			
Cobas WNV	Non			
Cobas TaqScreen West Nile Virus Test	Non			
Artus WNV LC RT-PCR	Non			
VIASURE Real time PCR Detection	Non			
WNV ELITe MGB	Non			
West Nile Virus real Time RT-PCR Ref ER-0068-01	Non			
West Nile Virus real Time RT-PCR Ref ER-0068-02	Non			
Procleix WNV sur PANTHERSystem	Non			
Procleix WNV sur Procleix System et Tigris System	Non			
<i>Autre Kit que vous utiliseriez</i>	<i>Oui / Non</i>	<i>Oui / Non</i>	<i>Oui / Non</i>	<i>Oui / Non</i>

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne à l'identique de la question M5-Tableau 1.

Vous pouvez rajouter des commentaires en dessous du tableau.

Quels contrôles internes utilisez-vous ?

M7

Réponse :

Kit Biomérieux RICO Extra r-gène (product code : 71-105) RNA CONTROL for Real Time PCR.

Quels contrôles internes recommandez-vous ?

M8

Réponse :

Pas de recommandation car si les LABM utilisent des kits, le contrôle interne est spécifique au kit. Pour les laboratoires utilisant des techniques qui ne sont pas des kits, ils ont probablement déjà leur propre système de contrôle interne.

M9

Existe-il un programme d'évaluation externe ? Et si Non, serait-il nécessaire en cas de diffusion de la technique ?

Réponse :

Oui (exemple Instand mais probablement pas le seul fournisseur).

RESULTATS

Pour chaque liquide biologique identifié, comme pertinent à la question M1, indiquer les modalités de rendu des résultats :

Réponse :

Liquide Biologique	Positif / Négatif	Quantitatif*	Charge virale (Unité)**
Sang total	Oui		
Plasma	Oui		
Sérum	Oui		
Urine	Oui		
Selles			
Liquide céphalorachidien	Oui		
Sperme			
Sécrétions vaginales			
<i>Crachat, LBA, synovial, ...</i>	<i>Oui / Non</i>	<i>Oui / Non</i>	<i>Oui (copie/ml) / Non</i>

R1

** : Oui s'il est rendu : une charge virale, un niveau sur une échelle, une valeur en unité de l'industrielle, ...*

*** : si « Oui » à la colonne « Quantitatif », indiquer « Oui » s'il s'agit d'une charge virale et bien préciser les unités.*

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne à l'identique de la question M1.

Vous pouvez rajouter des commentaires en dessous du tableau.

R2

A qui communiquez-vous les résultats (patients, ...) ?

Réponse :

Les résultats sont rendus au laboratoire transmetteur et déclarés à la CIRE dont dépend le laboratoire préleveur et santé publique France au niveau national.

R3

Sous quels délais communiquez-vous les résultats ?

Réponse :

Les résultats sont rendus dès la validation technique et biologique ; environ 48h après réception de l'échantillon.

Quels éléments cliniques accompagnant le prélèvement sont obligatoires à la bonne interprétation du résultat ?

R4

Réponse :

Voir fiche de renseignement ci-joint du CNR.

Il est indispensable d'avoir la date de début des signes cliniques ; les signes cliniques (syndrome neuro ou non) ; notion de voyage dans les 15 jours avant début des signes cliniques en France et hors France ; date de retour en France métropolitaine.

En cas de résultat positif, quelles actions menez-vous en plus de la transmission du résultat (Transmission de l'échantillon au CNR, génotypage, déclaration ARS, ...) ?

R5

Réponse :

Déclaration CIRE et Santé Publique France.

INDICATION, PLACE DE LA PCR vs. SEROLOGIE

Pour chaque liquide biologique identifié, comme pertinent à la question M1, indiquer les caractéristiques d'intérêt pour l'indication :

Réponse :

I1

Liquide Biologique	Fenêtre de présence virale*	Pic ou maximum de la charge virale*	Commentaires
Sang total			
Plasma	J0-J4	?	Si J0 est fièvre seule
Sérum	J0-J4	?	Si J0 est fièvre seule
Urine	J0-J7	?	Si J0 est fièvre seule
Selles			
Liquide céphalorachidien			
Sperme			
Sécrétions vaginales			
Crachat, LBA, synovial, ...	J-X±2j à JY±1j	J-X±2j à JY±1j	Faible charge virale ne permettant pas son interprétation

* : J0 correspondant au début des symptômes

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne à l'identique de la question M1.

Vous pouvez rajouter des commentaires en dessous du tableau.

Attention, il n'existe pas dans la littérature assez de données de cohorte pour avoir une idée précise de la cinétique. De plus comme démontré précédemment cette cinétique est probablement différente en fonction de la forme clinique.

Attention dans le tableau les renseignements indiqués concernent une fièvre isolée sans syndrome neurologique, considérant que pour un syndrome neurologique l'analyse réalisée par les LABM doit être la sérologie.

Quelle(s) serait(aient) la(les) place(s) des tests d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV vis-à-vis des sérologies ?

I2 Réponse :

Aucune place. La PCR-West Nile ne peut être réalisée que pour une fièvre seule. Il semble que rechercher une aiguille dans une botte de foin (sans savoir si l'aiguille est présente) est une réponse financière disproportionnée.

Doit-on limiter à une zone géographique l'utilisation des tests d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV ?

I3 Réponse :

En effet, il peut y avoir un intérêt lorsque l'on a démontré la circulation du virus West Nile par la détection d'un cas neurologique (1 cas neurologique correspondant à environ 150 infections) de préconiser une PCR West-Nile sur les Fièvres mais avec une zone géographique restreinte à la zone de circulation : exemple Marseille si un cas détecté à Marseille mais pas tout le département des Bouches du Rhône.

DIVERS

Y-a-t-il des LABM qui pratiquent déjà des tests d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV ? Si Oui, lesquels ?

D1

Réponse :

À notre connaissance les laboratoires Cerba et Biomnis réalisent les RT-PCR West Nile.

Quels sont les difficultés de mise en œuvre de la conservation et du transport ? Est-ce un facteur dans la faible durée des fenêtres virales observées ? Quelles mesures conservatoires seraient souhaitables ?

D2

Réponse :

Néant.

Quels intérêts, dans la stratégie diagnostique, à l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV identifiez-vous ?

D3

Réponse :

Pour un LABM ; aucun. Comme précisé précédemment, la surveillance pour mettre en évidence une circulation du virus West Nile repose sur la détection d'un cas neurologique et pour lequel le diagnostic sérologique répond à 100%. Même si la

sérologie a pour inconvénient un problème de spécificité avec les séro-croisements flavivirus, le CNR fera la confirmation d'infection par le virus West Nile.

Quels intérêts, dans la stratégie de santé publique, à l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV identifiez-vous ?

D4

Réponse :

Pas d'intérêt, la surveillance reposant sur les syndromes neurologiques. L'action majeure suite à la détection d'un cas étant les mesures de sécurisation des dons de sang et d'organes.

Annexe 4. Position de l'Établissement Français du Sang



Note

Objet : DEPISTAGE DU GENOME VIRAL DU VIRUS WEST NILE DANS LE CADRE DE LA PREVENTION DE LA TRANSMISSION DE L'INFECTION PAR LES PRODUITS SANGUINS LABILES

**Direction émettrice : Pierre Gallian, Sylvie Gross, Direction Médicale, Rachid Djoudi, Personne responsable
Date : 27/04/2019**

1 : Contexte

1 : Généralités

Le virus West Nile (WNV) est un arbovirus de la famille *Flaviviridae* appartenant au genre *Flavivirus*. C'est un virus enveloppé, le génome viral est constitué d'une molécule d'ARN monocaténaire de polarité positive enfermée dans une capsid virale, elle-même entourée par une enveloppe virale [1]. Le WNV fait partie du groupe de l'encéphalite japonaise qui comprend une dizaine de virus qui sont proches antigéniquement et sont responsables de réactions croisées en sérologie. Les études phylogénétiques permettent de distinguer deux lignages : 1 et 2. Ces virus peuvent occasionner des manifestations cliniques graves de type neurologique et sont tous transmis à l'homme par un vecteur qui est un moustique.

Le virus est présent dans le Sud Est de la France où sa circulation est mise en évidence au cours de nombreux épisodes de ré émergence virale. La présence du virus West Nile en Camargue est connue depuis de nombreuses décennies. Treize cas humains ont été rapportés entre 1962 et 1964 [2]. Après plusieurs décennies sans description de cas humains, au cours du mois d'octobre 2003, six cas humains d'infection par le virus West Nile ont été confirmés et un cas probable, tous localisés dans l'est du département du Var. La circulation virale est devenue plus importante et plus fréquente à partir de 2015.

2 : Infection par le WN en transfusion : contexte médical

En population générale, et donc dans la population des donneurs de sang, l'infection est le plus souvent asymptomatique (80%) et la plupart des candidats au don de sang infectés par le WNV ne sont donc pas en mesure d'être écartés du don lors de l'entretien préalable au don.

Les manifestations cliniques sont constituées dans la majorité des cas par un syndrome pseudo-grippal faisant suite à une période d'incubation de quelques jours avec une résolution sans séquelle. La fièvre peut être modérée ou sévère. Les autres signes cliniques rencontrés classiquement lors de l'infection sont céphalées, myalgies, arthralgies, asthénie, éruption cutanée, ... Une faible proportion (environ 1%) des personnes ayant des signes cliniques présentent des formes graves avec des manifestations neurologiques à type de méningites aiguës ou d'encéphalites. La fréquence des formes neurologiques sont associés à l'âge (>85 ans) et à l'état altéré du système immunitaire du patient [3].

La population des receveurs de produits sanguins constitue une population à risque de présenter des formes graves d'infection car étant plus âgée (âge médian des transfusés en France : 70 ans) et constituée de personnes présentant différents facteurs d'immunodépression liés à leur pathologie et/ou aux traitements associés [4].

Le risque transfusionnel doit donc être pris en considération au regard de la forte proportion de formes asymptomatiques chez les donneurs de sang et des risques de formes sévères chez les receveurs de produits sanguins. Tous les produits labiles dérivés du sang sont susceptibles d'être contaminant.

Ce risque est avéré depuis l'introduction du WNV sur le continent Nord-Américain et la colonisation du territoire par le biais du vecteur compétent, *Culex.sp.* Ainsi 23 cas de contaminations transfusionnelles ont été mis en évidence aux Etats-Unis en 2002 qui ont occasionné une majorité de formes graves de l'infection chez les patients transfusés par de produits sanguins infectés [5].

ETABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG - COMPTE-RENDU - 27/04/2019

Site-Internet.fr

1/5

3 : Infection par le WN en Transfusion : moyens de prévention et contexte réglementaire

La stratégie de prévention de l'infection WNV par les produits sanguins est définie dans la directive européenne 2014/110/EU transposée dans l'arrêté du 05 avril 2016 fixant les critères de sélection des donneurs de sang [6]. Pour l'essentiel, les moyens de prévention mis en œuvre pour prévenir le risque de collecter un donneur de sang infecté et exposée à un risque d'infection sur le territoire français sont soit l'arrêt des collectes dans tous les départements impactés (= un cas humain autochtone identifié dans un département français) et l'ajournement de 28 jours pour les candidats au don ayant séjourné dans le département soit la mise en œuvre d'un test de Dépistage du Génome Viral (DGV) du WNV. En effet, la recherche de l'ARN du virus est à la fois le témoin de la présence du virus dans le sang et est un marqueur biologique précoce permettant de détecter au plus tôt la présence du virus chez une personne infectée. Pour les donneurs de sang ayant voyagé dans un pays où une zone (voire l'ensemble du territoire) affectée par une circulation virale du WNV, les mesures de prévention sont soit un ajournement au don de sang de 28 jours à partir de la date de retour en France soit la réalisation d'un test de DGV.

Le test DGV du virus West Nile n'est pas une analyse réalisée systématiquement sur tous les dons de sang dans le cadre de l'activité de Qualification Biologique des Dons (QBD). Le test est mis en œuvre dans un contexte d'alerte sanitaire après avis des autorités sanitaires. Dès lors que la décision d'implémentation de ce test pour les donneurs prélevés dans un ou plusieurs départements a été décidée, cette analyse devient obligatoire pour tous les produits sanguins labiles. A noter que les concentrés plaquettaires bénéficient lors de leur préparation d'un procédé d'atténuation des pathogènes évalué comme efficace sur le WNV [7].

Ces moyens de prévention sont appliqués depuis une quinzaine d'année et à ce jour, aucun cas de transmission par transfusion sanguine n'a été décrit en France.

4 : Les tests utilisés en Transfusion sanguine

Historique

Les premiers cas transfusionnels ont été rapportés à partir de 2002 au décours de l'épidémie de grande ampleur qui a touché le continent nord-américain à l'issue de l'introduction du virus en 1999. Dans ce contexte, les autorités sanitaires des Etats-Unis ont demandé aux fournisseurs de tests de DGV utilisés en transfusion (Société Chiron puis Grifols et société Roche) de développer pour l'année 2003 des trousse de dépistage adaptées aux enjeux transfusionnels (exigences en terme de sensibilité de détection, de capacité de traitement sur automates à hautes cadences, de sécurité de réalisation des analyses).

L'EFS a évalué dès 2004 les 2 technologies disponibles [8] issues de l'expérience aux Etats-Unis. Ce travail a permis de valider la faisabilité technique et pratique de la réalisation d'un test supplémentaire de DGV dans le cadre des organisations mises en place. En 2009, à l'issue du marché national de renouvellement des solutions techniques permettant de réaliser le DGV pour les virus HIV-1, HCV et HBV, les trousse Procleix Ultrio assay et Procleix WNV assay (technique TMA = Transcription-Mediated-Amplification) ont été retenues pour être utilisées sur les automates Tigris System (société Chiron puis Grifols).

Le couple matériel/réactif utilisé par l'EFS : aspects organisationnels

L'EFS utilise, en respectant les recommandations de la notice du fournisseur, la trousse Procleix WNV assay disponible sur l'automate complet et à haute cadence Tigris System (société Chiron puis Grifols).

Le test DGV est réalisé sur plasma collecté à partir d'un tube EDTA-K2 (même échantillon que celui utilisé pour les DGV HIV-1+HCV+HBV). Les conditions pré-analytiques et les conditions de conservation des échantillons sont précisément décrites dans la notice et sont en adéquation avec l'organisation de l'EFS. De plus, il est précisé qu'aucune altération de performance n'a été constatée après 3 cycles de congélation/décongélation du plasma, autorisant la réalisation de tests sur les échantillons de la biothèque transfusionnelle conservés pendant une période de 3 ans après le don.

Au total, le couple matériel réactif est bien intégré dans l'organisation des laboratoires.

Le couple matériel/réactif utilisé par l'EFS : performances

- Sensibilité

La sensibilité estimée par le seuil de détection à 95% (SD95%) est de 9.8 (8.5-27.3) copies/mL (tableau 8 de la notice fournisseur, ci-dessous) sur automate Tigris System en utilisant le standard de référence de Santé Canada, qui avait été utilisé pour l'évaluation conduite en 2004 et qui montrait des performances comparables.

Tableau 6. Procleix System - Probabilités de détection de WNV en utilisant un panel de sensibilité issu de l'étalon de référence de Santé Canada

Test	Probabilités de détection (Cooles/mL)	
	50 % (CI à 95 %)	95 % (CI à 95 %)
Procleix System	3,4 (1,8 - 7,2)	8,2 (5,5 - 21,5)
Procleix IQHS System	4,0 (1,7 - 9,0)	9,8 (6,5 - 27,3)

CI = Intervalle de confiance (Confidence Interval)

- **Spécificité**

La trousse Procleix WNV assay est en capacité de détecter les deux lignages de WNV.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que la proximité génomique avec d'autres virus du groupe de l'encéphalite japonaise permet aux trousse Roche [9,10] et Grifols [11] de DGV WNV de dépister des donneurs de sang infectés par un virus très proche: le virus Usutu. Une publication récente [12] fait état que la trousse Cobas WNV disponible sur la nouvelle chaîne de DGV Roche (Cobas 6800/8800) est en mesure de détecter le St Louis encephalitis virus, le Japanese encephalitis virus, le Murray Valley encephalitis virus, l'Usutu virus, and le virus Kunjin. Ces réactions croisées, qui peuvent constituer un souci dans le cadre d'une activité de diagnostic, sont considérées comme un atout dans le cadre du dépistage des dons de sang en permettant de se prémunir potentiellement de plusieurs infections virales à partir d'un seul test de dépistage.

- **Délai de rendu des résultats**

Les tests de DGV sont réalisés tous les jours ouvrables des laboratoires de Qualification Biologique des Dons et le résultat du dépistage est disponible très majoritairement à J+1 (jour ouvrable) après la date du don.

5 : Expérience de dépistage de l'ARN du WNV

Le test de DGV WNV a été mis en œuvre au cours de trois épisodes de circulation virale. En 2015, un cas humain autochtone identifié à Nîmes dans un contexte d'identification de nombreux cas équins détectés en Camargue, ont conduit à mettre en œuvre le test pour tous les donneurs collectés dans les départements des Bouches du Rhône, du Gard et de l'Hérault entre les mois d'octobre et décembre. Plus de 30.000 tests ont été réalisés. En 2017, deux cas dans la population de la ville de Nice ont conduit l'EFS à tester environ 4000 donneurs du département des Alpes Maritimes et du CTS de Monaco. L'année 2018 a été marquée par une circulation virale à la fois plus intense dans différents pays européens et plus précoce dans la saison. C'est ainsi que des cas autochtones ont été mis en évidence à partir du début du mois d'Août dans les Alpes Maritimes, puis successivement dans les départements du Vaucluse, des Bouches du Rhône, de la Corse et des Pyrénées Orientales. La saison 2018 a été celle pour laquelle la circulation virale a été la plus intense avec un total de 27 cas humains. Au total plus de 44.000 tests ont été réalisés pour sécuriser les dons de sang de l'EFS, du CTSA et du CTS de Monaco. Un seul donneur a été dépisté positif et porteur de l'ARN du WNV.

- **Organisation**

Au cours de ces trois épisodes de circulation virale, les tests de DGV ont été réalisés en unitaire au Laboratoire de QBD de Montpellier en charge de la qualification des dons des régions PACA-Corse, Occitanie et de l'ex région Auvergne Loire. Les volumes d'activité n'ont pas posé de soucis organisationnels majeurs et un voire deux automates dédiés à la réalisation de ce test ont suffi pour couvrir les besoins.

- **Conduite en cas de résultat positif**

Les procédures de l'EFS imposent d'informer le donneur sur la présence de l'ARN du WNV et de procéder à un examen de contrôle à distance du don. Un entretien du donneur avec un médecin du don est nécessaire pour accompagner l'information et pour permettre de rechercher la présence de signes cliniques plus ou moins évocateurs de l'infection au décours du don.

Un donneur ayant un résultat de DGV WNV positif est ajourné temporairement au don pendant une période de 120 jours suivant la fin des signes cliniques ou à défaut de la date du résultat de DGV positif.

- **Tests complémentaires**

Tout échantillon positif (don et examen de contrôle si disponible) fait l'objet d'explorations complémentaires confiées au CNR des Arbovirus incluant à minima :

- un géotypage (permettant d'identifier le lignage ou de différencier une souche West Nile d'un virus proche comme le virus Usutu),
- une quantification de la charge virale

- les sérologies IgG et IgM anti-WNV permettant de préciser à quel moment de la cinétique de l'infection virale le don a été collecté.
- Une mise en culture cellulaire pour évaluer le pouvoir infectieux de l'échantillon.

6 : Test DGV WNV : questionnements et perspectives

- Un standard international :

Une des difficultés majeures rencontrée dans le cadre d'une évaluation ou d'une comparaison de différentes techniques de recherche du génome viral du WNV est l'absence d'étalon international quantifié par exemple en UI/mL comme on peut en disposer pour d'autres infections. Cela rend difficile la comparaison et l'interprétation des données de la littérature et des performances annoncées par les différents fournisseurs.

- Définition du milieu biologique permettant d'obtenir la meilleure sensibilité de détection de l'ARN du WNV :

Les tests de DGV WNV disponibles actuellement (Grifols et Roche) préconisent la réalisation du test sur un échantillon de plasma. Toutefois certains travaux [13,14] suggèrent que la détection de l'ARN du WNV serait plus performante en termes de sensibilité en utilisant comme matrice pour le test un échantillon de sang total et nécessitent donc une vigilance aux possibles évolutions technologiques relative à ce point.

Référence :

- [1] Rice CM, Strauss EG, Strauss JH. Structure of the flavivirus genome. in:Schlesinger, S., Schlesinger, M.J., eds. The Togaviridae and Flaviviridae. 1986:279-326.
- [2] Panthier R, Hannoun C, Beytout D, Mouchet J. Epidémiologie du virus West Nile: Etude d'un foyer en Camargue. III. Les maladies humaines. *Ann Inst Past* 1968;115:435-45.
- [3] Weiss D, Carr D, Kellachan J, Tan C, Phillips M, Bresnitz, et al. Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;7:654-8.
- [4] Fatal West Nile Virus Infection After Probable Transfusion-Associated Transmission — Colorado, 2012. *MMWR. August 9, 2013 / 62(31):622-624.* https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6231a2.htm?s_cid=mm6231a2_w
- [5] Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL, Stobierski MG, Signs K, Newman B, Kapoor H, Goodman JL, Chamberland ME. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med.* 2003 Sep 25;349(13):1238-45.
- [6] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032378088&categorieLien=id>
- [7] Lin L, Hanson CV, Alter HJ, Jauvin V, Bernard KA, Murthy KK, Metzler P, Corash L. Inactivation of viruses in platelet concentrates by photochemical treatment with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light. *Transfusion.* 2005 Apr;45(4):580-90.
- [8] Gallian P, Levayer T, de Lamballerie X, Levacon F, Guntz P, Mercier B, Dupond I, Comillot C, Andreu G. Prevention of West Nile virus transmission by blood transfusion: A comparison of NAT screening assays. *Transfusion* 2005; Sep;45(9):1540-1
- [9] Cadar D, Maier P, Müller S, Kress J, Chudy M, Bialonski A, Schlaphof A, Jansen S, Jöst H, Tannich E, Runkel S, Hitzler WE, Hutschenreuter G, Wessiepe M, Schmidt-Chanasit J. Blood donor screening for West Nile virus (WNV) revealed acute Usutu virus (USUV) infection, Germany, September 2016. *Euro Surveill.* 2017 Apr 6;22(14).
- [10] Bakonyi T, Jungbauer C, Aberle SW, Kolodziejek J, Dimmel K, Stiasny K, Allerberger F, Nowotny N. Usutu virus infections among blood donors, Austria, July and August 2017 - Raising awareness for diagnostic challenges. *Euro Surveill.* 2017 Oct;22(41).

-
- [11] Gaibani P, Pierro AM, Cavrini F, Rossini G, Landini MP, Sambri V. False-positive transcription-mediated amplification assay detection of West Nile virus in blood from a patient with viremia caused by an Usutu virus infection. *J Clin Microbiol.* 2010 Sep;48(9):3338-9.
- [12] Stanley J, AuBuchon JP, Erickson Y, Waxman DA, Williamson PC, Bertuzis R, Huynh N, Duncan JR, Dyer N, Pate LL, Galel SA. Evaluation of a new West Nile virus nucleic acid test for screening of blood donations. *Transfusion.* 2019 Feb;59(2):623-628.
- [13] Lustig Y et al. Superiority of West Nile Virus RNA Detection in Whole Blood for Diagnosis of Acute Infection. *J Clin Microbiol.* 2016.
- [14] Lanteri MC et al. West Nile virus nucleic acid persistence in whole blood months after clearance in plasma: implication for transfusion and transplantation safety. *Transfusion.* 2014.

Annexe 5. Position du Centre de Transfusion Sanguine des Armées (SSA)

METHODE

Pour quels liquides biologiques, l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique, vous paraît-il pertinent en pratique courante pour détecter une infection par le WNV ?

Réponse :

M1

Liquide Biologique	Pertinent en pratique courante ?	Effectuez-vous cette analyse (Si Oui par quelle technique) ?
Sang total		
Plasma	Oui dans le cadre du don de sang si cas isolé ou épidémie Et en cas de forme grave ou immunodéprimé	Pas réalisé au CTSA mais sous-traité à l'EFS
Sérum		
Urine		
Selles		
Liquide cébrospinal	Oui en cas de forme méningée	non
Sperme		
Sécrétions vaginales		
<i>Crachat, LBA, synovial, ...</i>	<i>Oui / Non / NSP</i>	<i>Oui (qRT-PCR)/ Non</i>

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne.

Vous pouvez rajouter des commentaires en dessous du tableau.

M2

Quels éléments de traçabilité pensez-vous nécessaire (nom du préleveur, horodatage, ...) ?

Réponse : date et heure de prélèvement, nom du préleveur, nom du prescripteur, horodatage, dans quelle zone épidémiologique le patient a t'il séjourné.

M3

Pour chaque liquide biologique identifié, comme pertinent à la question M1, indiquer les modalités de prélèvement que vous recommandez :

Réponse :

Liquide Biologique	Type de tube	Conservation	Délais avant réalisation de l'examen

Sang total			
Plasma	EDTA,5mL	+4°C	<24h
Sérum			
Urine			
Selles			
Liquide cérebrospinal	Tube à hémolyse	+4°C	<12h
Sperme			
Sécrétions vaginales			
<i>Crachat, LBA, synovial, ...</i>	<i>EDTA 3ml, Sec 5ml ...</i>	<i>Température ambiante, 4°C...</i>	<i>< 4H, <24H</i>

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne à l'identique de la question M1.

Vous pouvez rajouter des commentaires en dessous du tableau.

Pour chaque liquide biologique identifié, comme pertinent à la question M1, indiquer les modalités de préparation, de transport et de conservation ou des commentaires concernant le pré-analytique :

Réponse :

Liquide Biologique	Commentaires
Sang total	
Plasma	Envoi du tube primaire identifié en triple emballage, transport et conservation à +4°C ; Si impossibilité d'envoi dans les 24h suivant le prélèvement : centrifuger le tube
Sérum	
Urine	
Selles	
Liquide cérebrospinal	Envoi du tube primaire identifié en triple emballage, transport et conservation à +4°C
Sperme	
Sécrétions vaginales	
<i>Crachat, LBA, synovial, ...</i>	<i>Triple emballage, sur glace, centrifugation immédiate, ...</i>

M4

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne à l'identique de la question M1.

Vous pouvez rajouter des commentaires en dessous du tableau.

Pour chaque liquide biologique identifié, comme pertinent à la question M1, indiquer les valeurs pour les différents DM DIV qui ont été identifiés par l'ANSM* :

** A ce stade l'ANSM n'a pas précisé sur quels prélèvements les fabricants de ces DM DIV ont validé leurs produits.*

Réponse :

M5

Seuil de détection* Kit CE	RealStar WNV RT-PCR kit 1.0	FTD West Nile Virus	Cobas WNV	Cobas TaqScreen West Nile Virus Test	Artus WNV LC RT-PCR	VIASURE Real time PCR Detection	WNV ELITE MGB	West Nile Virus real Time RT-PCR Ref ER-0068-01	West Nile Virus real Time RT-PCR Ref ER-0068-02	Procleix WNV sur PANTHERSystem	Procleix WNV sur Procleix System et Tigris System	Autre Kit que vous utiliserez
Liquide Biologique												
Sang total												
Plasma												
Sérum												
Urine												
Selles												
Liquide cérebrospinal												
Sperme												
Sécrétions vaginales												
Dilution de cultures tissulaires										11,9 (9,6 – 15,9) copies/mL		
<i>Crachdat, LBA, synodilvial, ...</i>	<i>#/µl</i>	<i>#/µl</i>	<i>#/µl</i>	<i>#/µl</i>	<i>#/µl</i>	<i>#/µl</i>	<i>#/µl</i>	<i>#/µl</i>	<i>#/µl</i>	<i>#/µl</i>	<i>#/µl</i>	<i>#/µl</i>

* : Nombre de copies par volume de prélèvement

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne à l'identique de la question M1 ou la dernière colonne.

Indiquer en rouge les données obtenues sur des échantillons cliniques, et en gras les données que vous avez obtenues dans votre laboratoire.

Kit CE	RealStar WNV RT-PCR kit 1.0	FTD West Nile Virus	Cobas WNV	Cobas TaqScreen West Nile Virus Test	Artus WNV LC RT-PCR	VIASURE Real time PCR Detection	WNV ELITe MGB	West Nile Virus real Time RT-PCR Ref ER-0068-01	West Nile Virus real Time RT-PCR Ref ER-0068-02	Procleix WNV sur PANTHERSystem	Procleix WNV sur Procleix System et Tigris System	Autre Kit que vous utiliserez
Liquide Biologique												
Séquence génomique détectée												
Lignée												
Détection d'autres Flaviviridae												
Détection d'autres Virus												

Indiquer en rouge les données obtenues sur des échantillons cliniques, et en gras les données que vous avez obtenues dans votre laboratoire.

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne à l'identique de la question M1 ou la dernière colonne à l'identique de la question M5-Tableau 1.

Vous pouvez rajouter des commentaires en dessous du tableau.

Pour chaque kit identifié par l'ANSM comme disposant d'un marquage CE, merci d'indiquer si vous l'avez évalué et si vous avez validé son utilisation dans votre organisme :

Pas de kit utilisé par le CTSA.

Réponse :

M6

Kit Marqué CE (Liste ANSM)	Évalué	Validé		
		Kit	Différentes lignées	Différents variants
RealStar WNV RT-PCR kit 1.0				
FTD West Nile Virus				
Cobas WNV				
Cobas TaqScreen West Nile Virus Test				
Artus WNV LC RT-PCR				
VIASURE Real time PCR Detection				
WNV ELITe MGB				
West Nile Virus real Time RT-PCR Ref ER-0068-01				
West Nile Virus real Time RT-PCR Ref ER-0068-02				
Procleix WNV sur PANTHERSystem				
Procleix WNV sur Procleix System et Tigris System				
<i>Autre Kit que vous utiliseriez</i>	<i>Oui / Non</i>	<i>Oui / Non</i>	<i>Oui / Non</i>	<i>Oui / Non</i>

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne à l'identique de la question M5-Tableau 1.

Vous pouvez rajouter des commentaires en dessous du tableau.

Quels contrôles internes utilisez-vous ?

M7

Réponse :

SO. Pas de kit utilisé par le CTSA.

Quels contrôles internes recommandez-vous ?

M8

Réponse :

SO. Pas de kit utilisé par le CTSA.

Existe-il un programme d'évaluation externe ? Et si Non, serait-il nécessaire en cas de diffusion de la technique ?

M9

Réponse :

Non. Si la technique devait se généraliser il est nécessaire d'avoir un EEQ ou échanges inter-laboratoires.

RESULTATS

Pour chaque liquide biologique identifié, comme pertinent à la question M1, indiquer les modalités de rendu des résultats :

Réponse :

R1

Liquide Biologique	Positif / Négatif	Quantitatif*	Charge virale (Unité)**
Sang total			
Plasma	oui	Pas d'intérêt pour le don du sang	Pas d'intérêt pour le don du sang
Sérum			
Urine			
Selles			
Liquide céphalorachidien	oui		copie/ml
Sperme			
Sécrétions vaginales			
<i>Crachat, LBA, synovial, ...</i>	<i>Oui / Non</i>	<i>Oui / Non</i>	<i>Oui (copie/ml) / Non</i>

** : Oui s'il est rendu : une charge virale, un niveau sur une échelle, une valeur en unité de l'industrielle, ...*

*** : si « Oui » à la colonne « Quantitatif », indiquer « Oui » s'il s'agit d'une charge virale et bien préciser les unités.*

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne à l'identique de la question M1.

Vous pouvez rajouter des commentaires en dessous du tableau.

A qui communiquez-vous les résultats (patients, ...) ?

R2

Réponse :

Médecin prescripteur, pour le CTSA/ donneurs de sang ou CSH ou tissus.

Sous quels délais communiquez-vous les résultats ?

R3

Réponse :

Dès l'obtention des résultats.

Quels éléments cliniques accompagnant le prélèvement sont obligatoires à la bonne interprétation du résultat ?

R4 Réponse :

Symptômes, dans quelle zone géographique le contact avec le moustique a eu lieu, date éventuelle de la contamination (incubation de 3 à 14 jours – virémie 1 à 3 jours).

En en cas de résultat positif, quelles actions menez-vous en plus de la transmission du résultat (Transmission de l'échantillon au CNR, génotypage, déclaration ARS, ...) ?

R5 Réponse :

Envoi au CNR arbovirus (qui lui devrait faire déclaration ARS).

INDICATION, PLACE DE LA PCR vs. SEROLOGIE

Pour chaque liquide biologique identifié, comme pertinent à la question M1, indiquer les caractéristiques d'intérêt pour l'indication :

Réponse :

Liquide Biologique	Fenêtre de présence virale*	Pic ou maximum de la charge virale*	Commentaires
Sang total			
Plasma			
Sérum			
Urine			
Selles			
Liquide céphalorachidien			
Sperme			
Sécrétions vaginales			
Crachat, LBA, synovial, ...	J-X±2j à JY±1j	J-X±2j à JY±1j	Faible charge virale ne permettant pas son interprétation

* : J0 correspondant au début des symptômes

Pour rajouter une réponse merci de dupliquer la dernière ligne à l'identique de la question M1.

Vous pouvez rajouter des commentaires en dessous du tableau.

I2 | **Quelle(s) serait(aient) la(les) place(s) des tests d'amplification des acides**

nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV vis-à-vis des sérologies ?

Réponse :

Au vu du taux bas et de la virémie transitoire, la recherche d'ARN dans le plasma devrait être réservée aux cas graves ou chez l'immunodéprimé. En cas de suspicion d'infection méningée, ce test doit être fait dans le LCR.

Chez le donneur de sang, cellules ou tissus ce dépistage prend toute sa place car la sérologie n'a aucun intérêt (tardive et réactions croisées).

DIVERS

Y-a-t-il des LBM qui pratiquent déjà des tests d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV ? Si Oui, lesquels ?

D1 *Réponse :*

Oui, nous envoyons nos échantillons lors des alertes épidémiologiques (donneur ayant séjourné en zone d'endémie) au laboratoire de QBD EFS Occitanie à Montpellier.

Quels sont les difficultés de mise en œuvre de la conservation et du transport ? Est-ce un facteur dans la faible durée des fenêtres virales observées ? Quelles mesures conservatoires seraient souhaitables ?

D2 *Réponse :*

Dans notre cas, nous n'avons pas eu de difficultés pour la mise en œuvre de la conservation ou du transport. Les tubes EDTA doivent être centrifugés si le délai entre le prélèvement et l'analyse est > à 24h.

Quels intérêts, dans la stratégie diagnostique, à l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV identifiez-vous ?

D3 *Réponse :*

Au vu du taux bas et de la virémie transitoire, la recherche d'ARN dans le plasma devrait être réservée aux cas graves ou chez l'immunodéprimé. En cas de suspicion d'infection méningée, ce test doit être fait dans le LCR.

Chez le donneur de sang, cellules ou tissus ce dépistage prend toute sa place car la sérologie n'a aucun intérêt (tardive et réactions croisées).

Annexe 6. Position de l'Agence de la Biomédecine



Direction générale médicale et scientifique

Dossiers Num 1 per
 Sophie Luce-Samuel
 Pôle Sécurité Qualité
 Tel : 01 55 93 65 02
 Fax : 01 55 93 65 08
 email : s.luce@agencebiomedecine.fr
 RM: 813 630 040 19

Le directeur général adjoint chargé de la
 politique médicale et scientifique

à

La directrice de l'évaluation médicale,
 économique et de santé publique
 Haute Autorité de Santé
 5, avenue du Stade de France
 93 218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Saint-Denis, le 07 MAI 2019

Objet : Consultation de l'Agence de la Biomédecine en tant que partie prenante pour recueillir son point de vue sur l'inscription à la NABM des tests d'amplification des acides nucléiques visant à détecter le virus du Nil occidental

Madame la directrice,

Vous avez souhaité recueillir l'avis de l'Agence de la biomédecine sur l'inscription à la NABM des tests d'amplification des acides nucléiques visant à détecter le virus du Nil occidental et je vous confirme l'importance de cette inscription pour permettre aux laboratoires de virologie de réaliser la recherche de ce virus chez les donneurs d'organes, de cellules, de tissus et le cas échéant de gamètes.

En effet, ces tests sont indispensables à la qualification des donneurs lorsque ceux-ci résident ou ont voyagé dans une zone où le virus est devenu épidémique. Pour ces donneurs, la réalisation et le rendu des résultats de ces tests en urgence, parfois en horaires décalés en raison de la logistique de ce type de prélèvement, sont des pré-requis indispensables permettant une prise en charge des receveurs dans des conditions optimales. Ils permettent aux cliniciens de réaliser une évaluation des risques pour leur receveur en amont de la greffe.

Dans certains cas, ces tests devraient pouvoir être réalisés, non pas à partir d'échantillons sanguins, mais directement sur les tissus, les organes ou d'autres fluides biologiques pour tenir compte d'une situation particulière qui pourrait être rencontrée (test d'une valve pédiatrique, tissus pour lequel nous pouvons être en pénurie ; test d'un liquide de rinçage d'un organe ou d'une biopsie tissulaire de ce même organe...).

De même en post greffe, s'il s'avérait que le receveur était infecté par le virus du Nil occidental via le greffon ou via la pique d'un moustique, ces tests devraient être réalisés pour permettre un suivi quantitatif du virus (nombre de copies) afin que les cliniciens puissent adapter le traitement immunosuppresseur ou antiviral de leur patient.

...



Concernant les conditions d'acheminement des échantillons qui seront testés, je souhaite porter à votre connaissance, les difficultés qui peuvent être rencontrées pour les donneurs de cellules souches hématopoïétiques lorsque ces donneurs résident dans un pays où ce type de test n'est pas réalisé. Les échantillons sont alors amenés à voyager sur de grandes distances, séparément du greffon et arrivent parfois au moment où le greffon doit être administré. Ces tests sont alors réalisés en urgence sur des échantillons ayant voyagé dans des conditions qui peuvent ne pas être optimales.

Enfin, concernant le questionnaire joint à votre demande d'avis, l'Agence de la biomédecine, n'est pas en mesure de le compléter puisqu'elle ne réalise pas elle-même les tests de recherche des génomes viraux. Toutefois, les résultats de ce questionnaire nous seraient très utiles pour identifier les laboratoires de virologie pouvant réaliser ces tests afin notamment d'en connaître le nombre et de les situer par rapport aux sites autorisés aux prélèvements d'organes, tissus et cellules.

Mes services restent à votre disposition pour toutes informations complémentaires concernant cette démarche.

Je vous prie d'agréer, Madame la directrice, l'expression de ma considération distinguée.

Professeur Yves PEREL

Une signature manuscrite en bleu, correspondant au nom Yves Perel.

Directeur général adjoint
Chargé de la politique médicale et scientifique

Annexe 7. Position du CNP d'Infectiologie

RESULTATS

En en cas de résultat positif, quelles actions menez-vous (Transmission de l'échantillon au CNR, génotypage, déclaration ARS, ...) ?

R1

Réponse :

Transmission de l'échantillon au CNR et réalisation également de sérologies et de PCR des autres arboviroses, en particulier des Flavivirus.

Déclaration ARS + enquête épidémiologique, entomologique et vétérinaire autour du cas.

INDICATION, PLACE DE LA PCR vs. SEROLOGIE

Quelle(s) serait(aient) la(les) place(s) des tests d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV vis-à-vis des sérologies ?

I1

Réponse :

Test de diagnostic précoce, sur sang, LCR et urines, notamment devant les tableaux de méningite ou encéphalite survenant dans le Sud de la France comme cela a été rapporté récemment (Eldin, 2019).

La PCR et la sérologie sont complémentaires pour le diagnostic précoce pendant les symptômes et chaque technique ne peut remplacer l'autre (Tilley, 2006). Sur le sérum initial, la PCR détecte 36 % (69/191) de cas non détecté par la sérologie, La sérologie détecte 49 % de cas non détectés par la PCR (94/191) (Tilley, 2006).

Le diagnostic précoce permet d'accélérer la mise en route de l'enquête épidémiologique autour de cas et donc de limiter l'apparition d'autres cas à partir d'un même réservoir animal aviaire.

Pour l'épidémiologie, la sérologie reste le gold standard avec une sensibilité de 98,2 % avec un sérum tardif (Tilley, 2006).

I2

Doit-on limiter à une zone géographique l'utilisation des tests d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV ?

Réponse :

Non, car l'infection à virus West Nile est une maladie émergente avec de nouvelles zones géographiques touchées chaque année en Europe et en Amérique avec une possible émergence aux Antilles et en Guyane. De plus les moustiques vecteurs de type Culex sont largement répandus sur le territoire Français. Le réservoir aviaire est très mobile et peut donc disséminer rapidement cette infection.

Trente-sept départements français sont actuellement en surveillance de l'émergence du virus West Nile.

De plus, l'incubation du WNV de 2 à 14 jours, implique qu'un sujet de retour d'une zone avec circulation du virus WNV puisse développer les symptômes dans un département qui en est indemne.

DIVERS

Y-a-t-il des LBM qui pratiquent déjà des tests d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV ? Si Oui, lesquels ?

D1 *Réponse :*

À notre connaissance, une trentaine de laboratoire sur toute la France, plutôt des CHU la font (dont le CNR des arboviroses, Laboratoire de virologie de APHM, au sein de l'IHU Méditerranée Infection, le Laboratoire Biomnis Lyon).

Quels intérêts, dans la stratégie diagnostique, à l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV identifiez-vous ?

Réponse :

Étiologie potentielle de fièvre isolée, méningite et méningo-encéphalite pour lesquelles aucun diagnostic n'était retrouvé auparavant. Diagnostic précoce de l'infection devant un tableau aigu de fièvre isolée, méningite et méningo-encéphalite.

Intérêt particulier dans les méningites et méningo-encéphalites à liquide clair avec bilan étiologique négatif et sérologie WNV négatifs, tout particulièrement chez les immunodéprimés (séroconversion tardive possible). Cependant, l'attente d'une deuxième sérologie à J10 avant de faire le test PCR diminue son intérêt comme moyen de diagnostic précoce.

D2

La PCR WNV est très spécifique et très précoce, mais de valeur imparfaite pour le diagnostic de routine puisque la virémie est précoce (avant les symptômes la plupart du temps), faible, et transitoire.

Dans une étude de 276 sujets avec fièvre WN (Tilley, 2006), la sensibilité de la sérologie et de la PCR ont été étudiées : Sur 276 cas de WNV, 191 ont été testés par sérologie et par TAAN. De ce nombre, 86 (45,0 %), 111 (58,1 %) et 180 (94,2 %) ont été détectés par TAAN, sérologie et TAAN combinée et sérologie, respectivement. Le dépistage fondé sur le TAAN s'est révélé très utile dans les huit jours suivant l'apparition des symptômes. La virémie est fréquente dans les cas d'infection symptomatique précoce par le WNV, et le TAAN améliore le rendement diagnostique.

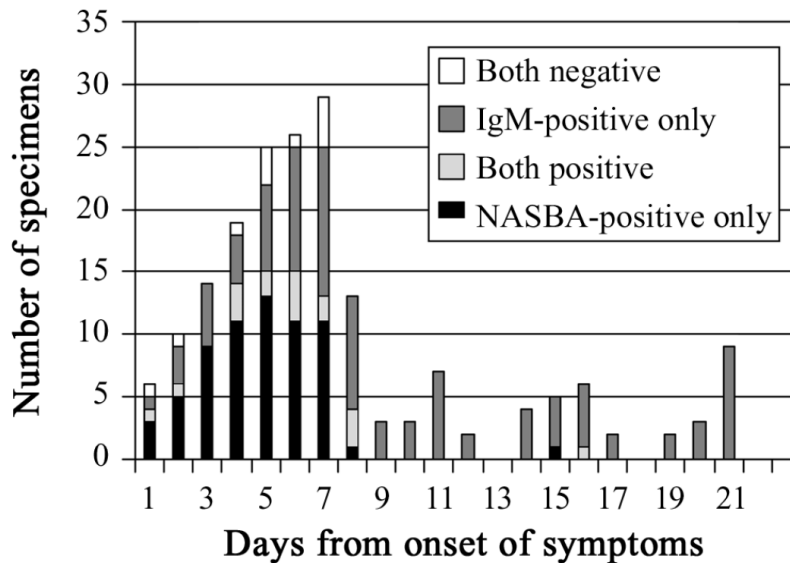


Figure 2. Detection of West Nile virus (WNV) RNA in plasma from patients in relation to time since onset of symptoms compared with detection of WNV-specific IgM. NASBA, nucleic acid sequence–based amplification.

Ci-dessus la figure 2 de l'article de Tilley et al. (Tilley, 2006) qui montre très bien la complémentarité de la sérologie et de la PCR. Aucune des deux techniques ne peut remplacer l'autre.

En pratique, selon l'étude de Tilley et al. la PCR (ou test d'amplification des acides nucléiques (TAAN)) augmente la sensibilité diagnostique de 58 à 94 % soit un gain de 36 % par rapport à la sérologie seule pour le sérum précoce.

Intérêt chez les donneurs de sang, car de nombreux sujets virémiques peuvent être asymptomatique dans les zones de prévalence élevée (Petersen, 2010).

Quels intérêts, dans la stratégie de santé publique, à l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV identifiez-vous ?

D3

Meilleure connaissance de l'épidémiologie de l'infection à virus West Nile.
 Détection précoce d'une émergence dans un territoire non encore atteint
 Meilleure prévention précoce des cas secondaires grâce à une enquête épidémiologique entomologique et vétérinaire rapide.
 La sérologie est un outil diagnostique plus tardif (voir figure ci-dessus) et moins spécifique qui, si utilisé sans la PCR, retarde la mise en place des mesures de santé publique nécessaires.

Comment réalisez-vous l'investigation autour d'un cas ? Inclut-elle la surveillance entomologique ?

D4

Réponse :
 L'investigation autour d'un cas est menée et entièrement coordonnée par l'ARS et Santé publique France.

Quelles mesures de lutte anti-vectorielle préconisez-vous ?*Réponse :***D5**

Nous ne sommes pas compétents pour préconiser des mesures de lutttes antivectorielles. Il nous semble que la lutte anti-vectorielle dans les zones d'exposition avec cas avérés, devrait être coordonnée par une organisation nationale comme l'Agence nationale pour la démoustication et la gestion des espaces naturels démoustiqués (ADEGE) en collaboration avec santé publique France et les ARS.

Cette organisation nationale devrait tester et identifier les meilleures stratégies pour le contrôle du vecteur.

Quel serait l'apport de l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV ?*Réponse :***D6**

Plus précoce que la sérologie et plus spécifique

Même si le test est un moins sensible que la sérologie, sa sensibilité pourrait être améliorée en optimisant les techniques d'extraction (Busch, 2008) ou par la lyophilisation de l'ADN (Edouard, 2016) pour forte suspicion de méningite ou encéphalite à liquide claire, sans diagnostic étiologique objectivée, après sérologie négative (ou en combinaison), et toute fièvre éruptive sans étiologie retrouvée en période de transmission chez l'id (en combinaison avec la sérologie).

La valeur prédictive positive et la spécificité de la PCR sont excellentes et ont donc un rôle majeur et irremplaçable pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV

La sérologie étant retardée, elle a peu de rôle pour la prise en charge du patient et les mesures de prévention de l'épidémie. Elle est difficile à interpréter dans les territoires où d'autres flavivirus circulent ou ont circulé (dengue, virus Zika aux Antilles et en Guyane, virus Usutu dans le sud de la France par exemple)

En résumé, nous sommes très favorables à la mise à la nomenclature de la PCR WNV sur le sang, le LCS et les urines. Cependant, ses indications et les délais de prélèvement par rapport au début des symptômes devront être encadrés par des critères stricts.

Références

Busch MP et al. *Virus and antibody dynamics in acute west Nile virus infection. J Infect Dis.* 2008 Oct 1;198(7):984-93. doi: 10.1086/591467.

Edouard S, Raoult D. *Lyophilization to improve the sensitivity of qPCR for bacterial DNA detection in serum: the Q fever paradigm. J Med Microbiol.* 2016 Jun;65(6):462-7. doi: 10.1099/jmm.0.000253. Epub 2016 Mar 23.

Eldin et al. *West Nile virus outbreak in the South of France: implications for travel medicine. Travel Med Infect Dis* 2019 Apr;28:100-101.

Gorchakov et al. *Optimizing PCR detection of West Nile Virus from body fluid specimens to delineate natural history in an infected human cohort.* 2019 *Int J Mol Sc*

Petersen LR, Busch MP. *Transfusion-transmitted arboviruses. Vox Sang.* 2010 May;98(4):495-503. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01286.x. Epub 2009 Nov 25.

Tilley PA et al. *Nucleic acid testing for west Nile virus RNA in plasma enhances rapid diagnosis of acute infection in symptomatic patients. J Infect Dis.* 2006 May 15;193(10):1361-4. Epub 2006 Apr 4.

Annexe 8. Position de l'Agence Nationale de Santé Publique

RESULTATS

En en cas de résultat positif, quelles actions menez-vous (Transmission de l'échantillon au CNR, génotypage, déclaration ARS, ...)?

Réponse :

R1

Sans objet pour SpF, en charge de la surveillance épidémiologique, qui analyse les signalements mais ne les génère pas (pas de suivi de patients).

Sur le plan épidémiologique et santé publique : devant un signalement de résultat positif, investigation avec l'ARS et déclenchement des mesures prévues dans le niveau 3 du Guide de procédures de lutte contre la circulation du virus West Nile en France métropolitaine (CIRCULAIRE INTERMINISTERIELLE N°DGS/R11/DGALN/DGAL/2012/360 du 1er octobre 2012 relative aux mesures visant à limiter la circulation du virus West Nile en France métropolitaine).

INDICATION, PLACE DE LA PCR vs. SEROLOGIE

Quelle(s) serait(aient) la(les) place(s) des tests d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV vis-à-vis des sérologies ?

Réponse :

I1

Au stade clinique, en particulier des symptômes neurologiques, le diagnostic repose classiquement et le plus souvent sur la sérologie, la virémie étant faible voire nulle au moment des symptômes, et la PCR le plus souvent négative. La technique recommandée actuellement est la sérologie (sang et LCS dans les tableaux neurologiques).

La PCR peut néanmoins être utile dans les premiers jours après les symptômes, notamment en cas de sérologie négative. Elle peut également avoir un intérêt chez des patients immunodéprimés dont la réponse immunitaire humorale serait affectée.

Voir avec le CNR et la revue de la littérature que vous réalisez la place de la PCR dans les urines et l'intérêt du sang total, qui ont suscité quelques espoirs car elles seraient positives plus longtemps.

Sinon intérêt pour la sécurisation des produits d'origine humaine (voir plus loin).

Doit-on limiter à une zone géographique l'utilisation des tests d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV ?

Réponse :

I2

L'épidémiologie du West Nile est évolutive et peu prévisible, la diffusion et l'endémisation du lignage 2 en Europe et en France sont en cours, le virus pourrait ne pas se limiter aux seules régions classiquement concernées (arc méditerranéen pour la France). En conséquence, dans l'hypothèse où la décision serait d'inscrire la PCR West Nile à la nomenclature, il apparaît préférable d'avoir accès aux mêmes

outils du diagnostic sur l'ensemble du territoire.

Le diagnostic doit aussi être accessible pour le diagnostic des cas importés.

DIVERS

D1

Y-a-t-il des LBM qui pratiquent déjà des tests d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV ? Si Oui, lesquels ?

Réponse :

A la connaissance de SpF, oui, les laboratoires Biomnis et Cerba.

D2

Quels intérêts, dans la stratégie diagnostique, à l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV identifiez-vous ?

Réponse :

Idem question I1.

D3

Quels intérêts, dans la stratégie de santé publique, à l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV identifiez-vous ?

Réponse :

Ces intérêts sont relativement limités car la PCR n'est pas un élément majeur du diagnostic (fréquemment négative en raison de la faible virémie au moment des symptômes notamment neurologiques). Néanmoins, il s'agit de :

- Contribuer, avec les autres outils du diagnostic notamment sérologiques à connaître l'aire géographique dans laquelle des contaminations humaines ont lieu et donc la zone dans laquelle la population humaine est exposée. Ceci étant, 80% des infections humaines sont asymptomatiques et les volets vétérinaires de la surveillance épidémiologique sont aussi importants pour connaître la zone de circulation du virus.*
- L'homme est une impasse épidémiologique, il n'y a donc pas d'alimentation du cycle de transmission à partir d'un cas humain. Par conséquent, les mesures de LAV, n'ont pas le même objectif que celles faites autour de cas humains de chikungunya, dengue et zika. En l'absence de données d'efficacité probantes, il n'y a pas de stratégie de LAV consensuelle à l'heure actuelle contre le virus West Nile. La recherche doit être soutenue afin de disposer de plus d'éléments d'évaluation de ces stratégies. Dans ce contexte, la PCR n'est pas un élément décisif en termes de LAV.*

Dans la stratégie de santé publique les intérêts sont en premier lieu :

- Sécurisation de la greffe par recherche d'une virémie*
- Sécurisation du don du sang par recherche de virémie (mais techniques de détection du génome viral spécifiques*

D4 | **Comment réalisez-vous l'investigation autour d'un cas ? Inclut-elle la**

3

surveillance entomologique ?

Réponse :

Recherche des lieux possibles de contamination, au travers d'un interrogatoire sur les déplacements et activités pendant les 3 semaines ayant précédé les symptômes

Description et caractérisation des populations de moustiques (adultes, larves par les opérateurs de démoustication. Recherche du virus dans les populations de vecteurs peu performante à ce jour en France (résultats négatifs).

Quelles mesures de lutte anti-vectorielle préconisez-vous ?

D5

Réponse :

Hors du champ de compétence de SpF, relève des entomologistes et de la DGS.

Quel serait l'apport de l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV ?

Réponse :

En cas de positivité permet ensuite d'identifier le lignage (1 ou 2) au CNR mais rarement positif.

D6

Permet le diagnostic pour quelques patients vus très précocement

En cas de PCR positive, les problèmes d'interprétation de la sérologie (sérocroisement entre flavivirus nécessitant la réalisation de séroneutralisation) sont levés.

La PCR ne peut pas remplacer la sérologie qui reste, à ce jour, un outil incontournable de ce diagnostic.

Annexe 9. Position du Centre d'Épidémiologie et de Santé Publique des Armées (SSA)

RESULTATS

En en cas de résultat positif, quelles actions menez-vous (Transmission de l'échantillon au CNR, génotypage, déclaration ARS, ...) ?

Réponse :

R1

Le résultat positif sera probablement issu du CNR, sinon nous demanderions une confirmation par le CNR (risque de faux positif) donc un transfert de sérum ou de sang total vers le CNR, voire nous envisagerions de réaliser une sérologie sur un prélèvement plus tardif.

Actions menées en cas de confirmation biologique : Déclaration à l'ARS et aux autorités vétérinaires en responsabilité.

INDICATION, PLACE DE LA PCR vs. SEROLOGIE

Quelle(s) serait(aient) la(les) place(s) des tests d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV vis-à-vis des sérologies ?

Réponse :

I1

Le cas princeps sera probablement diagnostiqué en phase neurologique et tardivement, donc par sérologie.

Les TAAANs auraient leur place dans le diagnostic précoce en cas de surveillance humaine renforcée dans une zone de circulation virale (foyer animal ou cas humain), ou lors de la recherche active de cas autour d'un cas.

Doit-on limiter à une zone géographique l'utilisation des tests d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV ?

Réponse :

I2

Le tableau clinique n'est pas spécifique et il y a un risque de prescription inappropriée des TAAANs. La valeur prédictive positive d'un TAAAN réalisée sur un cas isolé sans contexte épidémiologique est faible. La limitation de la prescription aux cas évocateurs au retour de ou en zone de circulation virale, ou autour d'un cas confirmé pourrait être pertinente.

DIVERS

D1 Y-a-t-il des LBM qui pratiquent déjà des tests d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV ? Si Oui, lesquels ?

Réponse :

À ma connaissance, le Centre National de Référence pour les arboviroses.

D2 Quels intérêts, dans la stratégie diagnostique, à l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV identifiez-vous ?

Réponse :

Au niveau individuel, le diagnostic précoce par TAAN permettrait de poser un diagnostic sur un tableau clinique peu spécifique (diagnostic différentiel d'une fièvre de retour tel l'accès palustre, les autres arboviroses, etc.) et d'identifier un patient à risque de complication neurologique donc de planifier un suivi plus rapproché.

D3 Quels intérêts, dans la stratégie de santé publique, à l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV identifiez-vous ?

Réponse :

La virémie précède la fabrication d'immunoglobulines. En cas de surveillance humaine renforcée dans une zone de circulation virale (foyer animal ou cas humain), ou lors de la recherche active de cas autour d'un cas, la confirmation diagnostique des cas probables par TAAN serait **plus précoce** qu'avec la sérologie ce qui augmenterait la réactivité et l'adaptation de la réponse.

D4 Comment réalisez-vous l'investigation autour d'un cas ? Inclut-elle la surveillance entomologique ?

Réponse :

Autour d'un cas confirmé nous réaliserions les actions suivantes.

Recherche de la période et du lieu présumé de contamination par interrogatoire du patient ou de son entourage. Recherche active d'autres cas probables parmi les co-exposés et dans la zone de circulation virale identifiée. Demande de confirmation biologique de ces cas par TAAN si disponible.

Investigation entomologique autour des cas (recherche des gîtes larvaires, pose de pièges, prélèvements de larves et d'imagos, puis identification, recherche de résistance aux insecticides, bibliographie, ...).

Sensibilisation des soignants de la zone de circulation virale sur la définition de cas, les examens à demander pour la confirmation diagnostique, et sur le renforcement de la surveillance épidémiologique.

Signalement aux autorités vétérinaires en responsabilité afin de réaliser une recherche active équine et aviaire ainsi que le renforcement de la surveillance épidémiologique animale.

Quelles mesures de lutte anti-vectorielle préconisez-vous ?

Réponse :

D5

Promotion et mise en œuvre des mesures de protection personnelle anti vectorielle et lutte anti vectorielle au niveau de la zone présumée de contamination.

Mesures de protection personnelle anti vectorielle : répulsif cutané, vêtements couvrants imprégnés par insecticide vêtement, utilisation d'une moustiquaire imprégnée à longue durée d'action lors des périodes de repos ou de sommeil.

Promotion et mise en œuvre de la lutte anti larvaire physique.

Les mesures de lutte anti vectorielles chimiques devront être adaptées aux résultats de l'investigation entomologique (vecteurs en cause avec comportement, résistance aux insecticides).

Quel serait l'apport de l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le WNV ?

Réponse :

D6

La virémie précède la fabrication d'immunoglobulines. La confirmation diagnostic des cas probables par TAAN serait **plus précoce** qu'avec la sérologie ce qui augmenterait la réactivité et l'adaptation de la réponse.

La fiabilité du diagnostic par sérologie est limitée par les réactions croisées possibles avec les autres Flavivirus. Les techniques de séroneutralisation ne sont pas (ou peu) faisables en routine. Dans un contexte épidémiologique et clinique en faveur de l'infection par WNV, la **meilleure fiabilité** des TAANs permettrait de consolider rapidement le diagnostic.

Annexe 10. Contribution de l'ANSM

Etats des lieux et caractéristiques des dispositifs marqués CE PCR de détection du West Nile Virus (WNV)

Données issues des notices d'utilisation des réactifs de détection

ANSM- version du 06/05/2019

L'ANSM a fait un état des lieux des caractéristiques des tests PCR West Nile Virus dans un premier temps à la demande de la DGS (demande du 19/02/2018) puis a complété les données suite à une saisine de la HAS le 30/04/2019. Les caractéristiques ont été déterminées sur la base des données transmises par les fabricants.

Les dispositifs listés ci-dessous ont été identifiés à partir des différentes bases et informations dont dispose l'ANSM. Cette liste pourrait ne pas être exhaustive.

Tableau 1 : données générales + performances

Nom du dispositif	Fabricant	Indications	Type d'échantillon utilisé	Sensibilité analytique (seul de détection)	Spécificité analytique (Réactions croisées RC)	Sensibilité et spécificités diagnostiques	Commentaires dont information sur tirages détectés
RealStar WNV RT-PCR kit 1.0	Altona Diagnostica GmbH (Allemagne)	Détection en cas de suspicion d'infection à WNV Qualification des kits de sang (à confirmer cf p9)	ARN extrait type d'échantillon initial non préservé	100 à 95% : d'157 copies/ml minimum	Pas de RC avec Dengue sérotypes 1, 2, 3 et 4, VHA, VHC, VHE, V Lencéphales japonaise, V de Lencéphales de Murray valley, V Circéphales St Louis, V méméningoencéphalite à Igales, V Usutu, virus fièvre jaune et Zika	Aucune étude clinique rapportée dans la notice	Tirages détectés non précisés
FTD West Nile Virus	Fast-Track Diagnostica (Australie)	Détection en cas de suspicion d'infection à WNV (QBD exclus)	ARN extrait de plasma et urines	100% 1,7 10 ⁵ copies/ml d'échantillons (Ligne 1) 3,3 10 ⁵ copies/ml (Ligne 2)	58 bactéries et virus testés Pas d'informations concernant Dengue, sérotypes 1-4, VHC, V Encéphalite japonaise, V de Encéphalite de Murray valley, V Encéphalite St Louis, V méméningoencéphalite à Igales, V Usutu, virus à fièvre jaune et V Zika	Sensibilité 100% Spécificité 100% (Une étude réalisée avec 22 échantillons positifs et 41 échantillons négatifs implus de transport ou plasma) + une autre étude incluant 164 échantillons 162 positifs et 122 négatifs)	Détection de la ligne 1 et de la ligne 2 mentionnée Méthode en cours de validation en cours de validation

<p>WNV ELITE[®] MGB</p>	<p>CLITech-Group (Italie)</p>	<p>Détection en cas de suspicion d'infection à WNV et monitoring (CDC testée)</p>	<p>ARN extrait de sang total prélevé sur EDTA, PCR et urine</p>	<p>LoD à 95% : 447 copies par ml de sang total (lignée 1) 3-8 copies par ml d'urine (lignée 1) 196 copies par ml d'urine (lignée 2) 145 copies par ml de PCR (lignée 1)</p>	<p>Fas d'information pour Encephalite japonica se, V Murray valley, V meningorhynchophalite à Igata, V Usutu</p>	<p>Sensibilité 92,7-100% sur échantillons cliniques Spécificité 100% sur échantillons cliniques</p>	<p>Détecte la lignée 1 et de la lignée 2 mentionnée</p>
<p>West Nile Virus real Time RT-PCR Ref ER-0088-01</p>	<p>Lifaliver</p>	<p>Détection en cas de suspicion d'infection à WNV</p>	<p>ARN extrait (type d'échantillon initial non précisé)</p>	<p>5000 copies/ml</p>	<p>Aucune donnée fournie</p>	<p>Aucune donnée clinique rapportée dans la notice</p>	<p>Lignes détectées non précisées Notice en anglais Deux références distinctes selon le type de d'appareil à PCR utilisé Lignes détectées non précisées</p>
<p>West Nile Virus real Time RT-PCR Ref ER-0088-02</p>	<p>Lifaliver</p>	<p>Détection en cas de suspicion d'infection à WNV</p>	<p>ARN extrait (type d'échantillon initial non précisé)</p>	<p>1000 copies/ml</p>	<p>Aucune donnée fournie</p>	<p>Aucune donnée clinique rapportée dans la notice</p>	<p>Lignes détectées non précisées Notice en anglais Deux références distinctes selon le type de d'appareil à PCR utilisé</p>
<p>Prolex WNV sur PANTHERSyst^{em}</p>	<p>Gen-Probe (Etats Unis) Mandataire Emergo Europe (Pays Bas) Distributeur Gintela (France)</p>	<p>Qualification des jurts de sérum, plasma, sére, sang, urine, échantillon de sang, urine, échantillon de sang, urine, échantillon de sang, urine</p>	<p>Sang sérum, plasma</p>	<p>1 F A 95% 12,5 copies/ml (lignée 1) 12 copies/ml (lignée 2) 1,1 F - limite inférieure)</p>	<p>Pas de RT avec Lignée, VHC, V Encephalite japonica, V Murray valley, V Lincrophaite St Louis, virus fevre jaune</p>	<p>Sensibilité 100% Spécificité 100% (Étude clinique réalisée sur des donneurs sains et patients, cas individuels et pools)</p>	<p>Détection de la lignée 1 et de la lignée 2 mentionnées (2 lignées 1 et 4 lignées 2 testées)</p>

<p>Proclix WNV sur Proclix System et Tigris System</p>	<p>Grifols Diagnostik Solutions (Piers, Lina) Biocanum Diagnostik GmbH (Essagne)</p>	<p>Qualification des kits de sérums, plasmas, issus et organes, y compris donneurs radovaériques</p>	<p>Sera, serum plasma</p>	<p>1 à 100% 8.2 copies/ml pour Proclix System (Lignes 1) 5.8 copies/ml pour Tigris System (Lignes 1) Lignes 2 voir notice</p>	<p>Pan de RG avog Denique, V.I.C, V Encephalite herpessique, V de Encephalite de Murray valley, V Encephalite St Louis, Virus fièvre jaune Pas d'information pour V méningoencephalite à Igues, V Usutu et Zika Résolution croisée pour Kojin</p>	<p>Sensibilité: 100% Spécificité: 99.99-100% (Etude clinique réalisée sur des donneurs vivants et cadavres, pas individuelle à la fois)</p>	<p>Détection de la ligne 1 et de la ligne 2 mentionnée (sur moins de 100000 copies)</p>
---	---	--	---------------------------	--	---	---	---

Tableau 2 : Compatibilité systèmes d'extraction et PCR / Contrôles de qualité internes

Nom du dispositif	Fabricant	Systèmes d'extraction validés	Appareils PCR validés	Contrôles de qualité internes
<p>Resistar WNV RT-PCR kit 1.0</p>	<p>Alone Diagnostos GmbH (Münzgn)</p>	<p>QIAamp Viral RNA Mini kit (QIAGEN) QIAzol Lysis Reagent (QIAGEN) NucleoSpin EasyMap (Macherey-Nagel) MagNA Pure SP System (Roche) M2000SP (Abocot) Maxwell 16MD Instrument (Promega) Versant PCR Molecular System AD (Siemens)</p>	<p>MAXUM QPCR System (Stratagene) Versant PCR Molecular System AD (Siemens) ABI Prism 7500 SDS (Applied Biosystems) Rotor Gene 6000 (Corbett Research) Rotor Gene Q3X plus platform (Qiagen) LightCycler 480 Instrument II (Roche)</p>	<p>Contrôle de qualité interne positif fourni</p>
<p>FTD West Nile Virus</p>	<p>Fast-Track Diagnostics (Lussembourg)</p>	<p>Validé pour Nuclisens EasyMap (Biomérieux) Compatibilité possible avec autres systèmes</p>	<p>Validé pour ABI 7500 (Applied Biosystems) Compatible également avec CFX-96 (BioRad), LightCycler-480 (Roche) et Rotor-Gene (Qiagen)</p>	<p>Contrôles de qualité internes positif et négatif fournis</p>

Cobas WNV	Roche Diagnostics GmbH (Allemagne)	Incluse dans la technique	Cobas 6800 et 0800 (Roche)	Contrôles de qualité internes positif et négatif fournis
Cobas TaqScreen West Nile Virus Test	Roche Diagnostics GmbH (Allemagne)	Incluse dans la technique	Cobas TaqMan	Contrôles de qualité internes positif et négatif fournis
Artus WNV LC RT-PCR	QIAGEN (Allemagne)	Exemple QIAamp Viral RNA Autres kits d'extraction possibles	LightCycler (Roche)	Contrôle de qualité interne positif fourni
VIASURE Real time PCR Detection	CERTEST BIOTEC (Espagne)	Viasure RNA-DNA (Viasure) Extraction ML (VIASURE) Kassell *81 In situ (Hering)	Liste appareils compatibles dans notice notamment : AB Prism (Applied Biosystem) Rotor Gene (Qiagen) LightCycler 480 (Roche)	Contrôles de qualité internes positif et négatif fournis
WNV ELITE MOB West Nile Virus real Time RT-PCR Ref ER-0068-01	FlitTech Group (Italie) Liferiver	ELITE STAR 200 Extraction RNA Isolation Kit de ZJ Biotech QIAamp viral RNA de QIAGEN	7300 ou 7500 Real Time PCR System (Applied Biosystems) LightCycler (Roche)	Contrôle de qualité interne positif fourni
West Nile Virus real Time RT-PCR Ref ER-0068-02	Liferiver	RNA Isolation kit de ZJ Biotech QIAamp viral RNA de QIAGEN	Liste appareils compatibles dans notice notamment : ABI Prism (Applied Biosystem) Rotor-Gene (Qiagen) LightCycler 480 (Roche)	Contrôle de qualité interne positif fourni
Proclix WNV sur PANTHER System	GenProbe (Etats Unis) Mandataire Emergo Europa (Pays Bas) Distributeur Ciffos (France) Grifols Diagnostica Soluions (Etats Unis)	Incluse dans la technique	Panther System	Contrôle de qualité interne positif fourni
Proclix WNV sur Proclix System et Tigris System	Grifols Diagnostica Soluions (Etats Unis) Mandataire Diagnostica Grifols (Espagne)	Incluse dans la technique	Proclix et Tigris systems	Contrôle de qualité interne positif fourni

Références

1. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL, *et al.* Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med* 2003;349(13):1236-45.
2. Ravindra KV, Freifeld AG, Kalil AC, Mercer DF, Grant WJ, Botha JF, *et al.* West Nile virus-associated encephalitis in recipients of renal and pancreas transplants: case series and literature review. *Clin Infect Dis* 2004;38(9):1257-60.
3. Centers for Disease Control and Prevention, Lindsey NP, Staples JE, Lehman JA, Fischer M. Surveillance for human West Nile virus disease - United States, 1999-2008. *MMWR Surveill Summ* 2010;59(2 Suppl).
4. Organisation mondiale de la santé. Virus du Nil occidental. Principaux faits [En ligne] 2017. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus>
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats to public health in the European Union. Annual epidemiological report for 2017 Stockholm: ECDC; 2018. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-threats.pdf
6. U.S. Food and Drug Administration. Use of nucleic acid tests to reduce the risk of transmission of West Nile virus from living donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps). Silver Spring: FDA; 2017. <https://www.fda.gov/media/87050/download>
7. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. West Nile virus in the United States: guidelines for surveillance, prevention, and control. 4th revision. Fort Collins: CDC; 2013. <https://www.cdc.gov/westnile/resources/pdfs/wnvGuidelines.pdf>
8. Ministero della Salute e relativi allegati. Piano Nazionale integrato di sorveglianza e risposta al virus della West Nile – 2016. Roma: Ministero della Salute e relativi allegati; 2016. <http://www.resolveveneto.it/wp-content/uploads/2016/08/Piano-WND-2016.pdf>
9. Agence pour une vie de qualité. Virus du Nil occidental. Charleroi: AVIQ; 2016. <https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/WNV.pdf>
10. Public Health Agency of Canada. Management of patients with West Nile virus: guidelines for health care providers. *Can Commun Dis Rep* 2005;31(Suppl 3).
11. Office fédéral de la santé publique. Recommandations pour la prévention de la transmission du West Nile Virus par transfusion en Suisse. Lausanne: OFPS; 2003. <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/infektionskrankheiten/west-nil/verhinderung-west-nil-durch-bluttransfusion.pdf.download.pdf/recommandations-pour-la-prevention-de-la-transmission-du-west-nile-virus-par-transfusion-en-suisse.pdf>
12. Santé publique France. West Nile virus. Point sur les connaissances [En ligne] 2018. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/West-Nile-Virus/Point-sur-les-connaissances>
13. Santé publique France. West Nile virus. Dispositifs de surveillance [En ligne] 2018. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/West-Nile-Virus/Dispositifs-de-surveillance>
14. Direction générale de la santé, Direction générale de l'alimentation, Direction générale de l'aménagement, du logement et de la nature. Circulaire interministérielle N°DGS/RI1/DGALN/DGAL/2012/360 du 1^{er} octobre 2012 relative aux mesures visant à limiter la circulation du virus West Nile en France métropolitaine. Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; 2012. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/CIRCULAIRE_INTERMINISTERIELLE_du_1er_octobre_2012_West_Nile_virus.pdf
15. Panthier R, Hannoun C, Beytout D, Mouchet J. Epidémiologie du virus West Nile. Etude d'un foyer en Camargue. III. Les maladies humaines. *Ann Inst Past* 1968;115(3):435-45.
16. Groves JA, Shafi H, Nomura JH, Herron RM, Baez D, Dodd RY, *et al.* A probable case of West Nile virus transfusion transmission. *Transfusion (Paris)* 2017;57(3pt2):850-6.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory-acquired West Nile virus infections: United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(50):1133-5.
18. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, Trepka MJ, Blackmore CG, Hellinger WC, *et al.* Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;348(22):2196-203.
19. Biggerstaff BJ, Petersen LR. Estimated risk of transmission of the West Nile virus through blood transfusion in the US, 2002. *Transfusion (Paris)* 2003;43(8):1007-17.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Intrauterine West Nile virus infection: New York, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(50):1135-6.

21. Centers for Disease Control and Prevention. Possible West Nile virus transmission to an infant through breast-feeding: Michigan, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(39):877-8.
22. Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002;2(9):519-29.
23. Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med* 2002;137(3):173-9.
24. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, *et al.* The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 2001;344(24):1807-14.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Provisional surveillance summary of the West Nile virus epidemic: United States, January-November 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(50):1129-33.
26. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: West Nile virus transmission season in Europe, 2018 [En ligne]. Stockholm: ECDC; 2018.
<https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2018>
27. Barzon L, Pacenti M, Franchin E, Pagni S, Martello T, Cattai M, *et al.* Excretion of West Nile virus in urine during acute infection. *J Infect Dis* 2013;208(7):1086-92.
28. Lustig Y, Sofer D, Bucris ED, Mendelson E. Surveillance and diagnosis of West Nile virus in the face of Flavivirus cross-reactivity. *Front Microbiol* 2018;9:2421.
29. Lee BY. West Nile virus. *BMJ best practice*. Hoboken: BMJ Publishing Group Ltd; 2018.
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/602/pdf/602.pdf>
30. Jordan I, Briese T, Fischer N, Lau JY, Lipkin WI. Ribavirin inhibits West Nile virus replication and cytopathic effect in neural cells. *J Infect Dis* 2000;182(4):1214-7.
31. Commission des communautés européennes. Directive 2004/33/CE de la Commission du 22 mars 2004 portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins. *Journal Officiel Union européenne* 2004;30 mars 2004:L 91/25-L 91/39.
32. Commission européenne. Directive 2014/110/UE de la Commission du 17 décembre 2014 modifiant la directive 2004/33/CE en ce qui concerne les critères d'exclusion temporaire pour les candidats à des dons homologues. *Journal Officiel Union européenne* 2014;20 décembre 2014:L 366/81-L /82.
33. Arrêté du 5 avril 2016 fixant les critères de sélection des donneurs de sang. *Journal Officiel* 2016;10 avril 2016.
34. Arrêté du 13 décembre 2017 modifiant l'arrêté du 5 avril 2016 fixant les critères de sélection des donneurs de sang. *Journal Officiel* 2017;19 décembre 2017.
35. Décret n°2019-258 du 29 mars 2019 relatif à la prévention des maladies vectorielles. *Journal Officiel* 2019;31 mars 2019.
36. Haute Autorité de Santé. Inscription sur la Nomenclature des actes de biologie médicale d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le virus du Nil occidental. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-03/fdr_taan_west_nile_virus_vd.pdf
37. Agence régionale de santé Provence-Alpes Côte d'Azur. Circulation du virus West Nile en Paca : le point sur la situation. Communiqué de presse [En ligne]. Marseille: ARS Paca; 2018.
https://www.paca.ars.sante.fr/system/files/2018-10/CP_West_Nile.pdf
38. Mission COREB nationale. Infection à West-Nile virus (VWN) : repérer et prendre en charge un patient suspect. Paris: SPILF; 2018.
<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/coreb/wnv-v-25-08-18-diffusion.pdf>
39. Alberta Health. West Nile Virus. Public health disease management guidelines. Edmonton: Alberta Health; 2018.
<https://open.alberta.ca/dataset/b0142307-55fd-4505-b331-915a9c26da30/resource/fae90d1f-9324-4561-82e4-c2018d430445/download/guidelines-west-nile-virus-2018-05.pdf>
40. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Nasci RS. Monitoring and controlling West Nile Virus: are your prevention practices in place? *J Environ Health* 2013;75(8):42-4.
41. World Health Organization Regional Office for Europe. West Nile virus in the WHO European region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014.
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/246170/Fact-sheet-West-Nile-virus-Eng.pdf?ua=1
42. Organisation mondiale de la santé bureau régional de l'Europe. Mise en œuvre du Cadre régional pour la surveillance et la lutte contre les moustiques invasifs et vecteurs de maladies et les maladies réémergentes à transmission vectorielle 2014-2020 : enseignements acquis et voie à suivre. Copenhague: OMS Europe; 2018.
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/378226/68wd16f_InvasiveMosquitoFramework_180522.pdf?ua=1
43. Yeung MW, Shing E, Nelder M, Sander B. Epidemiologic and clinical parameters of West Nile virus infections in humans: a scoping review. *BMC Infect Dis* 2017;17:609.

44. Biomnis. West Nile (virus). Dans: Biomnis, ed. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. Lyon: Biomnis; 2015.
https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/WEST-NILE_VIRUS.pdf
45. Sambri V, Capobianchi M, Charrel R, Fyodorova M, Gaibani P, Gould E, *et al.* West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(8):699-704.
46. Vanichanan J, Salazar L, Wootton SH, Aguilera E, Garcia MN, Murray KO, *et al.* Use of testing for West Nile virus and other arboviruses. *Emerg Infect Dis* 2016;22(9).
47. Sambri V, Capobianchi MR, Cavrini F, Charrel R, Donoso-Mantke O, Escadafal C, *et al.* Diagnosis of West Nile virus human infections: overview and proposal of diagnostic protocols considering the results of external quality assessment studies. *Viruses* 2013;5(10):2329-48.
48. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *JAMA* 2013;310(3):308-15.
49. Lanteri MC, Assal A, Norris PJ, Busch MP. Le virus West Nile - I. La conquête de l'Ouest. *Méd Sci* 2011;27(4):375-81.
50. Lanteri MC, Assal A, Norris PJ, Busch MP. Infection par le virus West Nile chez l'homme - II. Aspects physiopathologiques et réponses immunitaires. *Méd Sci* 2011;27(4):382-6.
51. Tilley PA, Fox JD, Jayaraman GC, Preiksaitis JK. Nucleic acid testing for west nile virus RNA in plasma enhances rapid diagnosis of acute infection in symptomatic patients. *J Infect Dis* 2006;193(10):1361-4.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Juin 2019
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Inscription sur la Nomenclature des actes de biologie médicale d'un test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le virus du Nil occidental
Professionnel(s) concerné(s)	Médecins, pharmaciens, biologistes
Demandeur	Ministre des Solidarités et de la Santé
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Sébastien BINE, chef de projet, sous la responsabilité de Denis Jean DAVID, adjoint au chef de service, et Cédric CARBONNEIL, chef de service Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Cf. Chapitre 3.3
Recherche documentaire	De janvier 1999 à mai 2019 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 1) Réalisée par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Sébastien BINE, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Examen par la Collège de la HAS : mai 2019
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Décision et avis HAS (mai 2019) disponibles sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr