

<i>NOM</i> : ANDRIES	<i>Date de soutenance</i>
<i>Prénom</i> : Anne-Claire	13 décembre 2011
TITRE : EVALUATION DU TEST DE DIAGNOSTIC RAPIDE SD BIOLINE DENGUE DUO SUR LE TERRAIN ET EN LABORATOIRE AU CAMBODGE	
<i>Formation</i> : Mastère spécialisé de Santé Publique, école Pasteur/CNAM <i>Spécialisation</i> : Risque infectieux	
RESUME : La dengue touche 50 à 100 millions de personnes par an et dans ses formes graves, cette maladie infectieuse peut être mortelle. Une prise en charge adéquate des cas permet d'abaisser considérablement la mortalité. Cependant, le diagnostic biologique de la dengue est complexe et n'était, jusqu'à il y a peu de temps, réalisable que dans des laboratoires spécialisés. Des tests rapides arrivent aujourd'hui sur le marché afin de rendre possible le diagnostic biologique de certitude sur le terrain. Le but de cette étude a été d'évaluer un de ces tests : le test SD Bioline Dengue Duo, test permettant la détection de l'antigène NS1 ainsi que la détection des IgM et IgG anti-dengue. Une double évaluation a été réalisée : évaluation en laboratoire et évaluation comparative terrain/laboratoire. L'évaluation en laboratoire a été réalisée à partir d'un panel d'échantillons équilibré comprenant 149 échantillons positifs et 50 échantillons négatifs. Sensibilité et spécificité du test ont été étudiées en fonction de plusieurs paramètres (sérotypage infectant, type d'infection, intervalle entre le début des symptômes et le prélèvement, etc.). Chacune des 2 parties du test a été évaluée indépendamment puis l'association des 2 parties a été évaluée. L'évaluation comparative du test rapide sur le terrain et en laboratoire a été réalisée de façon prospective. Un total de 161 enfants de moins de 16 ans ayant une suspicion clinique de dengue a été recruté dans deux hôpitaux provinciaux. Le test rapide a été réalisé dans les hôpitaux puis dans l'unité de Virologie de l'Institut Pasteur du Cambodge (IPC) et la concordance entre les résultats a été calculée à l'aide du coefficient Kappa. Le diagnostic virologique complet a été réalisé à l'IPC. Sensibilité, spécificité et valeurs prédictives ont aussi été comparées. L'évaluation en laboratoire de la partie NS1 a permis de montrer une sensibilité globale de 58,9% et une spécificité de 98%. La sensibilité diminue significativement pour les échantillons ayant un titre IHA supérieur à 640 et lorsque la durée entre le début de la fièvre et la date du prélèvement augmente. La sensibilité augmente significativement lorsqu'on utilise le test rapide de détection des anticorps pour l'interprétation des résultats. On obtient une sensibilité de 82,2% lorsqu'on utilise uniquement le résultat IgM et une sensibilité de 94,5% lorsqu'on utilise le résultat IgM et le résultat IgG. Concernant la spécificité, une légère baisse est observée: 94% pour l'association NS1/IgM et 92% pour l'association NS1/IgM/IgG. L'étude comparative terrain/laboratoire spécialisée a permis de montrer une très bonne concordance entre les hôpitaux et l'IPC pour la partie NS1 ($\kappa=0,96$) et une concordance plus faible pour la partie anticorps ($\kappa=0,55$). Aucune différence de performances entre le terrain et l'IPC n'a été observée lorsque l'interprétation des résultats est réalisée avec la partie NS1 ou avec l'association NS1/IgM. Par contre la sensibilité est plus faible sur le terrain lorsque l'interprétation est réalisée avec l'association NS1/IgM/IgG (83,7% vs 92,4%). Cette première étude réalisée en partie sur le terrain permet de montrer que le test SD Bioline Dengue Duo utilisé dans sa globalité, c'est-à-dire en utilisant les résultats NS1, IgM et IgG pour poser le diagnostic, est un outil intéressant. Cependant ce diagnostic reste un diagnostic probabiliste. Le test n'est par contre pas adapté au diagnostic de certitude en pays endémique car la sensibilité de la partie NS1 est trop faible.	
MOTS-CLES : dengue, test rapide de diagnostic, évaluation	
<i>Lieu de stage</i> : Institut Pasteur du Cambodge 5 Monivong Boulevard Phnom Penh, CAMBODGE	
<i>Directeur de stage</i> : Dr Philippe BUCHY	
<i>Composition du jury</i> : W. DAB, J. DE KERVASDOUE, A. FONTANET, G. SAPORTA A. GESSAIN, M. JOUAN, O. LORTHOLARY, C. ROGIER	

Introduction: Dengue is a viral disease transmitted by mosquitoes. It affects 50 to 100 million people every year and severe forms of the disease can be fatal. With an accurate clinical management the mortality is very low. However biological diagnosis of the disease is complex and until recently only specialized laboratories were able to give a confirmed diagnosis of infection. Rapid tests are now commercially available making biological diagnosis possible in the field. The aim of this study was to evaluate one of these tests, the SD Bioline Dengue Duo test. This test combines antigen NS1 detection and anti-dengue IgM and IgG detection. A double evaluation was made: a laboratory evaluation and a field/laboratory comparative evaluation.

Methods: The laboratory evaluation was conducted with a panel of samples from 149 patients with confirmed dengue and 50 with other febrile illness. Sensibility and specificity of the test were evaluated and compared according several parameters (virus serotype, primary/secondary infection, day after onset of fever, etc.). Both part of the test were first evaluated separately and then the association of the 2 parts was evaluated.

The field/laboratory comparative study was made prospectively. A total of 161 children with a clinical suspicion of dengue were enrolled in 2 provincial hospitals (Kampong Cham and Takeo) between June and November 2011. Two samples were collected from each patient (one at day of admission in the hospital and one at day of discharge). Clinical and biological data on the patient were collected with a standardized questionnaire. The rapid test was made with the first sample in the hospitals and then in the Virology unit of Pasteur Institute of Cambodia (IPC) and concordance between the results was assessed using Kappa indexes. A complete virological diagnosis was made for each patient at IPC. Performances of the test (sensibility, specificity, predictive values) were also compared.

Results: In the laboratory evaluation, NS1 part of the test had a global sensibility of 58.9% and a specificity of 98%. The test showed similar sensitivities with the 4 virus serotypes. The sensibilities significantly decreased in samples with a high level of antibodies ($HI \geq 640$) and when the time between the day of onset of fever and the day of blood sampling increases.

When IgM/IgG results from the test were included in the test interpretation, the sensitivity improved significantly. The test showed a sensitivity of 82.2% when NS1 and/or IgM was positive and 94.5% when NS1 and/or IgM and/or IgG was positive. For specificities, there was a slight decrease: 94% for NS1/IgM and 92% for NS1/IgM/IgG.

In the field/laboratory comparative evaluation, a very good concordance between hospitals and IPC was obtained for the NS1 part ($\kappa=0.96$) but a weaker concordance was obtained for the IgM/IgG part ($\kappa=0.55$). Performances in the hospitals and at IPC were similar when only NS1 results were used in the test interpretation and when IgM results from the test were included. When IgM and IgG results from the test were included in the test interpretation, the sensibility in the field showed a significant decrease compared to the sensibility obtained at IPC (83.7% vs 92.4%).

Conclusion: This study was the first study made in part in the field. It showed that the test SD Bioline Dengue Duo used as a whole, ie when NS1, IgM and IgG results are used to make the diagnosis, is an interesting tool. The use of the test can enable physicians to have a quick dengue diagnosis helping them for a good and early management of patients. However this diagnosis is still probabilistic. The test is not adapted for confirmed diagnosis in endemic countries due to its low sensibility for NS1 detection.