

Implications des résultats variables des tests de diagnostic de la dengue

Importance des tests de diagnostic dans la lutte contre la dengue

En règle générale, on effectue des tests diagnostiques dans des laboratoires de santé publique ou de référence soit pour faciliter la prise en charge clinique du patient, soit pour orienter les mesures de santé publique permettant d'éviter que la flambée épidémique ne s'étende à toute la communauté. Dans la plupart des cas, c'est la première option qui prévaut. Cependant, si le patient se trouve dans une zone où sévit la dengue, à l'état endémique ou non endémique, les résultats des analyses pourront également influencer sensiblement sur la riposte de santé publique et les interventions de lutte antivectorielle. En effet, un diagnostic positif de la dengue dans des zones non endémiques peut avoir des répercussions variables sur la santé publique en fonction de la densité vectorielle (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis*) qui sera ou non suffisamment élevée pour permettre une transmission soutenue du virus, et de la zone géographique visée peu ou prou favorable à des flambées épidémiques de dengue. Des analyses à la fois sensibles et fiables sont particulièrement importantes dans des zones non endémiques exposées à une transmission et à une implantation de la maladie. Dans ces zones, des analyses positives devront probablement déclencher une riposte sanitaire rapide parmi la population, notamment la recherche des contacts et l'envoi d'équipes de lutte antivectorielle. La fréquence des notifications à répétition pour cause de faux positifs peut détourner inutilement le personnel de santé publique et d'hygiène du milieu d'autres problèmes, biens réels, de santé publique, engendrer des dépenses inutiles des caisses déjà maigres des services de santé publique, frustrer le personnel de laboratoire et provoquer une perte d'enthousiasme pour une riposte rapide et vigoureuse en cas de flambée (syndrome de l'enfant qui criait au loup).

Les tests diagnostiques doivent préserver un équilibre difficile, surtout s'ils doivent répondre à la fois aux besoins cliniques et aux besoins de santé publique. L'idéal serait que les tests soient, d'une part, suffisamment sensibles pour mettre en évidence tous les cas positifs réels, et, d'autre part, suffisamment spécifiques pour éviter les faux positifs. Cette combinaison idéale reste en réalité le plus souvent utopique. Il est clair que dans le cas de la dengue, lorsqu'un test passe à côté de cas réels, même en petit nombre, une épidémie de dengue de grande envergure peut s'ensuivre, alors qu'un test qui donne trop de faux positifs peut engendrer des dépenses publiques inutiles et éroder l'efficacité de futures ripostes de santé publique.

Quel que soit le test utilisé pour établir un diagnostic ou une riposte de santé publique, il est important que le personnel de laboratoire, des services cliniques et de santé publique en connaisse bien les spécificités. Si des cas positifs réels sont ignorés par un test, celui-ci doit être complété par une « surveillance de la fièvre » et par des stratégies de santé publique comprenant des mesures de suivi (prélèvements répétés chez les patients suspects sur le plan épidémiologique et clinique) afin d'assurer le dépistage des faux négatifs. De même, des stratégies alternatives doivent être appliquées lorsqu'un test produit de nombreux faux positifs. Les échantillons peuvent par exemple être expédiés pour confirmation à un laboratoire de référence, des échantillons de sérum de suivi peuvent être prélevés pour surveiller une augmentation ou une diminution des taux d'anticorps, ou encore un deuxième test d'un autre fournisseur peut être utilisé pour tester à nouveau les échantillons réactifs et confirmer les résultats.

Résultats variables

Après avoir reçu des Îles Fidji et du Samoa un certain nombre d'échantillons apparemment faussement positifs pour la dengue, nous avons été contactés par le Bureau régional de l'OMS à Suva (Îles Fidji) afin de participer à la rédaction conjointe d'un message diffusé sur PacNet, reprenant brièvement les détails de nos expériences au Queensland (Australie), puisque le test IgM PanBio de diagnostic de la dengue est très utilisé en Australie et dans le Pacifique occidental.

Situation dans le Queensland

Nous avons méticuleusement passé en revue nos données relatives aux tests PanBio réalisés par les laboratoires du QHPS (service de pathologie humaine du Queensland) ; elles sont présentées dans le tableau qui suit. Nous avons reçu un grand nombre d'échantillons de laboratoires publics

et privés (la majorité envoyée de laboratoires privés) aux fins de tests de confirmation du diagnostic de la dengue. Toutefois, nous ne savons pas quelles analyses sont effectuées par les laboratoires privés et nous en ignorons également les résultats. Nous supposons que tous les échantillons étaient réactifs. Par conséquent, les résultats concernant les échantillons envoyés par les laboratoires privés ne sont pas pris en compte dans la discussion ci-dessous. En revanche, nous disposons d'informations relatives aux tests et aux résultats des laboratoires publics, car tous les laboratoires publics de pathologie du Queensland sont reliés au QHPS par un système central de gestion des données de laboratoires. Tous les laboratoires reliés au QHPS qui pratiquent ce test (Cairns, Townsville et Royal Brisbane Hospital) sont certifiés ISO et accrédités par l'Association australienne d'homologation des laboratoires (NATA, *National Association of Testing Authorities*), et nous pensons pouvoir affirmer qu'ils suivent les recommandations du fabricant pour réaliser les tests, sans toutefois pouvoir en donner la garantie. Les données en question sont reprises ci-dessous et concernent plus exactement les échantillons testés avec le test IgM ELISA PanBio.

Échantillons testés avec le test IgM ELISA PanBio de 2002 à 2007

	2002	2003	2004	2005	2006	2007 [#]
Échantillons envoyés au QHPS	1 728	2 401	2 826	2 878	2 555	1 537
Non réactifs QHPS	1 674	2 192	2 523	2 751	2 367	1 365
Réactifs QHPS	38	153	172	95	119	130
Ambigus QHPS	16	56	131	32	69	42
% PanBio positifs	2,2 %	6,4 %	6,1 %	3,3 %	4,7 %	8,4 %
Positifs confirmés par le QHSS	33	113	86	47	31	32
% cas confirmés*	86,8 %	73,9 %	50 %	49,5 %	26,1 %	24,6 %
Flambées/cas confirmés de dengue dans le Queensland	25	> 300†	> 550†	74	36	46

Données jusque juillet

* Pourcentage des échantillons réactifs à PanBio, confirmés par le QHSS (services scientifiques et sanitaires du Queensland)

† Les flambées à Cairns, à Townsville et au détroit de Torres se sont poursuivies dans le courant 2003 jusqu'en 2004 et se sont soldées par un nombre total de 902 cas pour cette période

D'après nos chiffres, le nombre de faux positifs donnés par le test PanBio de diagnostic de la dengue a grimpé au fil du temps et, dans notre message original sur PacNet, nous suggérons que cette hausse apparente était peut-être imputable à un changement du procédé de fabrication.

Il est possible que cette hausse soit due à une perte progressive de sensibilité de nos tests internes de référence plutôt qu'à une perte de spécificité des tests IgM PanBio, mais cela semble improbable. Tous les résultats positifs pour la dengue doivent obligatoirement être déclarés dans le Queensland et déclenchent immédiatement un suivi sanitaire de la population. S'il y a le moindre indice d'un cas réel de dengue chez un patient (voyages effectués récemment, tableau clinique cohérent), il est soumis à une deuxième batterie de tests (dont les tests moléculaires). Si nécessaire, un échantillon de suivi peut être demandé.

Il a été suggéré, à juste titre, que les chiffres que nous avons présentés dans notre message envoyé à PacNet pourraient être tronqués du fait du nombre de cas avérés de dengue des années précédentes (capacité de prédiction plus élevée durant les flambées épidémiques qu'en périodes interépidémiques). Nous avons évoqué cette possibilité dans notre message initial. Certes, en termes réels, le nombre total d'échantillons réactifs pour les tests PanBio confirmés par le QHSS en 2003 et en 2004 était supérieur aux chiffres de 2002 ou encore de 2005, mais le pourcentage de positifs confirmés a chuté avec les années. En 2002, année particulièrement épargnée par la

dengue dans le Queensland, seuls 25 cas ont été confirmés alors que c'est l'année où le taux de confirmation des tests PanBio par le QHSS était le plus élevé : 86,8 % des échantillons réactifs à IgM PanBio ont été confirmés par nos tests. En revanche, le pourcentage de confirmation a dégringolé à 50 % en 2004, année où plus de 500 cas confirmés de dengue ont été recensés dans le Queensland.

Conclusion

Il est clair que la baisse apparente de spécificité ou de valeur prédictive positive du test IgM ELISA PanBio observée ces six dernières années ne peut être expliquée uniquement par une variation d'activité de la dengue dans le Queensland durant la période étudiée. Notre article vise simplement à informer les lecteurs d'*Inform'ACTION* de notre expérience relative aux échantillons testés positifs au test IgM ELISA PanBio qui nous sont envoyés pour confirmation par les laboratoires d'analyse. Cet article ne constitue pas une comparaison entre laboratoires, et nous ne sommes pas en mesure d'indiquer si les tests commerciaux ont été effectués selon les instructions du fabricant. Néanmoins, nos résultats ainsi que ceux d'autres laboratoires de référence de la région montrent qu'il faut tenir compte des résultats actuellement variables du test IgM ELISA PanBio dans les stratégies des laboratoires et des services de santé publique.

Greg Smith et Carmel Taylor

Laboratoire de virologie (santé publique)

Services scientifiques et sanitaires du Queensland (QHSS)