



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Diagnostic biologique direct précoce du chikungunya par détection génomique du virus avec RT-PCR

(transcription inverse et amplification génique par réaction de
polymérisation en chaîne)

Janvier 2013

Ce rapport d'évaluation technologique est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service documentation – Information des publics
2, 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
Introduction	5
1. Contexte	6
1.1 Sources d'information.....	6
1.2 Le chikungunya	6
1.3 Stratégie thérapeutique	11
1.4 Stratégie diagnostique actuelle	11
1.5 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie	13
1.6 Identification dans les nomenclatures étrangères.....	13
1.7 Contexte institutionnel et organisationnel	13
2. Méthodes d'évaluation	15
2.1 Champ de l'évaluation	15
2.2 Recherche documentaire	16
2.3 Sélection des documents identifiés.....	16
2.4 Groupe de travail	20
3. Résultats de l'évaluation	23
3.1 Littérature.....	23
3.2 Position du groupe de travail.....	36
Conclusion et perspectives	46
Annexe 1. Méthode générale d'élaboration d'un rapport d'évaluation d'une technologie de santé	47
Annexe 2. Recherche documentaire.....	49
Annexe 3. Extrait de l'avis du HCSP relatif à la stratégie de diagnostic biologique de la dengue du 21 janvier 2011	54
Annexe 4. Méthodologie des études de mesure de la qualité de vie	55
Annexe 5. Caractéristiques méthodologiques et résultats des études de qualité de vie associée au chikungunya.....	56
Annexe 6. Niveaux de risque du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue.....	59
Annexe 7. Liste des laboratoires réalisant le test RT-PCR pour la dengue, d'après le Haut conseil de la santé publique	60
Annexe 8. Questionnaire envoyé au groupe de travail à distance	61
Annexe 9. Listes des tableaux et figures	87
Annexe 10. Glossaire	88
Références	89
Fiche descriptive	94

Abréviations et acronymes

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ¹
ARS	Agence régionale de santé
CMVI	Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation
CNR	Centre national de référence
DGS	Direction générale de la santé
DOM	Département d'outre-mer
EIA	<i>Enzyme Immuno Assays</i> (dosage immunoenzymatique)
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> (dosage immunoenzymatique en phase solide)
EMC	<i>Encyclopédie médico-chirurgicale</i>
HAS	Haute autorité de santé
HCSP	Haut conseil de la santé publique
ICT	Immunochromatographie
InVS	Institut de veille sanitaire
MAC-ELISA	<i>IgM Antibody-Capture Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay</i> (dosage immunoenzymatique des IgM spécifiques)
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
OMS	Organisation mondiale de la santé (<i>WHO : World Health Organisation</i>)
RT-PCR	<i>Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction</i> (transcription inverse - amplification génique par polymérisation en chaîne)

¹ Suite à la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) est devenue l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Introduction

Le chikungunya est une arbovirose transmise par des moustiques diurnes du genre *Aedes*. En 2005-2006, une importante épidémie a touché les îles de l'Océan Indien, et notamment l'île de la Réunion, avec plusieurs centaines de milliers de cas déclarés. Plus récemment, une épidémie de chikungunya a sévi entre juillet et septembre 2007 en Italie, dans la province de Ravenne (plus de 205 cas). Le virus du chikungunya peut donc être transmis dans les régions tempérées du sud de l'Europe, dont le sud de la France métropolitaine, où s'est installé durablement le vecteur *Aedes albopictus* (1).

L'évolution de la maladie est généralement rapide, favorable et sans séquelles. Néanmoins, pour un certain nombre de patients des récurrences chroniques cliniques de la maladie, marquées par des arthralgies persistantes provoquant une incapacité partielle pendant plusieurs semaines, sont observées. Ces récurrences peuvent apparaître plusieurs mois après la phase aiguë.

Le diagnostic de la maladie est d'une grande importance pour la prise en charge clinique, les mesures de surveillance et le contrôle des épidémies. La RT-PCR est un des tests qui permettrait un diagnostic direct dès la phase précoce de la maladie.

La Direction générale de la santé a demandé à la HAS d'évaluer l'intérêt de ce test et d'en préciser le cas échéant ses indications, en vue de sa prise en charge par l'Assurance maladie.

Une note de cadrage de cette évaluation a été réalisée en mai 2012, elle est disponible sur le site de la HAS.

1. Contexte

1.1 Sources d'information

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

- des revues générales, revues systématiques, rapports d'évaluation, recommandations, ouvrages didactiques, EMC ;
- des études originales pour l'évaluation de la qualité de vie et de coût de la maladie ;
- des données de l'Assurance maladie (NABM, BiolAM), de l'InVS et de l'IRDES.

Ont été exclues :

- pour les études de qualité de vie, celles dans lesquelles aucun outil de mesure de la qualité de vie n'était mentionné ;
- pour les études économiques, les études de coût de la maladie faites à l'étranger, les études sur le coût des traitements sans prise en compte des mesures de prévention et les études ne portant que sur les vaccins.

1.2 Le chikungunya

1.2.1 Virus et transmission du chikungunya

Le chikungunya est une arbovirose transmise par des moustiques diurnes du genre *Aedes*, essentiellement *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (1,2). Des cas de transmission mère-enfant ont été rapportés (3).

Le virus du chikungunya appartient au genre Alphavirus de la famille des *Togaviridae* (1,2,4).

Le virus du chikungunya présente une nucléocapside enfermée dans une enveloppe lipidoprotéique issue de la membrane plasmique de la cellule-hôte, dans laquelle sont enchâssées des glycoprotéines E1 et E2 (5). Le chikungunya est un virus à ARN simple brin de polarité positive (2,5).

1.2.2 Tableau clinique

Les signes cliniques apparaissent généralement dans les 2 à 7 jours qui suivent la piqûre du moustique vecteur (1,3,4,6). Des infections asymptomatiques sont possibles (moins de 5 à 18 % des cas) (5-8). La phase virémique de l'infection par le chikungunya dure en moyenne de 3 à 10 jours (3,4).

Les trois signes cliniques majeurs sont (2,9) :

- l'apparition brutale d'une forte fièvre (> 40 °C), qui dure de 24 à 48 heures, accompagnée d'arthralgies et de myalgies (1-3,10,11) ;
- des polyarthralgies très douloureuses qui touchent particulièrement les articulations des extrémités telles que les poignets, les chevilles ou les phalanges, avec un gonflement articulaire prononcé (1,2,4,6,10,11), ce qui a donné son nom à la maladie, « chikungunya » signifiant dans un dialecte africain « *maladie de l'homme courbé* » (1-3,5,12) ;
- des manifestations cutanées à type de rash maculo-papuleux érythémateux ou d'œdèmes (1-3,11).

On peut également observer des céphalées et des vomissements (1,3,5,6,11,12).

Il existe des formes atypiques graves (dans moins de 5 % des cas) : méningo-encéphalite, hépatite, myocardite, insuffisance rénale aiguë, syndrome de Guillain-Barré (1,4,5).

Chez l'enfant, le tableau clinique est marqué par des éruptions bulleuses (1,3,5). Chez le nouveau-né, convulsions et encéphalites ont été mentionnées (5).

Les signes cliniques de la dengue et du chikungunya sont très proches (1), ces arboviroses ayant une expression clinique voisine qualifiée de « *syndrome dengue* » ou « *dengue-like* » (4,11).

Les symptômes aigus de l'infection par le chikungunya régressent en 5 à 10 jours (4,10).

L'immunité acquise paraît *a priori* durable (7,10).

1.2.3 Evolution

L'évolution de la maladie est généralement rapide (moins de 10 jours), favorable et sans séquelles (1,4,7,13). La phase aiguë peut être suivie d'une asthénie importante (4,10), d'une perte de poids ou d'une anorexie associée à une dysgueusie, une alopecie transitoire, des atteintes cutanées, des troubles de la concentration, des troubles amnésiques et un état dépressif (10). La convalescence peut durer plusieurs semaines (4).

Pour un certain nombre de patients (10 à 70 %), des récurrences cliniques de la maladie sont observées à une distance de plusieurs mois de la phase aiguë (1-3,5,8,10). Cette phase chronique est marquée par des arthralgies persistantes provoquant une incapacité partielle pendant plusieurs semaines à plusieurs mois (3,4,10,12,14). La mortalité du chikungunya est estimée à 1 pour 1 000 (1,5).

1.2.4 Diagnostic différentiel et confusion avec la dengue

Comme mentionné plus haut les symptomatologies de la dengue et du chikungunya présentent des points communs (2,3). D'après l'OMS, l'apparition de la fièvre est plus brutale et sa durée plus courte lors d'infection au chikungunya. Les rashes maculo-papuleux sont fréquents en cas de chikungunya et rares en cas de dengue. La survenue de chocs et d'hémorragies sévères est rare en cas de chikungunya et plus fréquente lors de la dengue. Enfin, les arthralgies sont fréquentes et peuvent persister plus d'un mois en cas de chikungunya alors qu'elles sont plus rares et plus fugaces en cas de dengue. Enfin, concernant les paramètres biologiques, la leucopénie est fréquente en cas de chikungunya, mais pas la thrombocytopénie, contrairement à la dengue (3). Les deux maladies peuvent par ailleurs être présentes en même temps chez le même patient (2,3).

D'autres maladies virales transmises par des insectes, plus rares que la dengue, peuvent être également sources de confusion de par leur symptomatologie très proche : O'nyong nyong, Sindbis, West Nile, Ross river... (3,7). Une polyarthrite rhumatoïde peut également compliquer le diagnostic (2).

1.2.5 Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par le virus du chikungunya

La phase de virémie commence environ 5 jours après la piqûre et dure environ 7 jours (cf. Figure 1). Les IgM apparaissent en moyenne à partir du 5^{ème} jour après les premiers signes cliniques. Les IgG se positivent entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour et atteignent un maximum vers le 15^{ème} jour (10). Les IgM persistent plusieurs mois dans le sérum et les IgG, plusieurs années (10).

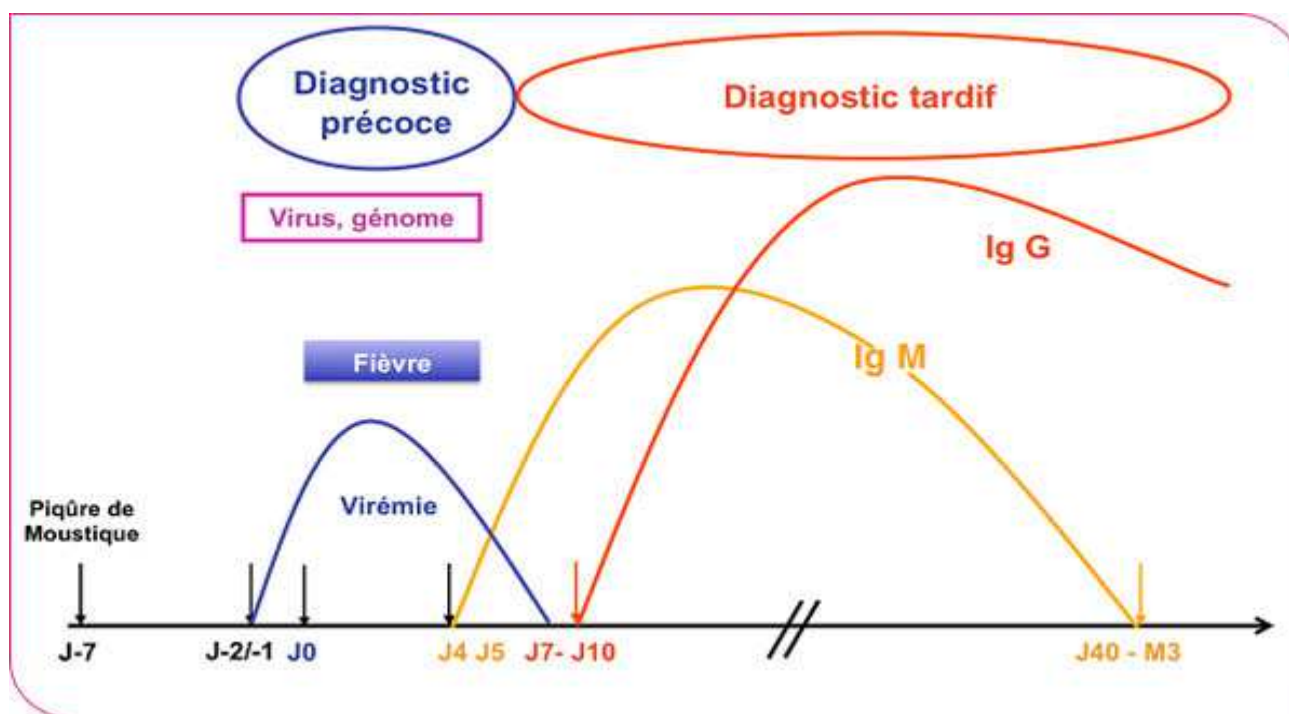


Figure 1. Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par le virus du chikungunya (15)

1.2.6 Épidémiologie

Le chikungunya est endémique principalement en Asie du Sud et en Afrique, où les épidémies se caractérisent par de brusques flambées espacées par de longues périodes silencieuses (7)².

Une recrudescence des cas semble apparaître après les moussons lorsque la densité du moustique vecteur est élevée (3,13). La survenue d'une épidémie est difficilement prévisible, dépendant de nombreux facteurs : virus, vecteur, climat, réservoir et immunité des populations (13).

Depuis les années 2000, les épidémies sont plus fréquentes. A partir du démarrage de l'épidémie au Kenya en 2004, le virus s'est diffusé dans l'Océan Indien, et a circulé dans le sous-continent indien et l'Asie du Sud-Est. De nouvelles régions ont été récemment atteintes : Sud de la Chine (province de Canton) en 2010, Yémen (province côtière d'Hodeidah) en 2010, Nouvelle Calédonie en 2011 (15) (InVS <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Chikungunya/Les-contextes-epidemiologiques>).

La mortalité du chikungunya est estimée à 1 pour 1 000 : la plupart des décès surviennent chez les nouveau-nés, les sujets adultes immunodéprimés et les personnes âgées (1,5). Ce taux de mortalité aurait dû conduire à 300 décès à la Réunion alors qu'il y a eu 67 décès au total (cf . infra).

En 2005-2006, une importante épidémie a touché les îles de l'Océan Indien, et notamment l'île de la Réunion, avec plusieurs centaines de milliers de cas déclarés (1,16). Environ 30 à 40 % des habitants de la Réunion auraient été infectés lors de cette épidémie (17,18). Le nombre de cas survenus à la Réunion entre mars 2005 et avril 2006 serait de l'ordre de 266 000 (9,13,19,20). Ont été relevées, au cours de cette période, 222 formes graves chez l'adulte, dont 65 décès, et 25 formes graves chez l'enfant, dont 2 décès (21). Depuis la fin de l'épidémie déclarée en avril 2007, la situation a été très stable : aucune circulation virale n'a été mise en évidence de 2006 à 2009,

² L'immunité durable paraît acquise. Il n'y a pas d'infection secondaire.

hormis un foyer de 5 cas en août 2009. En 2010, la survenue en mars-avril d'un épisode d'ampleur relativement importante a rappelé que le risque épidémique reste cependant présent (16).

En Europe, une épidémie de chikungunya a sévi entre juillet et septembre 2007 en Italie, dans la province de Ravenne (17,22) où 205 cas ont été confirmés (17,22). Le cas index suspecté était une personne provenant d'Inde (17,22). Cette épidémie a démontré que le virus du chikungunya peut être transmis dans les régions tempérées du sud de l'Europe où s'est installé durablement le vecteur *Aedes albopictus* (1). En France métropolitaine, ce moustique s'est implanté et développé de manière significative dans les départements des Alpes-Maritimes (depuis 2004), de Haute-Corse (2006), de Corse du Sud et du Var (2007), des Alpes-de-Haute-Provence et des Bouches-du-Rhône (2010), du Gard et de l'Hérault (2011) et très récemment du Lot-et-Garonne (2012). *Aedes albopictus* a également été observé ponctuellement et éliminé dans d'autres départements des régions Languedoc-Roussillon, Aquitaine et Rhône-Alpes (23). En 2010, les deux premiers cas autochtones de chikungunya ont été détectés dans le sud-est de la France (Fréjus) (1,23). Le risque de développement d'un cycle de transmission autochtone et le risque épidémique en France métropolitaine ne peuvent être écartés (23).

1.2.7 Qualité de vie

Des informations relatives à la qualité de vie et au coût de la maladie ont été intégrées afin de documenter le chikungunya dans toutes ses dimensions.

La recherche documentaire a été menée de façon à identifier les publications évaluant la qualité de vie associée à l'infection par le chikungunya. Seules les études au cours desquelles la qualité de vie a été évaluée à l'aide d'outils validés ont été sélectionnées. Un encadré méthodologique sur la mesure de la qualité de vie dans les études retenues est présenté en annexe (cf. Annexe 4).

► Présentation des études

Trois études ont été identifiées et sélectionnées.

Une étude a été réalisée par l'Institut de veille sanitaire sur la qualité de vie liée à l'infection par le chikungunya en France métropolitaine en 2005-2007 (14). La qualité de vie a été évaluée à distance de l'épisode aigu parmi des patients inclus dans une étude de surveillance de l'évolution clinique de la maladie et acceptant d'être interrogés sur leur qualité de vie ou auprès de patients diagnostiqués plus tardivement.

Une étude a été réalisée à la Réunion afin d'étudier la fréquence des manifestations à long terme de l'infection par le chikungunya et d'évaluer leur impact sur la qualité de vie et la consommation de soins, en comparaison à une population non atteinte par l'infection (24).

Une étude a été réalisée à la Réunion auprès de gendarmes en poste pendant l'épidémie afin d'évaluer la morbidité et la qualité de vie d'individus infectés et non infectés par le chikungunya 30 mois après l'infection (25).

Les caractéristiques méthodologiques et les principaux résultats des études sont présentés en annexe (cf. Annexe 5).

► Synthèse des études de qualité de vie

Il ressort des études analysées différents éléments de conclusion :

- la persistance de symptômes cliniques à moyen et long termes est associée à une dégradation significative de la qualité de vie ;
- les effets à long terme de l'infection sont d'autant plus importants que l'infection a été sévère au départ ou a touché des individus fragiles (personnes âgées notamment) ;
- la qualité de vie est principalement altérée dans sa dimension physique, et peu ou pas altérée dans sa dimension mentale ;

- la qualité de vie des malades infectés guéris est moins bonne ou non différente de la population non infectée selon les études³.

1.2.8 Coût de la maladie

La recherche documentaire a été menée de façon à identifier toutes les études de coût relatives à l'infection à chikungunya (coût de la maladie, coût du test ou coût des mesures de prévention). Concernant le coût de la maladie ou des mesures de prévention, seules les études françaises ont été retenues. Une seule étude a été identifiée sur l'impact de l'infection par le chikungunya en phase aiguë sur les dépenses de santé en France(26).

► Méthode

Le coût médical direct chez les patients suivis en ambulatoire a été estimé en analysant les consultations médicales, la consommation de médicaments et les tests sérologiques de l'infection. Les données ont été recueillies auprès de la caisse primaire d'assurance maladie de la Réunion pour le régime général et le régime agricole (soit 75 % de la population). Les classes médicamenteuses retenues pour l'analyse étaient les analgésiques et les antipyrétiques, les anti-inflammatoires et les inhibiteurs de la pompe à protons, les traitements antipaludéens et les anxiolytiques. Les consultations et la consommation médicamenteuse liées à l'infection ont été estimées par la surconsommation constatée pendant l'épidémie par rapport à la consommation attendue en période non épidémique, elle-même estimée par un modèle de régression périodique. *A contrario*, l'ensemble des tests sérologiques a été attribué à l'épidémie.

Le coût des hospitalisations a été estimé à partir des données du PMSI, en retenant les séjours codés « *fièvre de chikungunya* » (code CIM10 A920) en diagnostic principal ou relié, ou en diagnostic associé lorsque le diagnostic principal était cohérent avec les symptômes de la maladie. Lorsque le diagnostic principal évoquait un autre motif d'hospitalisation, seuls les jours au-dessus de la durée moyenne de séjour pour ce GHM étaient pris en compte, dans l'hypothèse d'un séjour prolongé du fait de l'infection. L'impact de ces choix a été estimé dans une analyse de sensibilité. Les conséquences à long terme de l'infection n'ont pas été prises en compte.

Les coûts liés à l'absentéisme ont été estimés à partir des données de l'Assurance maladie en comparant le nombre de jours d'arrêt de travail constatés pendant l'épidémie au nombre attendu en l'absence d'épidémie (par un modèle de régression périodique). Chaque jour d'arrêt de travail supplémentaire a été valorisé par une estimation du salaire moyen journalier brut en France.

Le coût a été estimé selon la perspective de l'Assurance maladie. Le reste à charge (pour les assurances complémentaires ou les patients), les coûts non médicaux et les coûts intangibles n'ont pas été estimés.

► Résultats

Le coût des consultations liées à l'épidémie a été estimé à 12,4 M€ (470 000 consultations), le coût des médicaments à 5 M€ et le coût des tests à 570 000 € (29 664 tests).

Le nombre de séjours hospitaliers liés à l'infection a été estimé à 4 147, avec une durée moyenne de séjour de 5 jours \pm 7 (médiane 3 jours). Le coût moyen du séjour était de 2 000 € (médiane 1 600 €). Le coût total des hospitalisations liées à l'épidémie a été estimé à 8,5 M€.

Le coût des arrêts de travail a été valorisé à hauteur de 17,4 M€.

Le coût total tel que défini par les auteurs a été estimé à 43,9 M€, soit 177 € par individu affilié au régime général ou agricole (90 € pour les coûts médicaux directs tels que définis dans l'étude).

³ Les populations ne sont pas comparables selon les études ; l'absence de différence pourrait s'expliquer par une prévalence élevée de troubles rhumatologiques dans les populations « âgées » non infectées. Cette explication est cohérente avec la différence constatée entre les individus infectés et non infectés chez les gendarmes, population plus jeune et en meilleure santé que la population générale (et donc avec une prévalence faible des symptômes rhumatologiques dans la population non infectée).

Dans le coût médical direct, les consultations, l'hospitalisation, les médicaments et les tests représentaient respectivement 47 %, 32 %, 19 % et 2 % du coût total.

► Limites de l'étude

Les limites avancées par les auteurs portent sur l'absence de prise en compte des consultations spécialisées (qui ne représenteraient toutefois qu'une faible part de la prise en charge à la Réunion), des dépenses à distance de l'infection, des arrêts de travail de moins de 3 jours et des coûts pris en charge par les patients ou les assurances complémentaires. Les auteurs ont également cité les fonds exceptionnels débloqués pour soutenir l'île de la Réunion au cours de l'épidémie, qui dépassaient le cadre strict de la prise en charge médicale mais qui constituent un coût important lié à l'épidémie.

1.3 Stratégie thérapeutique

1.3.1 Stratégie de prise en charge médicale

Il n'existe pas de traitement spécifique du chikungunya (1-3,5,9,10,12,13). La prise en charge est centrée sur la surveillance et les traitements symptomatiques (antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, maintien des fonctions essentielles) (2-5,10,12,13). La prise d'aspirine est déconseillée à cause du risque d'hémorragies (2,3).

Ce traitement symptomatique peut être mis en place sans attendre la confirmation du diagnostic (2). L'hospitalisation est recommandée en cas de doute diagnostique qui ne peut être résolu en ambulatoire, de suspicion d'une forme compliquée (altération de l'état général, formes atypiques, décompensation d'une comorbidité, complication iatrogène) ou d'impossibilité d'un maintien à domicile par absence de recours familial et malgré la mise en place d'aides à domicile (4).

1.3.2 Stratégie de surveillance et de contrôle

Afin de ne pas contaminer son entourage, il est conseillé au patient atteint de chikungunya d'éviter le contact avec des moustiques durant la phase virémique afin d'empêcher que ceux-ci s'infectent avec son sang, et puissent ainsi perpétuer le cycle de la maladie en piquant éventuellement d'autres personnes (2,3). La prévention la plus adéquate reste la lutte antivectorielle (1). La prévention individuelle repose essentiellement sur les moyens de protection contre les piqûres de moustiques (sprays, crèmes, serpentins, diffuseurs électriques, vêtements longs, moustiquaires) (10,13). La lutte antivectorielle est destinée à diminuer/éliminer les populations de moustiques qui diffusent la maladie (10). Elle inclut la lutte communautaire qui a pour objectif la destruction des gîtes potentiels autour des habitations (eau stagnante dans des soucoupes, gouttières, vases, seaux, détritrus...) pour priver les moustiques des sites où leurs larves peuvent se développer (10,13).

En France métropolitaine et dans les départements français d'outre-mer (DOM), les cas biologiquement confirmés d'infection à chikungunya sont à déclaration obligatoire depuis avril 2006 (13,17). Dans les départements où le vecteur *Aedes albopictus* est implanté, un dispositif de signalement renforcé et de diagnostic accéléré des cas suspects est mis en place chaque année à la période d'activité du moustique, du 1^{er} mai au 30 novembre (InVS ; plan anti-dissémination publié par la DGS). Ce dispositif a pour objectif la détection rapide des cas importés et d'éventuels cas autochtones pour mettre en place des mesures de lutte antivectorielle et de surveillance appropriées (13,17).

1.4 Stratégie diagnostique actuelle

Dans une perspective de suivi épidémiologique, l'OMS classe les cas en possible, probable et confirmé.

Selon l'OMS, le patient est un cas possible de chikungunya lorsqu'il présente un des trois signes cliniques majeurs (décrits page 11) : fièvre brutale, arthralgies, manifestations cutanées (2). Un cas probable est un patient présentant un de ces signes cliniques ainsi qu'un critère épidémiologique (résider ou être allé dans une zone d'épidémie, avoir noté une piqûre de moustique dans les 15 jours précédant l'apparition des signes cliniques) (2). Le diagnostic de certitude de la maladie est biologique (2,4).

La confirmation biologique du diagnostic participe à la prise en charge adaptée du cas confirmé (10). Etant donné que la symptomatologie du chikungunya est proche de celle de la dengue et d'autres maladies (leptospirose, paludisme, méningite, fièvre rhumatoïde...), un diagnostic biologique rapide et précis est essentiel pour écarter ces maladies (3,12).

La confirmation diagnostique repose, selon l'OMS sur la positivité d'au moins un des tests suivants : isolement viral, détection de l'ARN viral par RT-PCR, séroconversion, augmentation de quatre fois le titre d'IgG entre deux échantillons collectés à 3 semaines d'intervalle (2,2,3,27). L'OMS précise toutefois qu'en période d'épidémie tous les patients ne nécessitent pas un test de confirmation biologique, un critère épidémiologique pouvant suffire (2,3,27). L'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) indique que le diagnostic de confirmation est nécessaire en cas de première alerte (28).

Le diagnostic biologique dépend du moment où le prélèvement est réalisé par rapport à la date de début des signes cliniques (4,5,10,28-30) :

- entre le 1^{er} et le 5^{ème} jour après le début des signes cliniques, la technique de choix est la RT-PCR ;
- entre J5 et J7, une recherche simultanée par RT-PCR et sérologie doit être réalisée ;
- après le 7^{ème} jour, la sérologie est l'examen de choix : IgM, puis IgG à partir du 10^{ème} jour (les IgM persistent plusieurs mois dans le sérum et les IgG plusieurs années) (4).

Il est donc primordial d'identifier avec précision la date de début des symptômes afin d'orienter et de guider les examens biologiques à réaliser (10).

1.4.1 Diagnostic direct

Le diagnostic direct précoce peut être réalisé jusqu'à 7 jours après le début des symptômes (pendant la phase de virémie) (3,4,12,29).

- Détection du virus : isolement viral par culture cellulaire

Pour l'OMS, l'isolement viral est le test de référence (3). La détection du virus peut être effectuée entre le 1^{er} et le 7^{ème} jour de la maladie par isolement sur lignées continues de cellules de moustiques maintenues dans quelques centres spécialisés. Les conditions de transport, de stockage et de réalisation sont très contraignantes. L'isolement viral peut être réalisé dans des indications particulières et est réservé aux laboratoires de niveau 3 (3), disposant du matériel *ad hoc* et spécialisés dans les arboviroses (7).

- Détection du génome du virus : RT-PCR

Ces tests font l'objet du présent rapport d'évaluation technologique.

1.4.2 Diagnostic indirect

Le diagnostic sérologique du chikungunya repose sur la détection d'IgM et d'IgG spécifiques en fonction de leur cinétique d'apparition au cours du temps (7) sur deux échantillons (le premier collecté lors de la phase aiguë de la maladie et le second 10 à 14 jours après en phase de convalescence).

Les IgM sont identifiées en moyenne à partir du 5^{ème} jour après l'apparition des signes cliniques (3,4,31). Les IgG se positivent entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour et atteignent un maximum vers J15 (4,29). Un taux d'IgG augmenté d'au moins quatre fois dans un échantillon prélevé à 2 semaines

d'intervalle du premier est pathognomonique (6). Toutefois, il est parfois difficile d'obtenir des échantillons séquentiels appariés (3).

Les techniques utilisées communément sont les tests immunoenzymatiques ELISA dont le test MAC-ELISA (*Immunoglobulin M Antibody Capture-Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) (3,7,30). Les résultats des tests MAC-ELISA peuvent être disponibles en 2 à 3 jours (3).

Il existe d'autres types de tests mais ils ne sont pas cités dans les recommandations de l'OMS (tests immunochromatographiques (ICT), tests d'immunofluorescence) (3,30).

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

Les actes d'isolement et de caractérisation du virus et la détection des IgM/IgG spécifiques sont inscrits à la NABM et pris en charge par l'Assurance maladie. Les libellés de ces actes sont variables pour tous les arbovirus et ne sont pas uniquement relatifs au chikungunya (cf. Tableau 1). Le faible nombre d'actes relatifs aux cultures orientées et à l'identification confirme que ce test est peu utilisé en pratique.

Tableau 1. Prise en charge par l'Assurance maladie

Code de l'acte	Libellé de l'acte	Nb 2008	Nb 2009	Nb 2010	PCAP 2009-2010 (%)
1707	Arboviroses : recherche d'IgM spécifiques par EIA	3 976	3 316	8 516	+ 156,8 %
1708	Arboviroses : recherche d'IgG spécifiques par EIA	3 656	2 943	7 363	+150,2 %
4211	Arbovirus : cultures orientées et identification	1	3	1	-66,7 %

(Source : BiolAM 2008/2009/2010)

1.6 Identification dans les nomenclatures étrangères

Les nomenclatures australienne, belge et québécoise ont été consultées.

Les actes de détection de l'antigène, d'isolation et caractérisation virale, de détection des IgM/IgG spécifiques et de RT-PCR n'ont pas été identifiés dans les nomenclatures australienne et québécoise.

Dans la nomenclature belge, ont été identifiés :

- dosage des IgM par méthode immunologique (Maximum 1) (codes 541251 et 541262) ;
- recherche d'anticorps contre des virus tropicaux (fièvre jaune, Dengue, West-Nile, Chikungunya, virus de fièvres hémorragiques) (Maximum 5) (Règle de cumul 328) (codes 551250 et 551261).

1.7 Contexte institutionnel et organisationnel

Pour le territoire métropolitain, la déclaration des infections confirmées par le virus chikungunya est obligatoire depuis 2006 (4). L'infection à chikungunya est définie par la mise en évidence d'une fièvre supérieure à 38,5°C d'apparition brutale, de douleurs articulaires invalidantes et d'une confirmation biologique. La confirmation biologique peut être réalisée par la mise en évidence d'IgM spécifiques, par une RT-PCR positive ou par isolement viral (4).

Pour les zones géographiques avec présence avérée d'*Aedes albopictus*, les cas suspects doivent être signalés à l'ARS (réf : site Internet de l'InVS ou plan anti-dissémination de la DGS) (4).

Un cas suspect est défini par la présence d'une fièvre supérieure à 38,5°C d'apparition brutale et des douleurs articulaires invalidantes. Les cas suspects doivent être confirmés biologiquement (IgM spécifiques, RT-PCR positive, isolement viral) (4).

2. Méthodes d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport par la HAS (cf. Annexe 1) est fondée sur :

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

2.1 Champ de l'évaluation

Une note de cadrage de l'évaluation a été réalisée en mai 2012. A cette occasion, le Collège de la HAS a émis un avis quant au champ de l'évaluation (médical et économique).

Le champ médical était ainsi défini :

Les aspects suivants seront évalués :

- performance diagnostique (sensibilité, spécificité) de la RT-PCR ;
- place de ce test dans la stratégie diagnostique et éventuel impact sur la réalisation des autres tests ;
- impact sur la prise en charge médicale ;
- conditions de réalisation.

L'intérêt épidémiologique du test sera exclu de l'évaluation.

Le champ économique était ainsi défini :

La demande d'inscription du test RT-PCR pour le virus du chikungunya soulève de nombreuses questions économiques et de santé publique telles que, par exemple, la qualité de vie des personnes infectées, la définition et la taille de la population potentiellement concernée ou les conditions d'offre et d'accès au test et à la prise en charge des personnes infectées. Plus largement, il conviendrait de comparer ce test à d'autres mesures, notamment prophylactiques, existantes ou envisageables à moyen terme et ce, dans une perspective de prévention ou de maîtrise de la dynamique de l'épidémie.

Dans cette situation, la réalisation d'une évaluation économique de type coût-utilité serait pertinente. Elle permettrait notamment d'évaluer l'efficacité du test dans une démarche de prévention du chikungunya et de prise en charge des personnes infectées. Elle permettrait également de différencier, si nécessaire, les situations selon le niveau d'endémicité, sachant que ce niveau varie dans le temps et dans l'espace.

Néanmoins, une telle évaluation nécessiterait la mise en œuvre d'une modélisation complexe, incompatible avec les attentes du demandeur de l'évaluation.

En conséquence, la HAS ne préconise pas la réalisation d'une évaluation économique de type coût-utilité à ce stade. Les questions économiques et de santé publique seront identifiées et documentées le plus complètement possible dans le cadre de ce travail.

2.2 Recherche documentaire

2.2.1 Bases de données bibliographiques

► Liste des bases interrogées

Les bases bibliographiques suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données *Medline* ;
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de données en santé publique (BDSP).

► Stratégie d'interrogation des bases et résultats

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2002 à janvier 2012. Une veille a été réalisée jusqu'en juillet 2012.

La stratégie de recherche dans les bases de données est détaillée dans le Tableau 10 en Annexe 2.

Le nombre total de références obtenues par la recherche dans les bases de données est de 209.

2.2.2 Sites internet

► Liste des sites consultés

La liste des sites consultés est présentée en Annexe 2.

► Recherche et résultats

Ont été recherchés ici les revues systématiques, les méta-analyses, les rapports d'évaluation de technologie de santé ou les recommandations de bonnes pratiques publiées par différents organismes (agences d'évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, ministère de la santé ...).

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 les mots-clés suivants : chikungunya.

Cette recherche s'est faite en janvier 2012. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en juillet 2012.

Le nombre total de références obtenues par la recherche sur les sites est de 68.

2.3 Sélection des documents identifiés

2.3.1 Première sélection à partir des titres et des résumés des documents identifiés par la recherche bibliographique

La recherche bibliographique présentée ci-dessus a permis d'identifier 277 documents.

Une analyse des titres et résumés de ces documents a permis la réalisation d'une première sélection sur les critères suivants :

- critère n°1 : études cliniques évaluant la détection de la méthode RT-PCR : performance diagnostique (sensibilité/spécificité), place dans la stratégie diagnostique, impact sur la prise en charge thérapeutique et sanitaire ;
- critère n°2 : littérature synthétique (recommandations, rapports d'évaluation, méta-analyses, revues systématiques) sur le chikungunya (diagnostic et prise en charge) ;

- critère n°3 : documents généraux (histoire naturelle, diagnostic, prise en charge) et documents de référence sur le chikungunya.

A l'issue de cette première sélection, 145 documents ont été retenus.

2.3.2 Sélection des documents analysés dans ce rapport

Cette sélection a été réalisée après avoir analysé les documents dans leur entier.

► Littérature synthétique (recommandations, rapports d'évaluation, méta-analyses et revues systématiques)

Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'analyse de la littérature tous documents généraux synthétiques correspondant à au moins un critère d'exclusion ci-dessous :

- critère n°1 : tout document autre que recommandations, rapports d'évaluation, méta-analyses et revues systématiques ;
- critère n°2 : tout document sans méthode explicitée (au sein du même document ou dans un document différent) ;
- critère n°3 : versions anciennes dont une mise à jour a été faite ou documents repris dans une publication plus récente ;
- critère n°4 : documents hors sujet ou sans précisions.

Résultats

Cette sélection a permis d'identifier deux textes de recommandations.

- Recommandations 2009 de l'OMS du bureau de la région Asie du sud-est « *Guidelines on Clinical Management of Chikungunya Fever* » (2).

Ces recommandations ont été élaborées par le bureau de la région Asie du Sud-Est de l'OMS. La première version a été rédigée par un spécialiste des maladies infectieuses et a été revue, discuté et commenté par un groupe de huit experts réunis à cet effet en août 2008, et enfin revu par un relecteur.

Ces recommandations sont complétées par les recommandations « *Guidelines for Prevention and Control of Chikungunya Fever* » (3) élaborées par le bureau de la région Asie du Sud-Est de l'OMS suite à une analyse bibliographique et aux discussions ayant eu lieu lors de la réunion d'Aurangabad de septembre 2007 regroupant 18 spécialistes des maladies transmissibles et de santé publique mais la méthode d'élaboration n'est pas plus précisément détaillée.

- Recommandations 2011 de la *Pan American Health Organization* (PAHO) et du *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (27).

Ces recommandations ont été élaborées par la PAHO avec la collaboration du CDC, relues et commentées par différents groupes de travail selon les sujets lors d'une réunion en juillet 2010. Les groupes (dont huit participants pour la partie biologie) étaient multidisciplinaires et composés d'épidémiologistes, de cliniciens, d'entomologistes, de personnels de laboratoire et de spécialistes de la communication. La méthode de réalisation de l'analyse de la littérature n'est pas précisée.

► Documents officiels de référence

Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'analyse de la littérature tous documents correspondant à au moins un critère d'exclusion ci-dessous :

- critère n°1 : tout document autre qu'un document officiel émanant d'une instance française (métropolitaine ou Outre-mer) ou étrangères ;

- critère n°2 : versions anciennes dont une mise à jour a été faite ou documents repris dans une publication plus récente;
- critère n°3 : documents hors sujet ou sans précisions suffisantes.

Résultats

Deux documents officiels de référence ont été sélectionnés suite à ce processus.

- Plan anti-dissémination 2012 de la Direction générale de la santé (32,33).

Ce plan anti-dissémination a été élaboré par la sous-direction prévention des risques infectieux de la Direction générale de la santé.

Ce plan, actualisé chaque année, est diffusé par circulaire. Il précise les modalités concrètes de mise en œuvre du plan et décrit les mesures de prévention, de surveillance et de gestion applicables en France métropolitaine. Les mesures de gestion ont pour objectif la mise en œuvre rapide et coordonnée d'actions de contrôle du vecteur quand il est présent et de protection des personnes, de façon graduelle et proportionnée au risque. La méthode d'élaboration n'est pas précisée.

- Fiche 2011 technique santé-sécurité : agents pathogènes - virus chikungunya de l'Agence de la santé publique du Canada (34).

Cette fiche fait partie des fiches de biosécurité en laboratoire élaborées par l'Agence de la santé publique du Canada. La méthode d'élaboration de ces fiches n'est pas précisée.

► Etudes originales

Etudes originales relatives à la performance diagnostique de la RT-PCR

Très peu d'études cliniques renseignent les performances diagnostiques de la RT-PCR pour le diagnostic du chikungunya. En effet, il s'agit d'une pathologie émergente, et les études cliniques, en particulier les cohortes de patients, étaient déjà réalisées quand la RT-PCR, pour le diagnostic du chikungunya, est devenue disponible (9). Les données présentées ne concernent que peu de patients (9).

Au vu de la faible qualité de la littérature lors d'une première lecture intégrale des études, les critères d'exclusion utilisés habituellement ont dû être modifiés afin de pouvoir inclure un nombre suffisant d'études pour l'analyse.

Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'analyse de la littérature, tous documents correspondant à au moins un critère ci-dessous :

- Critère n°1 : l'étude n'est pas réalisée chez des patients ;
- Critère n°2 : la stratégie diagnostique de référence n'est pas citée ;
- Critère n°3 : les valeurs de sensibilité et de spécificité ne peuvent pas être calculées.

Résultats relatifs à la performance diagnostique de la RT-PCR

Les études identifiées et analysées sont présentées dans le tableau ci-après :

- « *Chikungunya Fever in Travelers Returning to Europe from the Indian Ocean Region, 2006* » de l'équipe de Panning (9);
- « *Chikungunya Virus in US Travelers Returning from India, 2006* » de l'équipe de Lanciotti (35) : cette étude (35) a été réalisée sur 106 échantillons de sérums de patients suspectés de chikungunya mais seuls 9 de ces sérums ont été prélevés avant J5 et 11 sérums avant J7 (phase de virémie) et ont également été analysés avec le comparateur (isolement viral) ;

- « *Evaluation of a Rapid Assay for Detection of IgM Antibodies to Chikungunya* » de l'équipe de Rianthavorn (36) : cette étude compare le test IgM ELISA ainsi qu'un test IgM à lecture rapide par rapport à la RT-PCR (semi-nichée). La RT-PCR est un test utilisable pendant la période de virémie alors que les IgM se positivent après J5. De plus, la positivité de l'IgM sur un seul sérum n'est pas une confirmation stricte de l'infection.

Tableau 2. Présentation des études relatives à la performance diagnostique de la RT-PCR

Premier auteur, année	Type d'étude	Population	Test évalué	Comparateur
Lanciotti <i>et al.</i> , 2007 (35)	Etude rétrospective	106 sérums de patients avec suspicion clinique dont 9 avant J5 et 11 avant J7	RT-PCR	isolement viral
Panning <i>et al.</i> , 2008 (9)	Etude rétrospective	720 échantillons provenant de 680 patients avec suspicion clinique dont 63 échantillons collectés entre J0 et J10 positifs	RT-PCR	isolement viral ou séroconversion
Rianthavorn <i>et al.</i> , 2010(36)	Etude rétrospective	527 sérums de patients avec suspicion clinique	IgM ELISA	RT-PCR

Résultats concernant la comparaison entre différentes méthodes de RT-PCR

Aucune étude comparant cliniquement les méthodes de RT-PCR conventionnelles aux RT-PCR en temps réel n'a été identifiée. Une étude a comparé un kit de RT-PCR en temps réel par rapport à la RT-PCR en temps réel réalisée par le laboratoire (37). Deux études portent sur la RT-PCR multiplex dengue et chikungunya (cf. Tableau 3) (38,39).

Tableau 3. Méthodes des études comparants plusieurs protocoles de RT-PCR

Premier auteur, année	Type d'étude	Population	Test évalué	Comparateur
Dash <i>et al.</i> , 2008 (38)	Etude rétrospective (Inde)	360 échantillons en phase précoce de patients avec des infections de dengue et de chikungunya confirmées ou suspectées 20 échantillons provenant de volontaires sains	DCmRT-PCR	RT-PCR
Mishra <i>et al.</i> , 2011 (39)	Etude rétrospective (Inde)	97 patients avec des signes cliniques de dengue ou de chikungunya et 10 patients volontaires sains	DCmRT-PCR	RT-PCR
Panning <i>et al.</i> , 2009 (37)	Etude rétrospective (Allemagne)	53 patients ayant une infection à chikungunya confirmée	RT-PCR en temps réel RealStar	RT-PCR en temps réel

Etudes originales relatives à la performance analytique de la RT-PCR

Très peu de données relatives aux performances diagnostiques de la RT-PCR dans le diagnostic du chikungunya ayant été identifiées (voir ci-dessus), une analyse des performances analytiques a été réalisée.

Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'analyse de la littérature, tous documents correspondant à au moins un critère ci-dessous :

- Critère n°1 : les valeurs de sensibilité et/ou de spécificité analytiques ne sont pas citées dans l'étude ;
- Critère n°2 : le document ne décrit pas un protocole original, il existe déjà des données sur ce protocole de RT-PCR.

Résultats relatifs à la performance analytique de la RT-PCR

Les études suivantes ont été identifiées et analysées :

- Panning et al. : *Performance of the RealStar Chikungunya Virus Real-Time Reverse Transcription-PCR Kit* (37) ;
- Laurent et al. 2007 : *Development of a Sensitive Real-Time Reverse Transcriptase PCR Assay with an Internal Control to Detect and Quantify Chikungunya Virus* (40) ;
- Carletti et al. 2007 : *Rapid Detection and Quantification of Chikungunya Virus by a One-Step Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Real-Time Assay* (41) ;
- Pastorino et al. 2005 : *Development of a TaqMan RT-PCR Assay without RNA Extraction Step for the Detection and Quantification of African Chikungunya Viruses* (42) ;
- Hasebe et al. 2002 : *Combined Detection and Genotyping of Chikungunya Virus by a Specific Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (43) ;
- Pfeffer et al. 1997 : *Genus-Specific Detection of Alphaviruses by a Semi-Nested Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (44).

2.4 Groupe de travail

2.4.1 Constitution

Les disciplines suivantes ont été sollicitées pour participer à cette évaluation :

- pathologie infectieuse et tropicale, clinique et biologique ;
- biologie médicale ;
- médecine générale ;
- rhumatologie ;
- médecine interne ;
- réanimation médicale ;
- médecine de santé publique ;
- économie.

Ont également été sollicités :

- un représentant du Centre national de référence (CNR) des arboviroses ;
- un représentant du Haut conseil de santé publique (HCSP) et du Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation ;
- un représentant de l'Institut national de veille sanitaire (InVS).

Le groupe de travail a été constitué par des professionnels de santé indiqués par les organismes professionnels suivants :

- Fédération française d'infectiologie ;
- Société française de biologie clinique ;
- Société française d'immunologie ;
- Société française de microbiologie ;
- Collège de la médecine générale ;
- Conseil national des internistes ;
- Société française de médecine des armées

- Collège des économistes de la santé.

Le Collège de bonnes pratiques en réanimation, la Société française de santé publique et le Collège de rhumatologie avaient également été sollicités mais n'ont pas indiqué de noms.

Des professionnels non indiqués par les sociétés savantes mais identifiés par la HAS grâce à leur activité dans le domaine ont été contactés mais n'ont pas répondu positivement principalement pour des raisons de calendrier.

2.4.2 Composition

Tableau 4. Composition du groupe de travail

Prénom, NOM	Spécialité	Lieu d'exercice
André CABIE	Infectiologie	Centre Hospitalier Universitaire de Fort-de-France Service de Maladies Infectieuses et Tropicales FORT-DE-FRANCE Cedex
Raymond CESAIRE	Virologie	Centre Hospitalier Universitaire de Fort-de-France Laboratoire de Virologie et EA4537 FORT-DE-FRANCE Cedex
Alain EL SAWY	Médecine générale	Cabinet libéral, SAINT MARTIN D'HERES SAINT MARTIN D'HERES
Anne-Claire GOURINAT	Pharmacien Biologiste	Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie NOUMEA Cedex NOUVELLE-CALEDONIE
Nathalie HAYES	Economiste	Centre Hospitalier Universitaire BORDEAUX
Cécile HERRMANN	Médecin Biologiste	Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre Laboratoire de Microbiologie POINT-A-PITRE Cedex, GUADELOUPE
Christine KOWALCZYK	Médecine générale	Cabinet libéral, SAINT ANDRE, REUNION SAINT ANDRE, REUNION
Isabelle LEPARC-GOFFART	Docteur es science, Responsable du CNR	Institut de Recherche Biomédicale des Armées GSBdD Marseille Aubagne MARSEILLE Cedex 02
Sophie MATHERON	Infectiologie	Hôpital Bichat-Claude Bernard Service de Maladies Infectieuses et Tropicales PARIS Cedex 18
Alain MICHAULT	Médecin Biologiste	Centre Hospitalier Régional de la Réunion Pôle de Biologie SAINT-PIERRE, REUNION Cedex
Marie-Claire PATY	Santé Publique	Institut de Veille Sanitaire Département des Maladies Infectieuses SAINT MAURICE Cedex

Patrice POUBEAU	Infectiologie	Centre Hospitalier Régional de la Réunion Unité de Maladies Infectieuses SAINT-PIERRE, REUNION Cedex
-----------------	---------------	--

En plus des professionnels listés ci-dessus, deux généralistes, quatre infectiologues, un médecin biologiste et un médecin de santé publique ont accepté de participer au groupe de travail à distance mais n'ont pas répondu au questionnaire.

2.4.3 Déclaration d'intérêts

Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des membres du groupe de travail ont toutes été analysées selon le « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » de la HAS de mars 2010.

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

Ces DPI sont consultables sur le site de la HAS (www.has-sante.fr).

2.4.4 Recueil de la position argumentée du groupe de travail

Le groupe de travail étant en partie (7/12) composé de membres exerçant en dehors de la métropole, le groupe de travail n'a pas été réuni physiquement à la HAS mais a été consulté en juillet 2012 à distance et sa position a été recueillie par questionnaire (cf. Annexe 8).

Les réponses des membres du groupe au questionnaire ont été analysées et synthétisées par la HAS ; cette synthèse a ensuite été validée par le groupe ; elle est présentée dans la partie « résultats de l'évaluation ».

3. Résultats de l'évaluation

3.1 Littérature

3.1.1 Efficacité de la RT-PCR dans le diagnostic précoce du chikungunya

► Etudes originales analysées

Performances analytiques des différents protocoles de RT-PCR développés

Plusieurs techniques de RT-PCR ou de RT-PCR en temps réel ont été développées pour le diagnostic du chikungunya. Six études évaluant leurs efficacités analytiques ont été analysées (37,41-45). Il ressort de cette analyse que :

- la sensibilité analytique de la RT-PCR RealStar a été déterminée à 137 et 190 copies par mL en fonction de l'automate utilisé, par l'équipe de Panning (37) ;
- la sensibilité analytique décrite dans l'essai de Laurent et al. (40) était de 353 copies par mL, diminué à 42 copies par mL en utilisant le protocole à large volume. Un panel d'arbovirus et d'autres virus ont été utilisés pour déterminer la spécificité analytique. Aucune amplification n'a été obtenue avec les virus du VIH, de l'hépatite C et B, des entérovirus humains, du virus d'Epstein-Barr, du cytomégalovirus, de l'Herpès virus, du VZV (varicella-zoster virus), de la dengue ou du virus West Nile (40). La technique décrite était donc qualifiée de sensible et spécifique ;
- la sensibilité analytique décrite pour la méthode de Carletti et al. (41) était de 20 copies par réaction ou 4 000 copies par mL. Cette méthode était décrite par les auteurs comme sensible (41) ;
- la limite de détection obtenue par Pastorino 2005 *et al.* (42) était de 27 copies par réaction. La spécificité a été évaluée en testant des cellules de surnageant infectées par d'autres alphavirus ou flavivirus sans obtenir de réaction croisée. Ces résultats étaient décrits comme sensibles et spécifiques ;
- les amorces décrites par Hasebe *et al.* (nsP1 et E1) ont montré des limites de détection à 5 et 50 PFU (*Plaque-Forming Units*), ce qui était décrit comme de bonnes sensibilités analytiques. Ces deux nouvelles amorces n'ont pas détecté les sérotypes de la dengue ni le virus Sindbis (43) ;
- le protocole décrit par Pfeffer *et al.* (E2) indique pour la sensibilité une détection limite de 10 génomes équivalents, ce qui est décrit comme semblable aux différents protocoles de RT-PCR établis pour d'autres alphavirus (45) ;
- dans l'essai de Lanciotti *et al.*, la spécificité analytique est décrite par l'absence de réaction croisée avec les virus O'Nyong nyong, Ross river, Mayaro, Semliki forest, western/eastern/vénézuélien équine encéphalite (35).

Ces données sont synthétisées dans le

Tableau 5 ci après.

Tableau 5. Etudes originales relatives aux performances analytiques de la RT-PCR dans le diagnostic du chikungunya.

Premier auteur, année	Test évalué	Se % (IC)	Sp % (IC)
Carletti <i>et al.</i> , 2007 (41)	RT-PCR en temps réel	20 copies/réaction ou 4000 copies/mL	pas de détection chez des patients sains pas de détection des virus H5N1, H1N1, fièvre jaune, West Nile, dengue sérotype 2 et 4, vénézuélien équine encéphalite, encéphalite japonaise, Toscana, encéphalite transmise par les tiques
Hasebe <i>et al.</i> , 2002 (43)	RT-PCR	LOD amorce nsP1 : 5 PFU LOD amorce E1 : 50 PFU	pas de détection des virus dengue (4 sérotype) et sindbis
Laurent <i>et al.</i> , 2007 (40)	RT-PCR en temps réel	LOD : 350 copies/mL 40 copies/mL en utilisant un plus grand volume de plasma	pas de détection des virus HIV, entérovirus humain, hépatite B, cytomégalovirus, Epstein-Barr, Herpes simplex, varicelle, dengue, West Nile
Panning <i>et al.</i> , 2009 (37)	RT-PCR en temps réel RealStar	190 copies/mL LOD : 0,51(95 %IC : 0,31 - 2,11) PFU/mL) avec le LightCycler 2.0 137 copies/mL (LOD : 0,34 PFU/mL (95 %IC : 0,22 - 0,76) avec le LightCycler 480	pas de détection des virus Ross River, Semliki Forest, Sindbis, Eastern/Western/vénézuélien équine encéphalite, Mayaro, O'nyong nyong, Barmah forest)
Pastorino <i>et al.</i> , 2005 (42)	RT-PCR en temps réel	LOD : 27 copies/réaction	pas de détection des virus Semliki Forest, Sindbis, Mayaro, O'nyong nyong, dengue et fièvre jaune
Pfeffer <i>et al.</i> , 2002(45)	RT-PCR/RT-PCR nichée	LOD : 10 génomes équivalents	NR

En conclusion, la sensibilité analytique de la RT-PCR dans le diagnostic du chikungunya varie d'environ 40 à 4000 copies/mL dans les études identifiées et analysées.

Concernant la spécificité analytique de la RT-PCR dans le diagnostic du chikungunya, il n'y a pas eu de détection d'autres virus ni dans des échantillons ne contenant pas de virus.

D'après les auteurs de ces différentes études, ces données semblent correspondre aux sensibilités et spécificités retrouvées pour la RT-PCR dans d'autres pathologies infectieuses.

Performances diagnostiques cliniques (sensibilité et spécificité)

Au niveau clinique, la sensibilité de la RT-PCR a été trouvée égale à 100 % par rapport à l'isolement viral ou à la séroconversion (9,35). Ces résultats sont limités par le faible nombre d'études, par le fait que les délais de collecte des échantillons ne sont pas identiques entre les deux études, par le faible nombre de patients testés avant J5 dans l'étude de Lanciotti *et al.*, et par

le fait que seuls les pourcentages (par période, entre J0 et J5 par exemple) sont disponibles pour l'étude de Panning *et al.*

L'étude de Panning *et al.* montre que la sensibilité diagnostique de la RT-PCR est optimale avant J5 (100 %), diminue de J5 à J7 et devient nulle après J7 (9).

La spécificité diagnostique n'est pas décrite dans ces deux essais.

Tableau 6. Performances cliniques de la RT-PCR.

Premier auteur, année	Type d'étude	Population	Test évalué	Comparateur	Se % (IC)	Sp % (IC)
Lanciotti <i>et al.</i> , 2007 (35)	Etude rétrospective	106 échantillons de sérums suspectés de chikungunya dont 9 sérums avant J5 et 2 sérums entre J5 et J7	RT-PCR	isolement viral	100 (la RT-PCR a détecté 7 échantillons positifs avant J5 et 1 entre J5 et J7 et l'isolement viral 5 entre J0 et J5 et 0 entre J5 et J7, 3 patients sont négatifs à la fois pour l'isolement viral et pour la PRC avant J7)	NR
Panning <i>et al.</i> , 2008 (9)	Etude rétrospective	720 échantillons provenant de 680 patients suspectés de chikungunya dont 63 échantillons collectés entre J0 et J10 positifs à l'isolement viral ou à la séroconversion	RT-PCR	isolement viral ou séroconversion	RT-PCR : 100 avant J5 IgM : 100 après J5 (inclus) IgG : 100 après J5 (inclus) (les valeurs absolues ne sont pas disponibles)	NR

Une troisième étude (36) a comparé le test IgM ELISA ainsi qu'un test IgM à lecture rapide par rapport à la RT-PCR (semi-niché). Entre J0 et J5, 151 patients ont été détectés par la RT-PCR et 62 par le test IgM ELISA. Entre J5 et J7, 15 patients ont été détectés par la RT-PCR et 8 par le test IgM ELISA. Après J8, la RT-PCR a détecté 26 cas alors que le test IgM ELISA en a détecté 66. Cette étude confirme que la RT-PCR doit être réalisée pendant la période de virémie en phase aiguë alors que les IgM ne se positivent qu'après J5. La spécificité n'est pas décrite.

Dans l'essai de Laurent *et al.* (40) (décrit plus haut dans le chapitre concernant les performances analytiques), la RT-PCR décrite a été également réalisée chez 343 patients s'étant présentés avec une fièvre aiguë et des symptômes correspondant au chikungunya et chez 102 volontaires sains et 10 patients atteints d'un autre virus. Les 343 patients ont été trouvés positifs à la RT-PCR en temps réel et les 112 autres patients ont été testés négatifs.

Dans l'essai de Carletti *et al.* (41) (décrit également plus haut dans le chapitre concernant les performances analytiques), la spécificité a été évaluée chez 20 volontaires sains et pour d'autres arbovirus et aucune réaction croisée n'a été détectée. La spécificité était de 100 % (41). Cette méthode était décrite comme spécifique (41).

En conclusion, très peu de données renseignant les performances diagnostiques ont été identifiées ; ces données parcellaires semblent néanmoins indiquer une sensibilité de la technique pouvant atteindre les 100 %. Ces données indiquent également une diminution de cette sensibilité une fois la période de virémie passée (après J5). La spécificité est très peu renseignée dans ces quelques études.

► Différentes méthodes de RT-PCR

Il n'a pas été identifié d'étude démontrant une comparaison clinique des différentes méthodes de RT-PCR conventionnelles aux méthodes de RT-PCR en temps réel.

Une étude a comparé un kit de RT-PCR en temps réel (PCR RealStar) par rapport à un protocole de RT-PCR en temps réel réalisé au laboratoire et a trouvé sur 57 échantillons (provenant de 53 patients), une sensibilité de 100 % et une spécificité de 100 % par rapport à la RT-PCR en temps réel réalisée au laboratoire (37).

La RT-PCR multiplex dengue et chikungunya a été évaluée dans deux études (38,39). La RT-PCR multiplex dengue et chikungunya a montré des performances comparables aux RT-PCR simples séparées.

Tableau 7. comparaison des méthodes de RT-PCR

Premier auteur, année	Type d'étude	Population	Test évalué vs Comparateur	Se % (IC)	Sp % (IC)
Dash <i>et al.</i> , 2008 (38)	Etude rétrospective (Inde)	360 échantillons en phase précoce de patients avec des infections de dengue et de chikungunya confirmées ou suspectées 20 échantillons provenant de volontaires sains	DCmRT-PCR vs RT-PCR	100	100
Mishra <i>et al.</i> , 2011 (39)	Etude rétrospective (Inde)	97 patients avec des signes cliniques de dengue ou de chikungunya et 10 patients volontaires sains	DCmRT-PCR vs RT-PCR	100	100

Conclusion :

Peu d'études originales ont été identifiées et analysées. Cependant, la sensibilité analytique (de 40 à 4000 copies/mL) et la spécificité analytique (pas de détection chez des sujets sains ou des patients atteints d'autres pathologies) semblent correctes et correspondre aux sensibilités et spécificités analytiques retrouvées pour la RT-PCR dans d'autres pathologies infectieuses. La sensibilité diagnostique a été évaluée à 100 % dans deux études avec des limites méthodologiques et sur un faible nombre de patients. La spécificité diagnostique a été décrite comme égale à 100 % dans deux autres études ayant également des limites méthodologiques (40,41). Il n'a pas été identifié d'étude démontrant une comparaison clinique des différentes méthodes de RT-PCR conventionnelle par rapport aux RT-PCR en temps réel. La RT-PCR multiplex a montré des performances comparables aux RT-PCR simples séparées.

3.1.2 Efficience du test par RT-PCR

Une recherche de la littérature a été réalisée afin d'identifier les publications ayant évalué le coût ou l'efficience des mesures de prévention, et en particulier l'efficience de la mise en œuvre d'un test par RT-PCR pour accélérer le diagnostic des premiers cas épidémiques. Aucune publication de nature économique n'a été retrouvée. Les quelques publications identifiées décrivent les mesures antivectorielles (46) ou évaluent leur efficacité à travers l'implication de la population (47).

3.1.3 Conditions de réalisation

Concernant les impératifs pré-analytiques, les échantillons de sérum (mais l'analyse est également possible sur du plasma ou sang total) doivent être prélevés pendant la phase de virémie, soit avant le 5^{ème} jour (3).

L'ARN étant thermolabile, les conditions de transport, de stockage et de réalisation doivent être strictes (48). Le transport doit être réalisé à des températures adaptées dans un réfrigérateur et la conservation doit être réalisée entre 4 et 8 degrés pendant au plus 24 heures. Pour une transmission estimée à plus de 24 heures, les échantillons doivent être décantés et conservés congelés à -70 degrés ou dans l'azote liquide (la conservation même pour de courtes période à -20 degrés n'est pas recommandée) (49).

Il peut être intéressant d'utiliser un ARN contrôle co-amplifié comme contrôle interne (40).

D'après l'OMS (49), la RT-PCR doit être réalisée dans des laboratoires équipés en biologie moléculaire en respectant des procédures de contrôle qualité strictes par des techniciens formés et expérimentés afin d'éviter tout problème de contamination.

Durant une épidémie, il est important d'éviter de surcharger les laboratoires pratiquant le diagnostic du chikungunya (27). En France, en cas d'activité importante des CNR, comme dans le cas de la dengue, il faut envisager, pour éviter leur débordement, de faire pratiquer ces tests au niveau des laboratoires de biologie des hôpitaux (CHU, CHR) en anticipation d'un transfert de technologie vers des laboratoires de biologie médicale privés agréés (50).

3.1.4 Place dans la stratégie diagnostique

D'après le plan anti-dissémination de la dengue et du chikungunya mis en place par le Ministère de la santé (33) (présenté en Annexe 3), l'indication de ces analyses dépend du moment où le prélèvement est réalisé par rapport à la date de début des signes :

- jusqu'à 5 jours après le début des signes (J5) : test direct RT-PCR ;
- entre J5 et J7 : test direct RT-PCR et sérologie ;
- après J7 : sérodiagnostic uniquement (IgG et IgM). Il est impératif de rappeler aux prescripteurs (cliniciens et biologistes) la nécessité de réaliser une 2^{ème} sérologie de confirmation au plus tôt 10 jours après le premier prélèvement. Le test par RT-PCR ne doit être réalisé que dans les 7 jours suivant les premiers signes cliniques pour établir le diagnostic ; au-delà, seules des sérologies par IgM ou IgG doivent être réalisées (51).

La *Pan American Health Organization* (PAHO) (27) propose une stratégie diagnostique adaptée aux différentes situations épidémiologiques (cf. Tableau 8) : en région épidémique ou endémique, seuls certains échantillons de cas classiques peuvent être testés en fonction des capacités des centres testeurs pour confirmer l'épidémie, les signes cliniques et épidémiologiques pouvant suffire au diagnostic clinique (27), alors que tous les cas atypiques ou sévères doivent être testés. Tous les échantillons, même des cas classiques, doivent être testés hors épidémie (27).

Tableau 8. Stratégie diagnostique en fonction des situations épidémiologiques selon la PAHO.

Scénario épidémiologique	Tests à réaliser	Echantillon à tester
Pas de signes de transmission	IgM, IgG	Tous les échantillons de patients ayant des symptômes compatibles
Chikungunya suspecté	IgM, IgG, RT-PCR, isolement viral, test de neutralisation (Plaque Reduction and Neutralization Test - PRNT)	Tous les échantillons de patients ayant des symptômes compatibles
Transmission continue	IgM, IgG, RT-PCR, isolement viral limité	Certains échantillons en fonction des capacités du laboratoire pour confirmer l'épidémie Tous les échantillons provenant de patients ayant une forme sévère ou atypique de maladie.
Epidémie périodique ou territoire proche d'une épidémie à transmission continue	IgM, IgG, RT-PCR, isolement viral limité	Certains échantillons en fonction des capacités du laboratoire pour confirmer l'épidémie Tous les échantillons provenant de patients ayant une forme sévère ou atypique de maladie.

3.1.5 Impact sur la stratégie thérapeutique et sanitaire

Le traitement, qui est symptomatique, peut être mis en place sans attendre la confirmation du diagnostic avec hospitalisation en cas de forme compliquée, sévère ou atypique (2). Un diagnostic fiable du chikungunya est important pour l'adaptation des soins cliniques (adaptation du traitement et suivi des patients), ainsi que pour le diagnostic différentiel avec d'autres maladies infectieuses. La confirmation biologique peut permettre d'arrêter les investigations diagnostiques et de poursuivre le traitement.

Un autre argument mis en avant pour justifier la mise à disposition d'un test de diagnostic précoce est qu'il permettrait l'accélération de la mise en œuvre des mesures prophylactiques dès les premiers diagnostics. Une analyse des plans de prévention a été réalisée afin d'estimer quelles mesures préventives pourraient être mises en œuvre de façon accélérée en cas de diagnostic positif.

► Analyse des plans de prévention pour la France métropolitaine

La lecture du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole (32,33) a été faite de façon à distinguer les mesures mises en œuvre indépendamment du contexte épidémique et les mesures mises en œuvre en fonction de la découverte de cas. « *Ce plan prévoit de 1) renforcer la surveillance entomologique et épidémiologique pour prévenir et évaluer les risques de dissémination, 2) renforcer la lutte contre les moustiques vecteurs, 3) informer et mobiliser la population et les professionnels de santé et 4) développer la recherche et les connaissances* ». Les mesures mises en œuvre dépendent du niveau de risque, de 0 à 5, lié à la présence et à l'activité du moustique vecteur. Les niveaux 0 et 1 ne concernent que la présence de moustiques ; le niveau 2 correspond à l'apparition de cas autochtones. Les niveaux de risque sont détaillés en Annexe 6.

Mesures mises en œuvre indépendamment de cas identifiés

- Il s'agit principalement de la surveillance entomologique (33).

D'autres mesures sont prises, comme le contrôle sanitaire aux frontières et la désinsectisation des moyens de transport en provenance des zones à risque (33).

Mesures mises en œuvre en fonction de cas identifiés

La cellule départementale de gestion est mise en alerte dès le niveau 1 (présence et activité de *Aedes albopictus*), et activée dès le niveau 2 (1^{er} cas autochtone) ; la communication auprès des professionnels et du public est graduellement intensifiée au fur et à mesure de l'augmentation du niveau de risque (33).

La surveillance humaine

Elle se décline en trois situations (32) et repose de façon systématique sur la déclaration obligatoire des cas de dengue et de chikungunya⁴. Cette déclaration poursuit trois objectifs :

- identifier les cas importés ;
- repérer l'apparition de cas autochtones et orienter les mesures antivectorielles ;
- suivre les tendances épidémiologiques.

Le diagnostic est défini par les signes cliniques évocateurs de l'infection et par confirmation biologique (détection d'IgM, RT-PCR positive ou isolement viral). Les cas sont immédiatement déclarés par les médecins et les biologistes au médecin inspecteur de santé publique de l'Agence régionale de santé (ARS). L'ARS valide les notifications, élimine les doublons et transmet les données anonymisées à l'Institut de veille sanitaire qui effectue des analyses périodiques.

- dans l'ensemble du territoire, la surveillance repose sur le signalement et la déclaration obligatoire des cas confirmés biologiquement ;
- dans les zones présentant un potentiel d'installation d'*Aedes albopictus* : Provence-Alpes-Côte-d'Azur, Languedoc-Roussillon, Corse, Rhône-Alpes, Aquitaine, Midi-Pyrénées (sauf ci-dessous), la surveillance repose sur la déclaration obligatoire avec renforcement de l'information des déclarants par l'Agence régionale de santé⁵ ;
- dans les zones de présence avérée d'*Aedes albopictus* (niveau *albopictus* 1 ou plus) : Hérault, Gard, Vaucluse, Alpes-Maritimes, Alpes-de-Haute-Provence, Var, Haute-Corse, Corse-du-Sud et Bouches-du-Rhône ainsi que Lot-et-Garonne (depuis août 2012), du 1^{er} mai au 30 novembre, tous les cas suspects doivent être signalés : 1) au Centre national de référence des arbovirus, accompagnés d'une demande de confirmation biologique par procédure accélérée et 2) à l'ARS qui vérifie la réalisation du test biologique et procède à l'investigation épidémiologique initiale du cas suspect. L'ARS, le cas échéant, prend contact avec les responsables de la lutte antivectorielle afin d'entreprendre les mesures nécessaires autour du cas. A partir du niveau *albopictus* 2 (1^{er} cas autochtone par transmission vectorielle), les cas autour du 1^{er} cas sont recherchés auprès des laboratoires et des médecins généralistes.

La mise en œuvre de mesures de lutte anti-vectorielle

Ces mesures ne concernent que les zones dans lesquelles la présence et l'activité d'*Aedes albopictus* sont avérées (niveaux *albopictus* 1 à 5). Dès l'identification de cas suspects importés validés par l'ARS (avant la confirmation biologique), une enquête entomologique de proximité est réalisée et, le cas échéant, des mesures de contrôle sont entreprises autour des cas suspects (recherche et élimination ou traitement des gîtes larvaires, traitement adulticide) (33).

L'ARS veille à la circulation des informations entre les acteurs concernés.

Synthèse de l'analyse du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole

- le diagnostic par RT-PCR ou par isolement viral est actuellement prévu dans le plan ;

⁴ Les zones géographiques concernées par le Plan sont remises à jour chaque année.

⁵ En 2012, les départements classés en zone 0b (présence contrôlée d'*Aedes albopictus*) sont la Gironde, l'Aude, les Pyrénées Orientales, La Haute-Loire, la Drôme, les Hautes-Alpes, l'Isère, la Savoie, le Rhône, l'Ain et la Saône-et-Loire.

- le plan prévoit la mise en œuvre de mesures strictes (enquête épidémiologique, mesures anti-vectorielles) suite à l'identification d'un cas dans les seuls départements à risque *albopictus* 1 ou plus ;
- dans ces départements, les mesures doivent être mises en œuvre dès la suspicion du cas, sans attendre la confirmation diagnostique biologique ;
- seuls le Centre National de Référence pour les arbovirus (Institut de recherche biomédicale des armées, Marseille pour les années 2012-2016) et les laboratoires associés sont compétents selon le plan pour réaliser ce test.

Selon le document édité par la Direction générale de la santé en 2011 (51), « *il n'est pas licite d'attendre la confirmation biologique pour recommander les mesures préventives de protection individuelle. Ces dernières seront levées en cas de négativité* » (51).

En dehors des zones à risque (*albopictus* 1 et plus), aucune mesure particulière n'est mise en œuvre rapidement en cas de diagnostic biologiquement confirmé. La confirmation biologique peut s'appuyer indifféremment sur des IgM positives, une RT-PCR positive ou un isolement viral.

Dès lors, il n'est pas attendu d'impact direct du remboursement du test par RT-PCR sur la mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole. Néanmoins, le diagnostic biologique d'un cas autochtone détermine le passage en niveau 2 de risque, ce qui peut être un effet indirect du test par RT-PCR.

Bien que les mesures de protection soient mises en œuvre avant confirmation biologique du diagnostic dans les zones à risque *albopictus* 1 et plus, le plan prévoit la réalisation du test par RT-PCR selon une procédure accélérée pour les cas suspects dans ces zones. Dès lors, il est nécessaire d'assurer le financement de ce test, par son remboursement ou par le financement spécifique du Centre National de Référence (situation actuelle), afin de ne pas pénaliser l'exécution du plan.

Dans les zones sans implantation avérée d'*Aedes albopictus*, le plan ne prévoit pas la mise en place de mesures particulières après confirmation biologique du diagnostic.

► Analyse des plans de prévention Outre-mer

Les départements français d'Amérique

Les départements français d'Amérique se caractérisent par une présence endémique de la dengue. Le programme de surveillance, d'alerte et de gestion du risque d'émergence du virus du chikungunya dans les départements français d'Amérique (52) vise à éviter l'introduction du chikungunya pour lequel *Aedes aegypti*, principal vecteur de la dengue, pourrait être un vecteur de transmission.

« *Le plan comporte quatre volets visant à réduire la population des vecteurs d'une façon générale mais surtout à éliminer tout vecteur dans l'environnement des personnes potentiellement ou réellement virémiques, ce qui suppose d'identifier ces personnes au préalable. Ces quatre volets sont les suivants :*

- *l'auto-signallement « incitatif » de tous les voyageurs arrivant d'une zone à risque [(afin d'encourager leur protection individuelle contre les piqûres de moustique et la suppression des gîtes dans leur environnement, avant toute survenue éventuelle de signes cliniques)] ;*
- *le signalement précoce par tous les professionnels de santé des cas suspects ou confirmés ;*
- *l'intervention systématique des services de démoustication au domicile des voyageurs et des cas et renforcement des actions de démoustication orientées vers la lutte anti-larvaire (communication grand public, intervention des municipalités...) ;*
- *la prévention de la transmission en milieu hospitalier. »*

La confirmation biologique de tous les cas suspects (apparition de signes cliniques évocateurs au retour d'un séjour dans un pays de l'Océan Indien) est réalisée par le Centre national de référence des arbovirus (52). La déclaration des cas est obligatoire.

La Réunion

La lutte contre *Aedes albopictus* à la Réunion passe par trois axes : la surveillance entomologique, la lutte antivectorielle et la mobilisation sociale (46). Les premières modalités d'intervention dès l'identification d'un cas suspect sont comparables au plan mis en œuvre en France métropolitaine (enquête épidémiologique, recherche de cas secondaires, destruction des larves et des adultes à proximité). Une seconde phase du programme prévoit la mobilisation de toute la zone d'habitation du cas suspect en porte-à-porte : sensibilisation de la population à la protection contre les piqûres et destruction des gîtes larvaires domestiques (essentiellement des soucoupes de pots de fleurs ou de petits récipients), pulvérisation d'adulticide. Selon les résultats des deux premières phases, une troisième phase de pulvérisation nocturne d'adulticide peut être mise en œuvre. Pendant l'épidémie de chikungunya, les mesures ont été révisées pour faire face à l'accumulation de cas : le périmètre d'intervention autour des cas a été réduit (200 mètres) et les ravines, principal réservoir naturel de vecteurs, ont été traitées (16,47).

Synthèse de l'analyse des plans de prévention Outre-Mer

Dans les départements français d'Amérique, le test par RT-PCR est essentiellement réalisé avec un objectif de surveillance épidémique, afin d'identifier les premiers cas suspects et d'intensifier la lutte antivectorielle.

3.1.6 Epidémiologie et population cible

Les données épidémiologiques se limitent aux données françaises et sont présentées de façon à estimer la population susceptible de faire l'objet d'un test diagnostic du chikungunya par RT-PCR. Elles sont issues d'une publication synthétique de l'Institut de veille sanitaire mise à jour en mai 2011 (53).

La Réunion et Mayotte ont connu une épidémie massive d'avril 2005 à juillet 2006 (respectivement 34 % et 38 % de la population touchée), puis cinq cas autochtones en 2009 et une épidémie de faible ampleur en 2010. En France métropolitaine, deux cas autochtones ont été identifiés en 2010 à Fréjus dans l'entourage d'un cas importé. Des cas autochtones ont été rapportés en Nouvelle Calédonie (Nouméa) en 2011 (53).

La présence du moustique *Aedes albopictus*, vecteur connu du virus, est identifiée dans le sud de la France depuis 2004, ce qui rend possible l'installation d'un cycle de transmission local via un moustique implanté localement et contaminé par un cas importé (1). L'implantation du moustique progresse régulièrement et les départements où il est présent sont les départements des Alpes-Maritimes (depuis 2004), de Haute-Corse (2006), de Corse-du-Sud et du Var (2007), des Alpes-de-Haute-Provence et des Bouches-du-Rhône (2010), du Vaucluse, du Gard et de l'Hérault (2011) et très récemment du Lot-et-Garonne (2012).

A l'échelle de la France, tout au long de l'année, la dengue et le chikungunya sont surveillés à partir de deux sources complémentaires :

- la déclaration obligatoire ;
- un réseau des laboratoires réalisant le diagnostic de ces deux infections qui transmet ses résultats positifs à l'InVS.

Les données de ce système sont analysées par année et publiées sur le site de l'InVS et dans le BEH. Elles montrent que le nombre de cas importés est dépendant de la situation épidémiologique mondiale, notamment dans les zones géographiques avec des échanges importants avec la France métropolitaine. Alors que le nombre de cas importés de chikungunya est habituellement de l'ordre de 50 par an (données du réseau des laboratoires), il a été de 780 en 2006, année de l'épidémie majeure qui a sévi à La Réunion.

Une publication fait le bilan des cas importés de dengue et chikungunya pendant la période 2008-2009 (54). Les cas importés sont surveillés en France métropolitaine depuis le 1^{er} janvier 2006 et

les cas diagnostiqués biologiquement sont à déclaration obligatoire depuis juillet 2006. Cette surveillance vise à anticiper le risque d'apparition de cas autochtones, en particulier dans les zones où le vecteur est implanté et actif, et pendant sa période d'activité (mai à novembre).

Pour la déclaration obligatoire (DO), les critères de notification du chikungunya sont une sérologie positive par dosage des IgM, ou une RT-PCR positive ou une culture virale positive chez un patient présentant des signes cliniques évocateurs (38,5 °C d'apparition brutale ET douleurs articulaires invalidantes). Le mode de diagnostic le plus fréquent est le dosage des IgM.

Les cas sont classés comme « importés » lorsqu'il y a une notion de séjour en zone d'endémie dans les 15 jours précédant le début des signes tant qu'aucune circulation virale autochtone n'est identifiée.

Dans la zone d'implantation vectorielle, où il existe un risque de transmission locale des virus importés par des voyageurs infectés en phase virémique, et pendant la période d'activité attendue du moustique (du 1^{er} mai au 30 novembre), la DO a été complétée dès 2006 par un dispositif de signalement accéléré des cas suspects dont l'objectif prioritaire est la détection précoce de tout cas suspect cliniquement. En pratique, la surveillance des cas suspects repose sur les médecins et les laboratoires des départements touchés par le vecteur *Aedes albopictus*. Ceux-ci :

- effectuent un signalement immédiat, par fax, des cas suspects de chikungunya et de dengue à l'ARS ;
- demandent une confirmation biologique accélérée du diagnostic par envoi rapide des prélèvements biologiques au Centre national de référence (CNR) des arbovirus ou son laboratoire associé.

C'est ce dispositif qui a permis d'identifier en 2010, deux cas autochtones de chikungunya à Fréjus en septembre. Le signalement de ces cas a permis de déclencher des mesures de contrôle. Il n'y a pas eu de cas autochtones de chikungunya depuis cet épisode.

En 2008-2009, cinq laboratoires de référence ont participé à la surveillance des virus ; la RT-PCR et la culture virale n'étaient réalisées que par les deux Centres de référence des arbovirus (Institut Pasteur à Paris, Institut de recherche biomédicale des armées à Marseille). En 2008 et 2009, 40 et 46 cas de chikungunya respectivement ont été recensés en France métropolitaine, dont une minorité dans les zones d'activité du vecteur (15 cas en 2008-2009). Respectivement 0 % et 13 % des diagnostics ont été faits par RT-PCR en 2008 et 2009.

La population cible regroupe les patients suspectés de chikungunya. Ce nombre est très variable en fonction de l'épidémiologie mondiale d'une part et du nombre de départements où le moustique vecteur *Aedes albopictus* est implanté.

Les chiffres dont on dispose aujourd'hui sont les suivants : environ 30 à 40 % des habitants de la Réunion auraient été infectés lors de l'épidémie de 2005-2006 (18) (soit environ 270 000 personnes) (9,13,19) et sont aujourd'hui théoriquement immunisés. Les autres territoires potentiellement cibles sont les départements des Alpes-Maritimes (depuis 2004), de Haute-Corse (depuis 2006), de Corse-du-Sud et du Var (depuis 2007), des Alpes-de-Haute-Provence et des Bouches-du-Rhône (depuis 2010), du Vaucluse, du Gard et de l'Hérault (depuis 2011) et très récemment du Lot-et-Garonne (depuis 2012). De plus, dans un certain nombre de cas, les patients consulteront vraisemblablement leur médecin au-delà des 5-7 premiers jours suivant l'apparition des signes cliniques, à un stade où le diagnostic précoce par RT-PCR n'est plus possible.

► Volumes d'activité constatés

Les rapports d'activité des centres nationaux de référence (Institut Pasteur à Paris) et de son laboratoire associé (Institut de recherche biomédicale des armées à Marseille) pour les années 2008 (55), 2009 (56), 2010 (57) et 2011 (58) ont été analysés.

Tableau 9. Volumes d'activité constatés, d'après les rapports d'activité du Centre national de référence pour les arbovirus.

Activité	2008	2009	2010	2011
Nombre de prélèvements reçus par le CNR Paris dont (hors laboratoires Biomnis et Pasteur-Cerba, de recrutement national)	1 353	1 682	3 239	3 836
Ile-de-France	27 %	25 %	22 %	34 %
Provence-Alpes-Côte d'Azur	20 %	26 %	30 %	17 %
Outre-mer	14 %	6 %	13 %	4 %
« Surveillance renforcée Chikungunya - Dengue »	122	63	558	350
Tests par RT-PCR	890	1 202	3 322	722
Dont chikungunya (positifs)	126 (0)	143 (4)	662 (22)	405 (7)
Dont dengue (positifs)	211 (29)	329 (54)	1 360 (358)	537 (31)
Tests par RT-PCR réalisés dans le cadre du plan			593	274
Dont chikungunya (positifs)	-	-	245 (3)	142 (4)
Dont dengue (positifs)			348 (60)	132 (1)
Nombre de prélèvements reçus par le laboratoire associé de Marseille	1 287	527	796	1 306
Dont origine civile	449	270	-	-
« Surveillance renforcée Chikungunya - Dengue »	7	-	93	60
Tests par RT-PCR	788	1 090	1 926	1 435
Dont chikungunya (positifs)	166 (2)	138 (3)	316 (7)	290 (2)
Dont dengue (positifs)	554 (153)	149 (10)	331 (59)	289 (7)

► Volumes d'activité attendus

Selon le plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole (33) et le programme de surveillance, d'alerte et de gestion du risque d'émergence du virus chikungunya dans les départements français d'Amérique (52), le test par RT-PCR devrait être réalisé :

- en métropole, dans les zones sans implantation d'*Aedes albopictus*, pour tous les cas suspects (signes cliniques + retour d'une zone endémique ou épidémique) ;
- en métropole, dans les zones avec implantation d'*Aedes albopictus*, pour tous les cas suspects (signes cliniques) ;
- dans les départements de l'Océan indien, pour tous les cas suspects en dehors des périodes épidémiques ;
- dans les départements français d'Amérique, pour tout cas suspect (signes cliniques + retour depuis moins de 15 jours d'un pays de l'Océan indien).

► Synthèse sur les volumes d'activité attendus

La zone d'implantation d'*Aedes albopictus* est en croissance constante, de nouveaux départements du sud de la France étant touchés chaque année. Compte-tenu de la non-spécificité des

signes cliniques faisant suspecter un cas de chikungunya, le nombre de tests est potentiellement très élevé, sans pouvoir être défini précisément.

3.1.7 Coût attendu du remboursement du test

► Coût unitaire

La RT-PCR pour arbovirus est inscrite au catalogue du laboratoire Biomnis (Lyon), au coût de 115,00 €. La RT-PCR pour arbovirus n'est pas inscrite dans le catalogue en ligne du laboratoire CERBA (Cergy-Pontoise).

Aucune information sur le coût de production du test n'a pu être identifiée.

► Prise en charge actuelle

Selon le Centre national de référence pour les arbovirus (l'Institut Pasteur jusqu'au 31 décembre 2011⁶), « les activités des CNR contribuant à la santé publique, sont en partie financées par le Ministère en charge de la santé. Les « expertises » qui sont demandées aux CNR sont donc faites à titre gracieux lorsque les prélèvements ou les souches d'origine humaine leur parviennent dans les conditions requises et accompagnées de renseignements complémentaires contribuant à la connaissance épidémiologique. L'arrêté du 29 novembre 2004, définissant les missions des CNR, mentionne que les examens et « les diagnostics sérologiques qui constituent les activités habituelles de diagnostic des LABM ne devraient être confiées aux CNR que de façon exceptionnelle et dans ce cas pourraient donner lieu à facturation. ». Cela signifie que les CNR n'ont, en aucun cas, à se substituer aux laboratoires d'analyses de biologie médicale pour exécuter, gratuitement ou pas, des examens relevant de leurs compétences. Les diagnostics sérologiques ne sont donc effectués gratuitement par les CNR que :

- lorsque les réactifs ne sont pas disponibles ;
- et/ou lorsque la fréquence de la demande en France est très faible (environ 200 par an) ;
- pour confirmation et aide à l'interprétation ;
- lors d'enquêtes épidémiologiques dans le cadre d'un protocole précis.

La mention de la gratuité est indiquée sur la feuille de résultats. »

3.1.8 Fabrication des tests, enjeux industriels

Selon l'auteur d'une publication relativement récente, il n'existe pas de tests commerciaux performants du diagnostic du chikungunya par RT-PCR et celui-ci est réservé à quelques laboratoires spécialisés et au Centre national de référence (1).

Les membres du groupe de travail ont cité l'existence de deux kits commerciaux de RT-PCR dans le diagnostic du chikungunya, mais ils ne semblent pas disponibles en France :

- *Chikungunya Virus Geno-Sen's Real Time PCR Kit* proposé par Genome Diagnostics pour l'appareil Rotor Gene 2000/3000/6000⁷ ;
- Technique NASBA BioMérieux décrite par JN Telles⁸.

Selon le plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole, l'isolement viral est réservé au Centre national de référence pour les arbovirus et toutes les demandes de confirmation biologique par RT-PCR doivent être adressées au seul Centre national de référence (33).

⁶ <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/centres-nationaux-de-referance-et-centres-collaborateurs-de-l-oms/generalites/modalites-de-fonctionnement>, page consultée le 13 juillet 2012.

⁷ D'après le site internet de Genome Diagnostics, consulté le 19 novembre 2012, ce test n'est pas distribué en France (<http://www.genomediagnosics.co.in/europe.htm>).

⁸ Aucune information n'a été retrouvée sur la commercialisation d'un kit. Le registre européen des brevets, consulté le 19 novembre 2012, fait état d'une demande rejetée le 28 mars 2012 (59) (<https://register.epo.org/espacenet/application?number=EP08835332&tab=main>).

A compter du 1^{er} janvier 2012 et jusqu'en 2016, le Centre national de référence pour les arbovirus est l'Institut de recherche biomédicale des armées (Marseille) ; les laboratoires associés sont l'Institut Pasteur de Guyane et le Centre hospitalier régional de Saint-Denis de la Réunion⁹.

3.1.9 Offre de soins, accès effectif au test

Selon le rapport d'activité du Centre national de référence pour l'année 2008 (55), l'épidémie de chikungunya a conduit à répartir la réalisation des tests par sérologie pour les arbovirus dans plusieurs laboratoires. Pour l'année 2008, ils étaient réalisés par l'Institut Pasteur à Paris (Centre national de référence), l'Institut de recherche biomédicale des armées à Marseille (laboratoire associé) et deux laboratoires privés (Biomnis et Pasteur-Cerba). Les hôpitaux d'Avicenne (Bobigny) et Pellegrin (Bordeaux) mettaient en place le diagnostic de la dengue et l'hôpital de la Croix-Rousse (Lyon) avait manifesté son intérêt pour participer au diagnostic.

Selon le plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole pour 2012, « une réflexion est en cours pour permettre d'augmenter la capacité diagnostique du dispositif en anticipation d'un éventuel épisode épidémique. Dans ce cadre, deux hôpitaux (CHU de Nîmes et Hôpital La Timone à Marseille) participent au dispositif de surveillance en lien avec le CNR (transmission de tous les résultats positifs pour confirmation) et informent rapidement l'ARS concernée de tout cas positif. » (33).

En Martinique, le laboratoire de virologie du CHU de Fort-de-France a mis en place la pratique des sérologies et RT-PCR du chikungunya (52).

A titre informatif, les modalités diagnostiques de la dengue et du chikungunya étant assez proches, les laboratoires réalisant le test RT-PCR pour la dengue selon le HCSP (50) sont listés en Annexe 7.

3.1.10 Impact sur la transfusion sanguine et la greffe de tissus

Toute la documentation relative à la transfusion sanguine ou à la greffe de tissus en relation avec le chikungunya a été recherchée, avec deux objectifs : 1) décrire la gestion de l'épidémie d'infection à chikungunya en relation avec l'organisation de la transfusion sanguine et de l'activité de greffe et 2) estimer quel pourrait être l'impact de la mise à disposition du test de RT-PCR sur le don du sang, la transfusion et la greffe.

Seules des informations relatives à la transfusion sanguine ont été retrouvées.

► Epidémie de chikungunya (Réunion, 2005-2006) et transfusion sanguine

Un bulletin d'Hémovigilance publié en septembre 2006 par l'AFSSaPS a été identifié, dans lequel la gestion de l'épidémie sur le plan transfusionnel est décrite (61). Les patients transfusés ont été suivis de façon spécifique à partir d'octobre 2005 afin d'identifier la survenue de signes cliniques d'une infection. Parmi les deux cas de receveurs ayant présenté des signes d'infection, la transmission virale par transfusion a été écartée. Dans un cas, des IgG et des IgM ont été transmises de façon passive par la transfusion mais aucun signe de virémie n'a été mis en évidence¹⁰. Dans le second cas, le patient a été infecté par le virus du chikungunya, mais aucun des donneurs n'était infecté au moment du don et une cause nosocomiale de l'infection à chikungunya (hors transfusion) a été retenue.

Par ailleurs, à partir du 16 mai 2005, l'entretien médical pré-don a été renforcé pour identifier tout signe clinique évocateur du chikungunya chez le donneur ou son entourage proche dans le mois précédant le don et la collecte d'informations relatives au donneur a été poursuivie 15 jours après le don (61). A compter du 23 janvier 2006, les collectes de sang total homologues ont été suspen-

⁹ (60) <http://www.invs.sante.fr/Espace-professionnels/Centres-nationaux-de-reference/Liste-et-coordonnees-des-CNR>

¹⁰ Le donneur ayant été infecté a transmis des marqueurs immunologiques mais n'était plus infecté lors du prélèvement de sang.

dues à la Réunion et remplacées par un approvisionnement depuis la métropole (61) ; 15 865 poches de concentrés de globules rouges (CGR) ont été envoyées de la métropole à la Réunion en 2006 (62). Le prélèvement de concentrés de plaquettes d'aphérèse (CPA) a été poursuivi (environ 30 prélèvements par semaine) et a fait l'objet d'un test systématique par RT-PCR et d'une inactivation des agents pathogènes selon un nouveau procédé à partir du 13 mars 2006 (61,62). Le plasma frais congelé faisait déjà l'objet d'un approvisionnement depuis la métropole avant le début de l'épidémie (61).

Le 14 juin 2007, les collectes de sang ont repris à la Réunion, avec l'objectif de revenir à l'autosuffisance en 2008 (63). Selon les rapports d'activité de l'EFS, le taux d'autosuffisance était respectivement pour les CGR et pour les CPA de 99,98 % et 99,77 % en 2009 et 99,92 % et 97,27 % en 2010 (64).

Une étude a été réalisée par l'Institut de veille sanitaire et l'Etablissement français du sang afin d'estimer le risque qui aurait été pris si la collecte de sang n'avait pas été interrompue à la Réunion lors de l'épidémie de chikungunya (65). Dans cette étude, le nombre de dons, par référence aux dons constatés sur la période précédente, et la proportion de poches infectées, par référence à l'épidémie observée, ont été simulés. Les résultats ont été comparés aux données du dépistage réalisé sur le don de plaquettes (CPA), maintenu pendant l'épidémie. Les auteurs ont estimé le risque lié aux donneurs virémiques asymptomatiques (pendant 7,5 jours pour les individus asymptomatiques et pendant 1,5 jour avant symptômes pour les individus symptomatiques), en supposant que les donneurs symptomatiques seraient écartés du don. Selon cette étude, sept dons potentiellement contaminés ont pu être recueillis avant la mise en place des mesures de prévention¹¹, qui ont permis d'éviter la collecte de 40 dons potentiellement contaminés. Le nombre de contaminations vectorielles sur la même période est estimé à 312 500. D'après les auteurs, ce travail a contribué à la reprise des collectes de sang sur l'île de la Réunion.

► Impact de la mise à disposition du test sur le don du sang et de tissus à la Réunion

Dès lors que le test par RT-PCR est déjà utilisé dans la détection du virus du chikungunya lors du don de sang, et que l'île de la Réunion a de nouveau atteint un niveau d'autosuffisance en produits sanguins labiles, il n'est pas attendu d'impact particulier de la mise à disposition du test du virus du chikungunya par RT-PCR sur l'organisation des collectes de sang et de la transfusion à la Réunion, au-delà d'un impact éventuel sur le financement des structures, difficile à estimer.

Par ailleurs, le plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole (33) prévoit l'activation d'une cellule d'aide à la décision « *éléments et produits du corps humain* » après identification d'un cas autochtone de dengue ou de chikungunya en France métropolitaine, en cas d'épidémie de dengue ou d'un cas autochtone de chikungunya dans les Antilles, en cas de foyers groupés de dengue ou d'épidémie de chikungunya à la Réunion, ou en cas de suspicion de transmission par la greffe ou la transfusion. Cette cellule a pour objectif de décider des mesures à prendre concernant l'utilisation de produits d'origine humaine en cas de risque de transmission. Parmi les mesures envisagées figurent la sélection clinique des donneurs, la mise en quarantaine temporaire des produits, la qualification biologique des dons (par RT-PCR), les procédés d'inactivation virale, la suspension des collectes et le suivi du receveur.

3.2 Position du groupe de travail

3.2.1 Introduction

Les membres du groupe de travail ont été interrogés par questionnaires sur les thèmes suivants : le rapport d'évaluation, performance diagnostique de la RT-PCR, comparaison des méthodes de RT-PCR, place de la RT-PCR dans la stratégie diagnostique du chikungunya, impact de la RT-PCR sur les stratégies thérapeutiques et sanitaires, conditions de réalisation de la RT-PCR et

¹¹ Il s'agit d'un nombre théorique, aucun cas de transmission par transfusion n'ayant été identifié au cours de l'épidémie.

population cible. Il a été demandé aux membres du groupe de travail de coter de 1 (désaccord total) à 9 (accord total) plusieurs affirmations. Une synthèse des réponses du groupe de travail et toutes les cotations sont rapportées dans ce document.

3.2.2 Commentaires généraux

Des commentaires ont porté sur le contenu et l'organisation du document, et notamment la répétition de certains éléments (épidémiologie, présentation des plans de prévention).

La citation de données épidémiologiques et de rapports d'activité plus récents a été demandée ; ces données ont été partiellement transmises par des membres du GT.

Des précisions ont été apportées à l'analyse des plans de prévention et à la liste des laboratoires réalisant les tests.

3.2.3 Test RT-PCR : performances analytiques et diagnostiques (SE, SP)

► Performance analytique

Sensibilité analytique

La sensibilité de la RT-PCR chikungunya est équivalente à la sensibilité que l'on peut attendre d'un tel test. Lors de l'infection par le virus chikungunya, la charge virale est importante donc la RT-PCR permet sans problème la détection du génome viral.

Le seuil préconisé par les membres du groupe de travail varie entre 350 et 4000 copies/mL. Un membre du groupe de travail a précisé qu'il semble vraiment compliqué de conseiller un seuil limite à préconiser. Un expert a précisé que la limite est théoriquement de 200 copies/mL (s'il y a une prise d'essai de 5µL/ RT-PCR) ce qui veut dire une copie par réaction. Pour le transfert de technologie du CNR vers d'autres laboratoires ou pour mettre en place un kit de RT-PCR chikungunya dans un laboratoire, le CNR prend en compte la sensibilité de la RT-PCR mais surtout l'efficacité de l'extraction qui est un point clé. En fonction du kit et de l'automate utilisé, le CNR rapporte avec la même RT-PCR une différence de sensibilité d'un facteur 100.

Un expert a précisé qu'il est important de distinguer le type de prélèvement dans lequel le virus est recherché. Dans le plasma, les charges virales sont élevées (jusqu'à 1 milliard de copies par mL). La notion de sensibilité n'intervient que pour la fin de la virémie, en particulier pour les rares patients qui ont des virémies au-delà de 7 jours.

Spécificité analytique

Les différentes RT-PCR sont spécifiques du virus chikungunya par rapport à d'autres alphavirus. Les systèmes sont conçus pour n'amplifier que le virus chikungunya. En revanche, la capacité d'amplifier toutes les souches circulantes (lignage ECSA, lignage Asie) de chikungunya n'est pas abordée dans la littérature.

► Performance diagnostique

La technique de RT-PCR chikungunya a une sensibilité permettant de détecter le génome viral dans un échantillon biologique. Elle doit être préconisée jusqu'au 7^{ème} jour après l'apparition des signes cliniques et non jusqu'au 5^{ème} jour. Il n'existe aucune autre technique de diagnostic précoce pour les infections par le virus chikungunya.

Peu de données de la littérature ont été identifiées concernant la spécificité de cette technique. Depuis 2006, la RT-PCR chikungunya a été utilisée par le Centre national de référence (CNR) (et ses laboratoires associés). L'expérience rapportée par le CNR est que très souvent lorsque la RT-PCR a été positive, le virus a pu être isolé et séquencé ou la séroconversion a été mise en évidence par sérologie sur des prélèvements plus tardifs, montrant bien la spécificité diagnostique de ce test.

► Utilisation de la RT-PCR en pratique courante

Les membres du groupe de travail ont été interrogés sur les affirmations suivantes :

« *Le test de RT-PCR présente une sensibilité et une spécificité analytiques suffisantes pour être utilisé en pratique clinique courante dans le diagnostic du chikungunya* ».

Médiane : 8 ; Valeur minimale : 1 ; Valeur maximale : 9 (10 réponses)

« *Le test de RT-PCR présente une sensibilité diagnostique suffisante pour être utilisé en pratique clinique courante dans le diagnostic du chikungunya* ».

Médiane : 7 ; Valeur minimale : 1 ; Valeur maximale : 9 (11 réponses)

« *Le test de RT-PCR présente une spécificité diagnostique suffisante pour être utilisé en pratique clinique courante dans le diagnostic du chikungunya* ».

Médiane : 7 ; Valeur minimale : 1 ; Valeur maximale : 9 (10 réponses)

« *Le test de RT-PCR présente des performances (sensibilité et une spécificité) diagnostiques suffisantes pour être utilisé en pratique clinique courante dans le diagnostic du chikungunya* ».

Médiane : 7 ; Valeur minimale : 1 ; Valeur maximale : 9 (10 réponses)

D'après les connaissances de la cinétique d'infection par le virus chikungunya et la charge virale, la sensibilité de la RT-PCR est largement suffisante pour permettre la détection du génome viral à partir de prélèvements précoces.

Il n'y a aucune donnée dans la littérature rapportant un problème de spécificité.

Basées sur leurs expériences des épidémies antérieures, les experts ont affirmé que la RT-PCR apporte un diagnostic fiable, rapide, correspondant bien à la clinique. C'est la seule technique disponible pour diagnostiquer la maladie à un stade précoce.

L'intérêt de pratiquer cette technique dépend des données anamnestiques, épidémiologiques et cliniques (notamment date de début des signes, voyage en zone d'endémie).

Pour un membre du groupe de travail, en l'absence de traitement spécifique et de gravité de la pathologie, ce test ne doit pas être utilisé en pratique courante (un diagnostic rapide peut faire éviter des examens complémentaires inutiles).

Le CNR considère qu'il est important que les tests de RT-PCR mis en place dans les laboratoires soient validés.

► Indications

Les membres du groupe de travail ont été interrogés sur les affirmations suivantes :

« *Le test de RT-PCR est un test indiqué chez des patients suspectés de chikungunya et qui présentent de la fièvre depuis moins de 5 jours* ».

Médiane : 8 ; Valeur minimale : 1 ; Valeur maximale : 9 (12 réponses)

« Le test de RT-PCR est un test indiqué chez des patients suspectés de chikungunya et qui présentent de la fièvre depuis moins de 7 jours ».

Médiane : 6 ; Valeur minimale : 2 ; Valeur maximale : 9 (11 réponses)

« Le test de RT-PCR est un test indiqué chez des patients suspectés de chikungunya et qui présentent de la fièvre depuis moins de 5 jours ; et entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour associé à un test sérologique pour les patients ayant de la fièvre se présentant ».

Médiane : 8,5 ; Valeur minimale : 3 ; Valeur maximale : 9 (12 réponses)

La virémie est maximale jusqu'à 4 à 5 jours après l'apparition de la fièvre, mais la RT PCR peut être encore positive après J5. Entre J5 et J7, un test peut être positif en RT-PCR et négatif en IgM ou inversement. En effet, la virémie peut être variable d'un individu à l'autre et s'étendre au delà de J5, notamment chez les patients immunodéprimés.

Pour ne pas passer à côté d'un cas d'infection par le virus chikungunya, il est indispensable de réaliser entre J5 et J7 la RT-PCR et la sérologie.

Les experts ont précisé que la formulation suivante : « 5 jours au plus paraît plus pertinente ».

Deux experts ont souhaité préciser la façon de noter le premier jour de la maladie : J1 (pour un expert) ou J0 (pour l'autre expert).

3.2.4 Comparaison des différentes méthodes de RT-PCR

Quelle que soit la petite différence de sensibilité pouvant être trouvée entre une RT-PCR en temps réel et une RT-PCR conventionnelle (souvent la sensibilité de la technique conventionnelle peut être meilleure quand c'est une RT-PCR nichée ou semi-nichée), il faut préconiser la RT-PCR en temps réel pour éviter tout problème de contamination. Quelle que soit la RT-PCR en temps réel utilisée, il faudra que les laboratoires valident leur performance.

Un expert a précisé que les amorces doivent être adaptées au virus circulant. Pour un expert, la sonde Taqman® est à privilégier.

Une RT-PCR multiplex dengue et chikungunya peut avoir un intérêt dans les zones géographiques où les deux virus sont endémiques. Un expert préconise l'utilisation d'une RT-PCR multiplex devant un patient dont l'état s'aggrave, sous réserve que sa performance soit confirmée et que cette technique soit mise à disposition à proximité du patient. Une RT-PCR multiplex dengue et chikungunya permettrait un gain de temps, facteur important pendant une épidémie. Trop peu de techniques ont été évaluées et sur un faible effectif de patients. Il faut bien s'assurer que la RT-PCR puisse permettre la détection concomitante du génome viral de la dengue et du chikungunya. En effet, il se peut que l'amplification d'un génome viral épuise les réactifs communs, et du coup, baisse fortement la sensibilité pour la détection du génome viral du second virus.

Les préconisations techniques à prendre sont les mêmes que pour toutes PCR. Toutes les méthodes de RT-PCR sont réalisables dans les conditions d'exercice des experts interrogés.

Un expert a ajouté que la technique de RT-PCR doit être standardisée et transférée à d'autres laboratoires surtout en cas d'épidémie.

3.2.5 Stratégie diagnostique

Les membres du groupe de travail ont été interrogés sur les affirmations suivantes :

« L'isolement viral est réservé à des situations bien particulières dans le diagnostic précoce du chikungunya (réservé au CNR, à des fins de recherche ...) ».

Médiane : 9 ; Valeur minimale : 8 ; Valeur maximale : 9 (11 réponses)

« Le test de RT-PCR est le test de première intention dans le diagnostic direct précoce du chikungunya ».

Médiane : 9 ; Valeur minimale : 4 ; Valeur maximale : 9 (12 réponses)

Pour que les laboratoires puissent réaliser cette analyse sérologique, le CNR doit fournir des matières premières. Ceci est un réel problème et une réelle faiblesse pour le système de diagnostic et de surveillance. Etant donné que seule la sérologie est remboursée, il arrive qu'elle soit réalisée quelque soit le délai entre la date de début des signes cliniques et le prélèvement : ceci donne donc de faux résultats négatifs.

Un expert a rapporté la difficulté d'interprétation de la sérologie dans les zones où une partie de la population a des anticorps anti-chikungunya, ce qui présente un risque de faux positif.

La RT-PCR est le seul test disponible permettant de donner une réponse au clinicien lors de la phase précoce de la maladie.

L'isolement viral est réalisé pour permettre un séquençage et ainsi de compléter l'enquête épidémiologique pour confirmer l'origine géographique du virus détecté.

L'ensemble des membres du groupe de travail était en accord avec la stratégie diagnostique suivante :

- jusqu'à 5 jours après le début des signes (J5) : test direct RT-PCR ;
- entre J5 et J7 : test direct RT-PCR et sérologie ;
- après J7 : sérodiagnostic uniquement (IgG et IgM).

Lors d'une épidémie, les signes cliniques et épidémiologiques peuvent suffire au diagnostic clinique des formes classiques du chikungunya. Seuls certains échantillons de cas classiques (simples, non atypiques, non compliqués, sans comorbidité) peuvent être testés en fonction des capacités des centres testeurs pour confirmer l'épidémie. Une fois la confirmation établie, seule la confirmation des cas atypiques ou sévères est nécessaire.

Les membres du groupe de travail ont été interrogés sur les affirmations suivantes :

« Si la faisabilité n'est pas prise en compte, le test de RT-PCR doit être réalisé pour des raisons médicales quelle que soit la situation épidémiologique et même lorsque la prévalence est forte lors d'une épidémie ».

Médiane : 4 ; Valeur minimale : 1 ; Valeur maximale : 9 (11 réponses)

« Le test de RT-PCR ne doit être réalisé que soit lors de contextes non épidémiques et/ou pour confirmer une épidémie, soit pour les cas graves ».

Médiane : 7,5 ; Valeur minimale : 3 ; Valeur maximale : 9 (10 réponses)

En cas d'épidémie avérée, pour les formes simples, la clinique suffit. Le diagnostic biologique doit être focalisé pour les formes sévères ou pour les formes atypiques.

Un expert a précisé qu'il est indispensable de vérifier (par PCR) les cas venant de nouveaux foyers.

Un expert a précisé que la confirmation biologique est susceptible d'éviter des explorations complémentaires parfois invasives pour écarter des diagnostics différentiels, en particulier chez l'enfant (pneumopathie, pyélonéphrite, méningite...).

Un expert a ajouté que les premiers cas devaient être confirmés.

La décision de ne tester biologiquement que les cas classiques est basée d'une part sur la capacité des centres testeurs, et d'autre part sur le fait que la valeur prédictive des signes cliniques augmente quand la prévalence augmente, rendant la confirmation biologique moins utile. Un expert a précisé qu'à la Réunion, des personnes ont eu les signes cliniques et la sérologie ultérieure était négative.

Un expert a précisé que la RT-PCR doit être faite en cas de doute diagnostique pour deux raisons 1) soit éliminer une autre maladie bien plus grave (leptospirose ou dengue), 2) soit pour mettre en place une prévention, ou chez les patients fragiles pour affirmer le diagnostic.

Au total, la majorité des membres du groupe de travail considère que la recherche du génome du virus du chikungunya par RT-PCR est indiquée chez les patients suspectés de chikungunya jusqu'à 7 jours après l'apparition des signes cliniques. Entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour, la RT-PCR est associée à un test sérologique (IgM / IgG).

En début d'épidémie, la détection du génome viral du chikungunya par RT-PCR est indiquée chez les patients présentant des signes cliniques de la maladie depuis 7 jours maximum (associée à la sérologie à partir du 5^{ème} jour) pour confirmer l'épidémie.

Lorsque l'épidémie est avérée :

- en cas de forme classique, les signes cliniques et épidémiologiques peuvent suffire pour poser le diagnostic du chikungunya ;
- pour les cas atypiques ou sévères, le diagnostic biologique (RT-PCR jusqu'à 7 jours associée à la sérologie à partir du 5^{ème} jour) est indiqué.

3.2.6 Impact sur la stratégie thérapeutique et sanitaire

Les membres du groupe de travail ont été interrogés sur les affirmations suivantes :

« Le test de RT-PCR permet un diagnostic précoce du chikungunya et ainsi en cas de résultat positif un arrêt des recherches diagnostiques d'autres étiologies des symptômes ».

Médiane : 9 ; Valeur minimale : 1 ; Valeur maximale : 9 (11 réponses)

« Le test de RT-PCR permet un diagnostic précoce du chikungunya et ainsi en cas de résultat positif une meilleure prise en charge thérapeutique : traitement et surveillance des patients ».

Médiane : 9 ; Valeur minimale : 5 ; Valeur maximale : 9 (11 réponses)

« Le test de RT-PCR permet un diagnostic précoce du chikungunya et ainsi en cas de résultat positif la mise en place de mesures sanitaires adaptées ».

Médiane : 9 ; Valeur minimale : 7 ; Valeur maximale : 9 (12 réponses)

L'ensemble des experts était en accord avec la formulation suivante :

« Le traitement, qui est symptomatique, peut être mis en place sans attendre la confirmation du diagnostic avec hospitalisation en cas de forme compliquée, sévère ou atypique. Un diagnostic fiable et efficace du chikungunya est important tout d'abord pour les soins cliniques : adaptation du traitement et suivi des patients, ainsi que pour le diagnostic différentiel avec d'autres maladies infectieuses. La confirmation biologique permet d'arrêter les investigations diagnostiques et de poursuivre le traitement. ».

Un expert a précisé que la confirmation biologique n'entraîne pas systématiquement l'arrêt des investigations : la sérologie dengue et leptospirose doit être faite aussi systématiquement. De plus, la recherche des autres étiologies aura sans doute été réalisée en même temps.

Impact d'un résultat positif

La prise en charge n'ayant rien de spécifique, le patient échappera (peut-être) à un traitement inadapté (antibiothérapie non justifiée par exemple). Elle peut permettre l'instauration d'un traitement antalgique plus puissant, réhydrater les personnes âgées, prendre en compte les comorbidités afin de décider d'une hospitalisation.

En cas de début d'épidémie, un résultat positif permet la mise en place de mesures sanitaires adaptées. En cas de cas sporadiques, dès le diagnostic, des mesures de lutte antivectorielle sont décidées.

3.2.7 Epidémiologie et population cible

La population cible est difficile à estimer car elle est dépendante de la situation épidémiologique mondiale, de la zone d'implantation du vecteur, des évolutions du plan de la DGS et des pratiques des prescripteurs.

Un membre du groupe de travail a estimé qu'en prenant en compte l'évaluation des besoins en réactifs présentée dans le rapport, la population cible pourrait varier entre 5000/an (situation très calme) à 100 000/an (situation comparable à l'épisode de La Réunion).

3.2.8 Conditions de réalisation

L'ensemble des membres du groupe de travail a été d'accord avec les conditions de réalisations suivantes :

Concernant les impératifs pré-analytiques, les échantillons de sérum doivent être prélevés pendant la phase de virémie.

Le transport doit être réalisé à des températures adaptées dans un réfrigérateur et la conservation doit être réalisée entre 4 et 8 degrés pendant au plus 24 heures. Après 24 heures, les échantillons doivent être conservés congelés à - 70 degrés ou grâce à du nitrogène liquide (la conservation même pour de courtes périodes à - 20 degrés n'est pas recommandée).

Il peut être intéressant d'utiliser un ARN contrôle co-amplifié comme contrôle interne.

La RT-PCR doit être réalisée dans des laboratoires équipés en biologie moléculaire en respectant des procédures de contrôle qualité strictes par des techniciens formés expérimentés afin d'éviter tout problème de contamination.

En cas d'activité importante des CNR, il faudrait envisager de faire pratiquer ces tests au niveau des laboratoires de biologie des hôpitaux (CHU, CHR) en anticipant un transfert de technologie vers les laboratoires de biologie médicale privés agréés.

Un expert a précisé qu'il est plus important que les laboratoires puissent envoyer les échantillons à +4°C que de ne pas les envoyer du tout car ils ne peuvent pas les envoyer conservés congelés à - 70 degrés ou grâce à du nitrogène liquide. En effet, le virus dans un milieu riche en protéine comme le sérum ou le plasma, est assez stable. Cet expert a précisé qu'après plusieurs jours de transport à +4°C, il est possible à détecter le virus par RT-PCR et même à isoler le virus.

Les membres du groupe de travail ont précisé les étapes indispensables à la bonne réalisation de la technique.

► Etapes pré-analytiques

- Prélèvement : tube sec ou EDTA.
- Renseignement des informations cliniques.
- Transport à + 4°C.
- Acheminement rapide (< 24h).
- Centrifugation dans les 4h de réception.
- Stockage (+ 4°C puis au-delà de 24h à - 80°C).
- Décantation et aliquotage sous Poste de sécurité microbiologique (PSM).
- Précautions standard de la PCR pour éviter les contaminations.

Un expert a précisé qu'un *échantillon biologique peut être conservé et transporté à + 4°C pour la recherche de génome viral par RT-PCR.*

► Etapes analytiques

- Laboratoire spécialisé de virologie.
- Trois pièces séparées (extraction, préparation, amplification) en respectant l'ordre des pièces.
- Personnel qualifié en PCR.
- Accréditation ISO15189.
- Equipement pour les PCR classiques (locaux-extraction, locaux-amplification avec thermocycleur, locaux post amplification avec cuve d'électrophorèse, lecteur UV) pour les périodes inter-épidémiques, et en PCR temps réel (thermocycleur temps réel) pour les périodes épidémiques.
- Congélateur à - 80°C.
- Appareil d'extraction.
- Hotte si extraction manuelle.
- Hotte avec UV pour préparation des mix.
- Assurance qualité.
- Contrôle interne.

La RT-PCR doit être réalisée dans des laboratoires équipés en biologie moléculaire en respectant des procédures de contrôle qualité strictes et par des techniciens formés expérimentés afin d'éviter tout problème de contamination. Le laboratoire doit pratiquer ce type de technique en routine.

► Assurance qualité

- Accréditation ISO15189.
- Abonnement à un contrôle de qualité¹².
- Vérification ou validation de méthode.
- Habilitation personnel qualifié.
- Métrologie des thermocycleurs.
- Vérification des PSM.
- Surveillance des températures des chambres froides et des congélateurs.
- Possibilité de dépannage rapide.
- Formation et évaluation des techniciens sur les risques de contamination (protocoles, audit de pratique, matériels sectorisés et dédiés aux secteurs pré-ampli-post).
- Contrôles qualités des différentes étapes : extraction, ampli rt, nested, révélation pr.
- Standardisation des protocoles.
- Pour tout nouveau laboratoire, évaluation par le centre de référence des arboviroses.

¹² Un expert a précisé qu'à l'heure actuelle il n'avait pas connaissance de contrôle de qualité externe.

► Contenu du compte-rendu

- Date du prélèvement.
- Date de début des symptômes.
- Nom de la technique utilisée et des réactifs.
- Résultat (qualitatif et quantitatif).
- Date de réception au laboratoire.
- Date de traitement de l'échantillon.
- Nom de la technique utilisée et réactifs.
- Fournisseur.
- Préciser l'absence d'inhibiteurs de PCR en cas de résultat négatif.
- Nom du biologiste.
- Clinique.
- Seuil de sensibilité.

Les experts interrogés considèrent que la technique est applicable dans les conditions de leur exercice (réactifs, équipement, aménagement, personnel, éloignement du laboratoire, etc.).

Les kits commerciaux disponibles sont :

- *Geno sen's chikungunya virus (rotorgene) rt-pcr genome diagnostics* (marquage CE);
- Bioevolution (l'information sur le marquage CE n'a pas été retrouvée) et Realstar (marquage CE);
- Nasba biomerieux (d'après un expert, ce n'est pas sûr que ce kit soit commercialisé).

Le transfert de la technologie de la RT-PCR du CNR vers les laboratoires hospitaliers et les laboratoires privés permettrait de désengorger les laboratoires hospitaliers et CNR en cas d'épidémie. Les LABM devraient s'engager à pratiquer cette PCR aussi en dehors des épidémies (pour maintenir leur capacité de diagnostic tout au long de l'année).

Le CNR considère que deux situations de transfert de technologie sont envisageables :

- transfert de la technique du CNR aux laboratoires hospitaliers : celle-ci a déjà été expérimentée pour aux moins trois laboratoires hospitaliers. Cela s'est fait avec une grande facilité. Ces laboratoires hospitaliers envoient ensuite tous les cas positifs au CNR pour confirmation ;
- mise en place d'un kit commercial dans un laboratoire privé : cela s'est fait avec l'appui du CNR pour évaluer la performance.

Un expert a précisé qu'il lui semblerait plus raisonnable de fonder les stratégies diagnostiques sur la capacité actuelle des laboratoires français.

Les LABM doivent avoir la compétence et l'expérience de routine de la RT-PCR pour un autre agent infectieux, pour pouvoir mettre en place la RT-PCR chikungunya. Un expert a précisé qu'il existe entre les gros laboratoires privés et les laboratoires hospitaliers, assez de capacité pour réaliser le diagnostic d'une infection par le virus chikungunya.

3.2.9 Remarques

L'apparition d'une épidémie doit entraîner rapidement une information à tous les niveaux et un lien étroit ville/hôpital/ARS avec une information rapide des médecins libéraux de l'évolution de l'épidémie, notamment par la mise en place de médecins sentinelles identique à la grippe dans le monde libéral en lien avec les urgences afin de voir en même temps le niveau d'activité de chacun.

Les experts ont ajouté que d'autres aspects seraient intéressants à aborder :

- les conséquences de l'épidémie de chikungunya à la Réunion sur l'activité de greffe ;
- la difficulté d'interprétation des sérologies ;
- problème des femmes enceintes proches de l'accouchement ;
- intérêt de la PCR dans les liquides biologiques autres que le sang (liquide céphalorachidien).

3.2.10 Enjeux économiques

Certains experts ont mentionné qu'un diagnostic plus rapide pouvait éviter des coûts d'examens complémentaires, bien qu'aucune donnée ne documente ces éléments.

La capacité des laboratoires à effectuer les tests devrait être davantage détaillée.

Certains experts ont regretté l'estimation limitée de la population cible et des données d'activité et de coûts liées à l'infection.

Des experts ont reconnu que l'estimation de la population cible et de l'activité des laboratoires était difficile compte tenu de l'évolution très rapide des zones d'activité du vecteur.

L'estimation des enjeux économiques liés au remboursement est limitée par l'absence des données sous-jacentes.

Conclusion et perspectives

A la demande de la Direction générale de la santé qui souhaitait que ce test soit inscrit à la Nomenclature des actes de biologie médicale, la HAS a évalué la recherche du génome du virus du chikungunya par biologie moléculaire.

En l'absence de données suffisantes et compte-tenu des délais de l'évaluation, une évaluation économique n'a pas pu être réalisée. Les conclusions ne reposent donc pas sur une analyse de l'efficacité du test. Les enjeux économiques du remboursement du test sont partiellement documentés dans le rapport d'évaluation.

Sur la base de l'analyse critique de la littérature et de la position d'un groupe de travail multidisciplinaire, la HAS conclut que la recherche du génome viral du chikungunya par RT-PCR est indiquée chez les patients pour lesquels un diagnostic de chikungunya est suspecté, jusqu'à 7 jours après l'apparition des signes cliniques (associée à la sérologie - recherche d'IgG/IgM - à partir du 5^{ème} jour).

La suspicion de chikungunya se rencontre habituellement dans deux situations cliniques :

- symptomatologie évocatrice chez un patient revenant d'une zone touchée par le chikungunya ;
- symptomatologie évocatrice chez un patient se trouvant dans une des zones d'activité du vecteur pendant la période d'activité du vecteur telles que définies chaque année dans le plan national anti-dissémination.

Lorsque l'épidémie est avérée, en cas de forme classique, les signes cliniques et épidémiologiques peuvent suffire pour poser le diagnostic du chikungunya.

La recherche du génome du virus du chikungunya par biologie moléculaire doit respecter de conditions strictes de réalisation afin d'assurer la qualité de l'examen. Ainsi, la RT-PCR doit être réalisée dans des laboratoires équipés en biologie moléculaire en respectant des procédures de contrôle qualité strictes et par des techniciens formés expérimentés afin d'éviter tout problème de contamination. Le compte-rendu doit préciser notamment la date probable d'apparition des symptômes et la date du prélèvement.

Annexe 1. Méthode générale d'élaboration d'un rapport d'évaluation d'une technologie de santé

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

Analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique

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

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

La position argumentée de professionnels de santé

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

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

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

Annexe 2. 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.

Le nombre total de références obtenues par interrogation des bases de données bibliographiques est de 209.

Le Tableau 10 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données *Medline*.

Tableau 10. Stratégie de recherche dans la base de données *Medline*

Sujet	Termes utilisés	Période
Diagnostic		01/2002 - 07/2012
Etape 1	chikungunya virus infection/de OR chikungunya virus/de OR chikungunya/ti	
ET		
Etape 2	diagnosis/de OR (diagnos* OR detect* OR test*)/ti	
ET		
Etape 3	(health planning guidelines)/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/type de publication OR (recommendation* OR guideline*)/ti OR meta-analysis/type de publication OR (meta-analysis OR meta analysis OR metaanalysis OR systematic* review*)/ti OR review/type de publication OR review of literature/ti	
Diagnostic par RT-PCR		01/2002 - 07/2012
Etape 1 ET Etape 2		
ET		
Etape 4	reverse transcriptase polymerase chain reaction/de OR RT-PCR/ti	
Diagnostic par immunofluorescence		01/2002 - 07/2012
Etape 1		
ET		
Etape 5	fluorescent antibody technique/de OR immunofluorescen*/ti,ab	

Sujet	Termes utilisés	Période
Données épidémiologiques françaises		01/2002 - 07/2012
Etape 1		
ET		
Etape 6	((dengue/epidemiology OR epidemiology)/de OR epidemiol*/ti) AND ((france OR guadeloupe OR martinique OR reunion OR guyana)/de OR (france OR guadeloupe OR martinique OR reunion OR guyana)/ti)	
OU		
Etape 7	(france/epidemiology OR guadeloupe/epidemiology OR martinique/epidemiology OR reunion/epidemiology OR guyana/epidemiology)/de	
Données économiques		01/2002 - 07/2012
Etape 1 et Etape 2		
ET		
Etape 8	(costs and cost analysis OR cost allocation OR cost-benefit analysis OR cost control OR cost savings OR cost of illness OR cost sharing/de OR health care costs/de OR health expenditures/de OR economics, hospital/de OR hospital costs/de OR budgets/de OR insurance, health/de OR insurance, health, reimbursement/de OR health care sector/de OR economics)/de OR (cost OR costs OR burden of disease OR cost effectiveness)/ti,ab	
Et		
Etape 4 OU Etape 5		
Qualité de vie		01/2007 - 07/2012
Etape 1		
ET		
Etape 9	(social-disorder* OR social-impairment* OR social-group* OR social- interaction* OR social-contact* OR loneliness OR quality-of-life OR absenteeism OR productivity OR disability OR disable* OR eq5d OR eq- 5d OR euro-qol OR euroqol OR sf-36 OR sf36 OR hrql OR hrqol OR well-being OR well-being OR qaly)/ti,ab OR qol/ti OR (social environment OR social change OR social behavior disorders OR social behavior OR interpersonal relations OR family relations OR socialization OR social adjustment OR social isolation OR loneliness OR quality of life OR quality-adjusted life years OR activities of daily living OR sickness impact profile OR employment OR absenteeism OR work capacity evaluation OR occupations OR job satisfaction OR disability evaluation OR disabled persons OR social support OR self-help groups OR self care OR health status)/de	
Modèles économiques / RT-PCR		01/2007 - 07/2012
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 4		
ET		
Etape 10	model*/ti OR (markov chains OR models, economic OR models, econometric OR decision trees OR models, theoretical OR models, statistical OR economics, hospital OR economics, pharmaceutical)/de	
Modèles économiques / Immunofluorescence		01/2007 - 07/2012
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 5 Et Etape 10		

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract

Sites consultés

Agence régionale de santé Guadeloupe
Agence régionale de santé Guyane
Agence régionale de santé Languedoc-Roussillon
Agence régionale de santé Martinique
Agence régionale de santé Océan Indien
Agence régionale de santé Paca
Bibliothèque interuniversitaire de santé - BIUS
Bibliothèque médicale Lemanissier
Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF
Centre d'études d'agents pathogènes et biotechnologie pour la santé
Direction de la santé et du développement social de Guadeloupe
Direction de la santé et du développement social de la Martinique
Direction des affaires sanitaires et sociales de la Nouvelle-Calédonie
Etablissement français du sang - EFS
Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision - ETSAD
Expertise collective INSERM
Haut conseil de la santé publique - HCSP
Institut de recherche et documentation en économie de la santé - IRDES
Institut de recherche pour le développement - IRD
Institut de veille sanitaire - INVS
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé - INPES
Institut Pasteur
Institut Pasteur de Guadeloupe
Institut Pasteur de la Guyane
Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie
Médecins sans frontières - MSF
Ministère en charge de la santé
Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques - OPEPS
Société de pathologie exotique
Société de pathologie infectieuse de langue française - SPILF
Société française de médecine générale - SFMG
Société française d'immunologie
Vice-présidence Polynésie Française

Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR

Alberta Medical Association
American College of Physicians - ACP
Armed Forces Research Institute of Medical Sciences
Biblioteca Virtual para la Vigilancia en Salud Publica de Colombia
Blue Cross Blue Shield Association - BCBS
BMJ Clinical Evidence
Bureau of Epidemiology Department of Disease Control, Ministry of Public Health Thailand
California Technology Assessment Forum - CTAF
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
Centers for Disease Control and Prevention - CDC
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
Centre for Clinical Effectiveness - CCE
Centre for Effective Practice
Centre for Reviews and Dissemination Databases
Clinical Knowledge Summaries
Clinical Practice Guidelines Portal
CMA Infobase
Cochrane Library
College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
Conseil supérieur de la santé (Belgique) - CSS
Department of Health
Department of Health (Philippines)
Epidemiology Unit, Ministry of Health (Sri Lanka)
European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC
European Network for Diagnostics of "Imported" Viral Diseases - ENIVD
Euroscan
Guidelines and Protocols Advisory Committee- GPAC
Guidelines International Network - GIN
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Intute Health & Life Sciences - INTUTE
Ministerio de Salud (Costa-Rica)
Ministerio de Salud (Nicaragua)
Ministerio del Poder Popular para la Salud (Venezuela)
Ministry of Health (Brésil)
Ministry of Health (Cambodge)

Ministry of Health Malaysia
National Center of Epidemiological Surveillance and Diseases Control (Mexique)
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Health Services - NHS
National Horizon Scanning Centre - NHSC
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
National Institute of Allergy and Infectious Diseases
National Institute of Infectious Diseases (Japon)
National Institutes of Health
National Vector Borne Disease Control Programme (Inde)
New Zealand Guidelines Group - NZGG
New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA
Pan American Health Organization - PAHO
Philippine Pediatric Society
Public Health Agency of Canada - PHAC
Queensland government
Republic of Mauritius
Pacific Public Health Surveillance Network
Singapore Ministry of Health
Tripdatabase
World Health Organization - WHO

Annexe 3. Extrait de l'avis du HCSP relatif à la stratégie de diagnostic biologique de la dengue du 21 janvier 2011¹³

Extrait de l'avis du HSSP relatif à la stratégie de diagnostic biologique de la dengue du 21 janvier 2011 (50) : « Les modalités du diagnostic biologique sont équivalentes pour les deux maladies et sont dictées par la cinétique de la virémie et des anticorps viraux (...). Le diagnostic biologique fait appel à la détection du virus, de son génome ou dans le cas de la dengue d'antigènes viraux, constituant un diagnostic direct, réservé au stade précoce de la maladie, en pratique la première semaine après le début des symptômes. La détection d'anticorps IgG et IgM, ou diagnostic indirect, est privilégiée à partir du 5^{ème} jour¹⁴. Entre J5 et J7, les tests directs et indirects peuvent contribuer au diagnostic et doivent y être pratiqués de concert (...).

L'isolement viral est une technique réservée au Centre national de référence (CNR).

(...)

L'indication de ces analyses dépend du moment où le prélèvement est réalisé par rapport à la date de début des signes :

- jusqu'à 5 jours après le début des signes (J5) : test direct RT-PCR ;
- entre J5 et J7 : test direct RT-PCR et sérologie ;
- après J7 : sérodiagnostic uniquement (IgG et IgM). Il est impératif de rappeler aux prescripteurs (cliniciens et biologistes) la nécessité de réaliser une 2^{ème} sérologie de confirmation au plus tôt 10 jours après le premier prélèvement.

Circuits des prélèvements pour la confirmation biologique :

- dans les départements en niveau 0 ou en dehors de la période d'activité du vecteur, le cas suspect peut être prélevé dans tout laboratoire de biologie médicale (LBM) ou laboratoire hospitalier pour la sérologie et la RT-PCR. Ces laboratoires s'assurent ensuite de l'acheminement des prélèvements vers différents laboratoires réalisant le diagnostic sérologique et vers le CNR pour la réalisation de la RT-PCR, dans les plus brefs délais (...). Le CNR réalise également en seconde intention la confirmation des cas positifs de ces différents laboratoires ;
- dans les départements en niveau 1, le cas suspect peut être prélevé dans tout laboratoire de biologie médicale (LBM) ou laboratoire hospitalier pour la sérologie et la RT-PCR. Ces laboratoires s'assurent ensuite de l'acheminement des prélèvements au CNR dans les plus brefs délais (...). »

¹³ Les dispositions spécifiques de la dengue ne sont pas citées.

¹⁴ Une sérologie (IgG et IgM) est systématiquement réalisée sur le prélèvement initial afin d'établir un statut immunitaire de référence pour les analyses sérologiques de confirmation (mise en évidence de séroconversion ; titrage d'anticorps...) pratiquées sur un sérum tardif.

Annexe 4. Méthodologie des études de mesure de la qualité de vie

La qualité de vie associée à l'infection par le chikungunya peut être mesurée à partir d'échelles psychométriques, génériques ou spécifiques d'une pathologie, et généralement multidimensionnelles. Les échelles utilisées dans les études analysées (14,24,25) sont présentées ci-dessous¹⁵.

Echelles génériques :

- SF-36 (*36-Item Short Form Health Survey*) : échelle agrégeant la santé physique - limitation dans les activités physiques, sociales et professionnelles, douleur, fatigue, santé perçue- et la santé mentale - détresse psychologique, handicap social et professionnel pour des raisons émotionnelles, santé perçue. Le score varie de 0 (qualité de vie la pire) à 100 (meilleure qualité de vie), le score moyen ajusté sur le sexe et l'âge est de 50, avec une déviation standard de 10 ;
- MOS-SF36 : questionnaire de 36 questions portant sur huit dimensions variant de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie) et une auto-appréciation de l'état général de santé. Les huit dimensions sont regroupées en un indicateur de santé physique (fonctionnement physique, limitation des activités liée à l'état de santé, douleur) et un indicateur de santé mentale (santé mentale, limitations des activités liée aux émotions, fonctionnement social) ;
- SF-12 : échelle à deux domaines (santé physique et santé mentale) et huit dimensions (difficultés du fonctionnement physique dus à des troubles physiques, douleur, santé générale, vitalité, fonctionnement social, difficultés liées à des problèmes émotionnels, santé mentale), le score de chaque domaine variant de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie). Le score moyen est de 50, avec une déviation standard de 10 ;
- GHQ-12 : score de santé psychologique à une dimension variant de 0 (moins bonne santé) à 100 (meilleure santé) ;
- Mesure de comorbidités de Groll : mesure l'impact des comorbidités sur la dimension physique de la qualité de vie, variant de 0 à 7 et permettant de dénombrer le nombre de comorbidités déclarées.

Echelles spécifiques des maladies rhumatismales :

- EMIR-court : score à cinq dimensions, développé pour la polyarthrite rhumatoïde, variant de 0 (meilleure qualité de vie) à 10 (moins bonne qualité de vie).

¹⁵ La traduction des échelles présentée dans ce document n'est pas validée.

Annexe 5. Caractéristiques méthodologiques et résultats des études de qualité de vie associée au chikungunya

Tableau 11. Caractéristiques et résultats des études de qualité de vie du chikungunya

Publication	Objectif et méthode	Résultats	Commentaires
IVS, 2012 (14)	<p>La qualité de vie a été mesurée auprès d'une population de voyageurs dont l'infection a été acquise au cours d'un séjour hors de métropole, à travers 4 questionnaires : SF-36, GHQ-12, EMIR-Court et mesure de comorbidités de Groll, administrés parallèlement à un questionnaire administratif général et à un questionnaire décrivant les symptômes cliniques de la maladie. Les questionnaires de qualité de vie prévoient une question sur l'évolution de la qualité de vie au moment de l'enquête par rapport à la phase aiguë de l'épisode. Les résultats du SF-36 ont été comparés aux scores moyens en population générale et l'ensemble des scores ont été comparés entre les individus se déclarant malades et ceux se déclarant non malades.</p>	<p>Parmi les 714 patients identifiés, 548 ont été contactés et 391 auto-questionnaires complétés ont été retournés et analysés.</p> <p>Le questionnaire a été rempli en moyenne 22,9 mois après l'infection. Parmi les répondants, 45 % ont déclarés être guéris, 29 % non guéris et 26 % ne pas savoir.</p> <p>La comparaison des scores du SF-36 à la population générale montre que la qualité de vie est significativement dégradée dans la quasi-totalité des dimensions pour l'ensemble des individus de l'étude ; elle est non statistiquement différente dans la quasi-totalité des dimensions entre la population générale et les individus ne se déclarant pas malades et significativement dégradée dans l'ensemble des dimensions pour les individus se déclarant non guéris ou ne sachant pas s'ils sont guéris. L'écart varie d'environ 9 points à environ 37 points pour un score variant lui-même de 0 à 100. Les douleurs physiques, les limitations dues à l'état mental et les limitations dues à l'état physique sont les dimensions les plus dégradées. A l'inverse, la santé mentale et la santé générale sont les dimensions les moins dégradées par rapport à la population générale¹⁶. Lorsque la qualité de vie est comparée à celle des individus au début de l'infection, 70,4 % des individus se déclarant guéris (n = 176) déclarent qu'elle est inchangée ou qu'elle s'est améliorée ; 63,3 % des individus se déclarant non guéris (ou ne sachant pas, n = 215) déclarent qu'elle s'est détériorée (dont 23,3 % qu'elle s'est beaucoup détériorée).</p> <p>La détérioration de la qualité de vie est corrélée à la présence de comorbidités, notamment articulaires (polyarthrite rhumatoïde, arthrose), à la durée de la maladie et à la durée de l'infection initiale à chikungunya.</p>	<p>Les principales limites de l'étude tiennent au caractère déclaratif de l'état de santé et à l'absence de contrôle des comorbidités avant l'infection.</p>

¹⁶ Ces deux dernières dimensions sont également les dimensions pour lesquelles les scores dans la population générale sont les plus faibles.

Publication	Objectif et méthode	Résultats	Commentaires
Soumahoro <i>et al.</i> , 2009 (24)	<p>Il s'agit d'une étude rétrospective comparative menée sur des individus infectés en 2005-2006 sur l'île de la Réunion, parmi les patients de l'étude SEROCHIK d'évaluation de la prévalence de l'infection au cours de l'épidémie. Les patients infectés ont été appariés à des patients de la même cohorte non infectés selon l'âge, le sexe et le lieu de résidence.</p> <p>Les individus ont été interrogés par téléphone de mars à juin 2007 afin de recueillir les symptômes des individus le jour de l'entretien, les antécédents de l'infection, la consommation de soins dans les 12 derniers mois (consommation d'analgésiques, consultations médicales, hospitalisations) et la qualité de vie (questionnaire SF-12).</p>	<p>L'étude a finalement porté sur 398 individus appariés (199 individus infectés et 199 non infectés) et a été menée après un délai moyen de 17 mois suivant l'épisode aigu de l'infection. Parmi les individus atteints, 56 % se déclaraient guéris.</p> <p>La prévalence de symptômes cliniques était significativement plus importante dans le groupe avec infection pour une majorité de symptômes (arthralgie, myalgie, fatigue, dépression et chute de cheveux) et non différente pour une minorité de symptômes (troubles dermatologiques, troubles du sommeil, troubles digestifs). La consommation de soins n'était pas significativement différente entre les groupes.</p> <p>La qualité de vie a été mesurée chez les individus de plus de 15 ans (n = 324). La dimension physique de la qualité de vie était significativement plus dégradée dans le groupe avec infection (score moyen 46,4, DS 10,8) par rapport au groupe sans infection (score moyen 49,1, DS 9,3), contrairement à la dimension mentale (respectivement 45,5 DS 11,1 et 45,6, DS 6,1).</p>	<p>La méthodologie de l'étude ne permet pas d'attribuer de façon certaine la dégradation de la qualité de vie dans le groupe avec infection à l'infection elle-même, en particulier compte-tenu de la prévalence relativement forte en population générale de l'arthralgie. De plus, l'ensemble des informations sont déclaratives, ce qui ne permet pas d'estimer de façon certaine la nature des symptômes.</p>

Publication	Objectif et méthode	Résultats	Commentaires
Marimoutou <i>et al.</i> , 2012 (25)	L'ensemble des gendarmes en poste à la Réunion lors de l'épidémie de 2006, et inclus à cette date-là dans une étude prospective d'évaluation de la prévalence et de la morbidité de l'infection, ont été recontactés en 2008 afin de participer à une seconde étude d'évaluation de la morbidité et de la qualité de vie à distance de l'infection. Outre les questions sociodémographiques générales, le questionnaire comportait une évaluation des symptômes cliniques en particulier rhumatologiques, de la consommation de soins et de la qualité de vie avant l'infection, en juin 2006 (première enquête) et au moment de remplir le questionnaire. Le questionnaire MOS-SF36 était ajouté au questionnaire général. Les données étaient analysées pour trois groupes : individus « infectés guéris », « infectés non guéris » et « non infectés ».	Le questionnaire a été rempli par 404 gendarmes soit 65,6 % de l'effectif initial, dont 37 infectés non guéris, 48 infectés guéris et 297 non infectés. Les symptômes, en particulier rhumatologiques, la consommation de soins (nombre de consultations) et les arrêts de travail étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe « infectés non guéris » que dans les deux autres groupes et dans le groupe « infectés guéris » par rapport au groupe « non infectés ». En 2008, la qualité de vie était significativement dégradée dans toutes les dimensions dans les groupes « infectés non guéris » par rapport aux groupes « non infectés » et « infectés guéris ». La qualité de vie dans le groupe « infecté guéris » par rapport au groupe « non infectés » était significativement dégradée pour toutes les dimensions sauf le fonctionnement physique et la santé générale pour lesquelles la différence n'était pas significative.	Le statut infecté ou non infecté repose sur la déclaration des individus et a été comparé aux sérologies pratiquées en 2006. La concordance est très forte pour les individus non infectés (99 % des patients déclarés non infectés avaient une sérologie négative en 2006) mais inférieure pour les patients infectés (73 % des patients déclarés infectés avaient une sérologie positive en 2006). Cet écart, qui peut être expliqué par une infection plus tardive ou une infection à un autre virus, est susceptible de biaiser légèrement les résultats.

Annexe 6. Niveaux de risque du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue

Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, 2012 (33) :

- Niveau *albopictus* 0 :
 - 0a, absence d'*Aedes albopictus*,
 - 0b, présence contrôlée (observation d'introduction suivie de traitement puis d'une élimination ou d'une non-prolifération du moustique).
- Niveau *albopictus* 1 :
 - *Aedes albopictus* implanté et actif.
- Niveau *albopictus* 2 :
 - *Aedes albopictus* implanté et actif et présence d'un cas humain autochtone confirmé de transmission vectorielle de chikungunya ou de dengue.
- Niveau *albopictus* 3 :
 - *Aedes albopictus* implanté et actif et présence d'un foyer de cas humains autochtones (définition de foyer : au moins deux cas groupés dans le temps et l'espace).
- Niveau *albopictus* 4 :
 - *Aedes albopictus* implanté et actif et présence de plusieurs foyers de cas humains autochtones (foyers distincts sans lien épidémiologique ni géographique entre eux).
- Niveau *albopictus* 5 :
 - *Aedes albopictus* implanté et actif et épidémie,
 - 5 a, répartition diffuse de cas humains autochtones au-delà des foyers déjà individualisés,
 - 5 b, épidémie sur une zone élargie avec un taux d'attaque élevé qui dépasse les capacités de surveillance épidémiologique et entomologique mises en place pour les niveaux antérieurs et nécessite une adaptation des modalités de surveillance et d'action.

Annexe 7. Liste des laboratoires réalisant le test RT-PCR pour la dengue, d'après le Haut conseil de la santé publique

Le HCSP, dans le cadre d'un avis relatif à la stratégie de diagnostic biologique de la dengue rendu le 21 janvier 2012, a listé les laboratoires réalisant le test RT-PCR pour la dengue en routine ou ceux pour lesquels le test est en développement (50). Cette liste a été complétée par les membres du groupe de travail.

Les laboratoires réalisant le test en routine sont :

- en métropole :
 - le Centre national de référence de l'Institut Pasteur à Paris,
 - le Centre national de référence de l'Institut de recherche biomédicale des armées à Marseille,
 - le CHU de la Timone à Marseille,
 - le CHU de Bordeaux,
 - le laboratoire Biomnis (Lyon),
 - l'hôpital d'instruction des armées Begin à Paris,
 - le laboratoire de virologie de l'hôpital de la Croix Rousse à Lyon, depuis le printemps 2012,
 - le laboratoire de virologie de l'hôpital de Nîmes, depuis le printemps 2012.
- aux Antilles - Guyane :
 - l'Institut Pasteur de Guyane,
 - le CHU de Fort-de-France en Martinique,
 - le CHU de Pointe-à-Pitre en Guadeloupe.
- dans l'Océan Indien :
 - le CHR Félix Guyon à Saint-Denis, La Réunion,
 - le groupe hospitalier sud Réunion à Saint-Pierre, La Réunion.
- dans la région Pacifique sud :
 - l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie,
 - L'Institut Malardé à Tahiti.

Les laboratoires dont le test RT-PCR est en développement sont :

- en métropole :
 - le laboratoire Cerba (Cergy-Pontoise),
 - le CHU de Montpellier.
- dans la région Pacifique sud :
 - le centre hospitalier de Polynésie française.
- dans l'Océan Indien :
 - le laboratoire du Centre Hospitalier de Mayotte.

Annexe 8. Questionnaire envoyé au groupe de travail à distance

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DU CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR



QUESTIONNAIRE SUR L'ÉVALUATION DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DIRECT PRECOCE DU CHIKUNGUNYA

A renvoyer au plus tard le 19 Août 2012 :

Par mail a.pacull@has-sante.fr et has.seap.secretariat@has-sante.fr

NOM _____

PRENOM _____

SPECIALITE _____

Votre participation à ce groupe de travail implique la publication de votre nom comme membre du GT ayant apporté des éléments repris dans un compte-rendu validé par les membres de GT.

En répondant aux questions suivantes, nous vous serions reconnaissants de bien vouloir vous positionner sur :

- la lisibilité et le contenu scientifique du rapport d'évaluation ;
- l'intérêt de la réalisation de la RT-PCR dans le diagnostic précoce du chikungunya.

Nous vous demandons de bien vouloir argumenter vos réponses.

Le questionnaire est à remplir sous format Word. Pour cocher les cases, il vous suffit de double cliquer dessus et de cocher pour l'item « valeur par défaut » : « case activée ».

En complément du questionnaire rempli, vous êtes également libre d'annoter le pré-rapport en suivi de modification directement dans le document Word.

Nous vous remercions de votre collaboration.

Le contexte de cette évaluation est le diagnostic biologique du chikungunya à réaliser en situation « réelle » en France (métropolitaine ou outre-mer) de prise en charge médicale d'un patient suspecté de chikungunya (il ne s'agit donc pas de techniques à réaliser dans le cadre de recherches, ni en situation idéale). De plus, les données de la littérature concernant les performances diagnostiques de la RT-PCR dans le diagnostic du chikungunya ne sont pas très abondantes. C'est pour cette raison que votre avis d'experts de terrain est très important.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DU CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

Il peut arriver que vous ne puissiez pas répondre à l'intégralité des questions. En effet, le groupe de travail contient des experts avec des compétences variées : des médecins cliniciens, des médecins de santé publique, des biologistes, un économiste. Certaines questions sont donc plus à destination des cliniciens, d'autres plus à destination des biologistes. Lorsque vous remplirez le questionnaire, n'hésitez pas à nous contacter si vous avez des interrogations.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DU CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

LISIBILITE ET CONTENU SCIENTIFIQUE DU RAPPORT D'EVALUATION

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

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

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

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

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

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

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DU CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

CONTEXTE

1 CONTEXTE

Le contexte du rapport d'évaluation est une synthèse concise des différents éléments rentrant en compte pour le sujet afin de permettre au lecteur d'y trouver les éléments nécessaires pour la compréhension du sujet de l'évaluation.

Avez-vous des commentaires sur la description du contexte du rapport d'évaluation ?

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

Existe-il des incohérences, des aspects oubliés ou insuffisamment traités dans ce rapport ? Si oui, précisez.

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

Estimez-vous que l'analyse présentée dans le rapport reflète les données de la littérature existantes? Si non, précisez quels sont les articles manquants.

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

Que nous conseillez-vous pour améliorer cette partie du rapport ?

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

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DU CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES DIFFERENTS TESTS BIOLOGIQUES

1 TEST RT-PCR : PERFORMANCES ANALYTIQUES ET DIAGNOSTIQUES (SE, SP)

Les deux recommandations et les deux textes officiels préconisent l'utilisation de la RT-PCR dans le diagnostic précoce du chikungunya.

Peu d'études originales ont été identifiées et analysées.

La sensibilité analytique (de 40 à 4000 copies/mL) et la spécificité analytique (pas de détection avec des patients sains ou des patients atteints d'autres pathologies) semblent correctes et correspondre aux sensibilités et spécificités analytiques retrouvées pour la RT-PCR dans d'autres pathologies infectieuses.

La sensibilité diagnostique a été évaluée à 100% dans deux études avec des limites méthodologiques et sur un faible nombre de patients. Ces données indiquent également une diminution de cette sensibilité une fois la période de virémie passée (après J5). La spécificité est très peu renseignée dans ces quelques études. Elle a été décrite comme égale à 100% dans autres deux études ayant également des limites méthodologiques {Laurent 2007 40}{Carletti 2007 38}

Il n'a pas été identifié d'étude démontrant une comparaison clinique des différentes méthodes de RT-PCR conventionnelle par rapport aux Rt-PCR en temps réel. La RT-PCR multiplexe a montré des performances comparables aux RT-PCR simples séparées.

1.1 Avez-vous des commentaires sur les conclusions de l'analyse de la littérature concernant la sensibilité analytique (seuil de détection) du test RT-PCR pour le diagnostic direct précoce du chikungunya ?

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

D'après-vous, les valeurs énoncées correspondent-elles à une bonne sensibilité analytique ? Argumentez votre réponse

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

Etes-vous d'accord avec les valeurs énoncées de sensibilité analytique : 40 à 4000 copies/mL ? Argumentez votre réponse

.....

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

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

D'après votre expérience, quelles sont les valeurs de sensibilité analytique en pratique? Argumentez votre réponse

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

D'après votre expérience, quel serait le seuil limite à préconiser ? Argumentez votre réponse

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

Avez-vous des commentaires sur les conclusions de l'analyse de la littérature concernant la spécificité analytique (idem j'expliquerais un peu : spécificité par rapport avec d'autres virus) du test RT-PCR pour le diagnostic direct précoce du chikungunya ?

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

Avez-vous des commentaires sur les conclusions de l'analyse de la littérature concernant la sensibilité diagnostique du test RT-PCR pour le diagnostic direct précoce du chikungunya ?

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

La spécificité diagnostique de la RT-PCR pour le diagnostic direct précoce du chikungunya a été peu retrouvée et peu décrite dans les études identifiées avec des limites méthodologiques. Connaissez-vous des études susceptibles de la renseigner ? Avez-vous des commentaires ?

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

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

Existe-il des incohérences, des aspects oubliés ou insuffisamment traités dans ce rapport ? Si oui, précisez.

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

Estimez-vous que l'analyse présentée dans le rapport reflète les données de la littérature existantes? Si non, précisez quels sont les articles manquants.

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

Que nous conseillez-vous pour améliorer cette partie du rapport ?

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

1.2 Etant donné le peu de littérature identifiée attestant des performances diagnostiques de la RT-PCR dans le diagnostic du chikungunya, estimez que la PCR est une technique à réaliser pour les patients dans ce diagnostic ? Si oui, sur quelle base fondez-vous votre opinion ?

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

1.3 D'après votre expérience, sur quels arguments la HAS pourrait estimer la technique validée compte tenu de la faiblesse de la littérature ?

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

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

1.4 Etes-vous d'accord avec les affirmations suivantes ? :

« Le test RT-PCR présente une sensibilité et une spécificité analytiques suffisantes pour être utilisé en pratique clinique courante dans le diagnostic du chikungunya ». Argumentez votre réponse.

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total							Accord total	

.....

.....

.....

« Le test RT-PCR présente une sensibilité diagnostique suffisante pour être utilisé en pratique clinique courante dans le diagnostic du chikungunya ». Argumentez votre réponse.

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total							Accord total	

.....

.....

.....

« Le test RT-PCR présente une spécificité diagnostique suffisante pour être utilisé en pratique clinique courante dans le diagnostic du chikungunya ». Argumentez votre réponse.

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total							Accord total	

.....

.....

.....

« Le test RT-PCR présente des performances (sensibilité et une spécificité) diagnostiques suffisantes pour être utilisé en pratique clinique courante dans le diagnostic du chikungunya ». Argumentez votre réponse.

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total							Accord total	

.....

.....

.....

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

1.5 Afin de déterminer l'indication du test RT-PCR dans le diagnostic direct précoce du chikungunya, la période de virémie étant décrite comme durant entre 5 et 7 jours, êtes-vous d'accord avec les affirmations suivantes ? :

« Le test RT-PCR est un test indiqué chez des patients suspectés de chikungunya et qui présentent de la fièvre depuis moins de 5 jours ». Argumentez votre réponse.

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total				Accord total				

.....

.....

.....

« Le test RT-PCR est un test indiqué chez des patients suspectés de chikungunya et qui présentent de la fièvre depuis moins de 7 jours ». Argumentez votre réponse.

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total				Accord total				

.....

.....

.....

« Le test RT-PCR est un test indiqué chez des patients suspectés de chikungunya et qui présentent de la fièvre depuis moins de 5 jours ; et entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour associé à un test sérologique pour les patients ayant de la fièvre se présentant ». Argumentez votre réponse.

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total				Accord total				

.....

.....

.....

1.6 D'après votre expérience, définir précisément la virémie comme allant de J0 et J5 et distinguer J5 de J7 ne sont-elles pas des notions théoriques pour une pratique clinique ?

.....

.....

.....

.....

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

1.7 D'après votre expérience, en pratique, les patients arrivent-ils à dater précisément le jour d'apparition de la fièvre (J0)

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

1.8 La virémie ne peut-elle pas être variable d'un individu à l'autre et s'étendre au delà de J5 ?

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

1.9 Avez-vous d'autres remarques au sujet des performances analytiques et diagnostiques du test RT-PCR dans le diagnostic du chikungunya ?

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

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

2 COMPARAISON DES DIFFERENTES METHODES DE RT-PCR

Il n'a pas été identifié d'étude démontrant une comparaison clinique des différentes méthodes de RT-PCR. La RT-PCR multiplexe a montré des performances comparables aux RT-PCR simples séparées.

2.1 Les performances diagnostiques comparées des différentes méthodes de RT-PCR conventionnelles par rapport aux méthode de PCR en temps réel) pour le diagnostic direct précoce du chikungunya n'ont pas été retrouvées dans les études identifiées. Connaissez-vous des études susceptibles de les renseigner? Avez-vous des commentaires ?

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

2.2 Avez-vous des commentaires sur les conclusions de l'analyse de littérature concernant les comparaisons entre les RT-PCR multiplexes et les RT-PCR séparées ?

Existe-il des incohérences, des aspects oubliés ou insuffisamment traités dans ce rapport ? Si oui, précisez.

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

Estimez-vous que l'analyse présentée dans le rapport reflète les données de la littérature existantes ? Si non, précisez quels sont les articles manquants.

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

Que nous conseillez-vous pour améliorer cette partie du rapport?

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

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

2.3 D'après votre expérience, une des méthodes de RT-PCR est-elle plus efficace en termes de sensibilité et spécificité diagnostiques dans le diagnostic précoce du chikungunya ?

Si oui, précisez laquelle et pourquoi.

.....
.....

2.4 D'après votre expérience, y-a-t-il une méthode *in fine* à privilégier pour une pratique quotidienne en termes d'efficacité, de facilité d'utilisation, de risque de contamination, de rapidité, ... ?

Argumentez votre réponse

.....
.....

2.5 Quelles préconisations techniques les biologistes pourraient-ils faire pour que la réalisation de la PCR se déroule correctement ?

Argumentez votre réponse

.....
.....

2.6 Estimez-vous que toutes les méthodes de RT-PCR sont applicable dans les conditions de votre exercice (réactifs, équipement, aménagement, personnel, éloignement du laboratoire, etc.)? Argumentez votre réponse.

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

2.7 Estimez-vous que toutes les méthodes de RT-PCR multiplexe dengue et chikungunya sont suffisamment efficaces (sensibilité et spécificité), et validées ? Argumentez votre réponse.

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

2.8 Estimez-vous que les méthodes de RT-PCR multiplexe dengue et chikungunya ont un intérêt dans les conditions de votre exercice ? Argumentez votre réponse.

.....
.....

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

.....
.....

2.9 Avez-vous d'autres remarques au sujet des différentes méthodes de RT-PCR ?

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

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

IMPACT SUR LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE, THERAPEUTIQUE ET SANITAIRE

3 STRATEGIE DIAGNOSTIQUE : ALGORITHME DIAGNOSTIQUE

D'après les recommandations et les textes officiels de références analysés, la stratégie diagnostique dépend du moment où le prélèvement est réalisé par rapport à la date de début des signes :

- Jusqu'à 5 jours après le début des signes (J5) : test direct RT-PCR
- Entre J5 et J7 : Test direct RT-PCR et sérologie
- Après J7 : sérodiagnostic uniquement (IgG et IgM).

Lors d'une épidémie, les signes cliniques et épidémiologiques peuvent suffire au diagnostic clinique des formes classiques du chikungunya. Mais tous les cas atypiques ou sévères doivent être testés.

De fait, seuls certains échantillons de cas classiques (simples, non atypiques, non compliqués, sans comorbidité) peuvent être testés en fonction des capacités des centres testeurs pour confirmer l'épidémie. Une fois la confirmation établie, seule la confirmation des cas atypiques ou sévères est nécessaire.

3.1 Avez-vous des commentaires sur les conclusions de l'analyse de la littérature concernant la stratégie diagnostique du chikungunya ?

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

Existe-il des incohérences, des aspects oubliés ou insuffisamment traités dans ce rapport? Si oui précisez.

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

Estimez-vous que l'analyse présentée dans le rapport reflète les données de la littérature existantes? Si non, précisez quels sont les articles manquants.

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

Que nous conseillez-vous pour améliorer cette partie du rapport pour cette partie?

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

.....

3.2 Êtes-vous d'accord avec les affirmations suivantes ? :

« Le test de RT-PCR est le test de première intention dans le diagnostic direct précoce du chikungunya ». Argumentez votre réponse.

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total				Accord total				

.....

« L'isolement viral est réservé à des situations bien particulières dans le diagnostic précoce du chikungunya (réservé au CNR, à des fins de recherche ...).

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total				Accord total				

.....

4 STRATEGIE DIAGNOSTIQUE EN FONCTION DES SITUATIONS EPIDEMIOLOGIQUES

4.1 Avez-vous des commentaires sur les conclusions de l'analyse de la littérature concernant la stratégie diagnostique en fonction des différentes situations épidémiologiques ? Argumentez-votre réponse

4.2 D'après votre expérience, lors d'une épidémie avérée ou dans une zone endémique, seuls les critères cliniques et épidémiologiques suffisent-il pas au diagnostic (diagnostic probable) d'une forme simple ou la confirmation par méthode biologique est absolument nécessaire ? Argumentez-votre réponse

.....

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

.....

4.3 D'après votre expérience, lors d'une épidémie avérée, la décision de ne tester biologiquement que les cas classiques (simples, non atypiques, non compliqués, sans comorbidité) est basée sur des arguments médicaux ou sur des arguments de capacités des centres testeurs ?

.....

.....

.....

.....

4.4 D'après vous, indépendamment des conditions de saturation des laboratoires pouvant réaliser des RT-PCR, devrait-on réaliser une RT-PCR pour tous les cas ou seulement pour les formes sévères lors d'une épidémie ? Argumentez-votre réponse

.....

.....

.....

.....

4.5 D'après vous, s'il est nécessaire de réaliser des RT-PCR et que les laboratoires capables de la réaliser sont saturés, faudrait-il mieux recommander la réalisation d'un autre test (sérologie) ou recommander le transfert de technologie vers les LABM de ville ? Argumentez-votre réponse

.....

.....

.....

.....

4.6 S'il n'est pas nécessaire de faire un test biologique en cas de prévalence forte, la population cible sera-t-elle limitée au premiers cas lors d'une épidémie et au cas graves ? Argumentez-votre réponse

4.7 Dans ce cas, le transfert de la réalisation des RT-PCR vers les LABM pour ne pas saturer les laboratoires réalisant la PCR (CNR, centres hospitalier), est-elle nécessaire ? Argumentez-votre réponse

.....

.....

.....

.....

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

4.8 Êtes-vous d'accord avec les affirmations suivantes ? :

« Si la faisabilité n'est pas prise en compte, le test de RT-PCR doit être réalisé pour des raisons médicales quelque soit la situation épidémiologique et même lorsque la prévalence est forte lors d'une épidémie ». Argumentez votre réponse.

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total				Accord total				

.....

.....

.....

« Le test de RT-PCR ne doit être réalisé que soit lors contextes *non épidémiques et/ou pour confirmer une épidémie, soit pour les cas graves* ». Argumentez votre réponse.

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total				Accord total				

.....

.....

.....

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

5 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET SANITAIRE

Le traitement, qui est symptomatique, peut être mis en place sans attendre la confirmation du diagnostic avec hospitalisation en cas de forme compliquée, sévère ou atypique (World Health Organization 2008 131). Un diagnostic fiable et efficient du chikungunya est important tout d'abord pour les soins cliniques : adaptation du traitement et suivi des patients, ainsi que pour le diagnostic différentiel avec d'autres maladies infectieuses. La confirmation biologique permet d'arrêter les investigations diagnostiques et de poursuivre le traitement.

5.1 Avez-vous des commentaires sur les conclusions de l'analyse de la littérature concernant la place du test RT-PCR dans la stratégie thérapeutique et sanitaire ?

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

Existe-il des incohérences, des aspects oubliés ou insuffisamment traités ? Si oui précisez.

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

Estimez-vous que l'analyse présentée dans le rapport reflète les données de la littérature existantes? Si non, précisez quels sont les articles manquants.

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

Que nous conseillez-vous pour améliorer cette partie du rapport ?

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

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

5.2 Êtes-vous d'accord avec l'affirmation suivante ?

« Le test de RT-PCR permet un diagnostic précoce du chikungunya et ainsi en cas de résultat positif un arrêt des recherches diagnostiques d'autres étiologies des symptômes »

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total				Accord total				

.....

.....

.....

« Le test de RT-PCR permet un diagnostic précoce du chikungunya et ainsi en cas de résultat positif une meilleure prise en charge thérapeutique : traitement et surveillance des patients »

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total				Accord total				

.....

.....

.....

« Le test de RT-PCR permet un diagnostic précoce du chikungunya et ainsi en cas de résultat positif la mise en place de mesures sanitaires adaptées. »

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total				Accord total				

.....

.....

.....

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

6 EPIDEMIOLOGIE ET POPULATION CIBLE

6.1 Avez-vous des commentaires sur l'analyse de la littérature concernant la population cible susceptible de bénéficier d'un test RT-PCR dans le diagnostic précoce du chikungunya ?

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

Existe-il des incohérences, des aspects oubliés ou insuffisamment traités ? Si oui précisez.

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

Estimez-vous que l'analyse présentée dans le rapport reflète les données de la littérature existantes ? Si non, précisez quels sont les articles manquants.

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

Que nous conseillez-vous pour améliorer cette partie du rapport ?

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

6.2 D'après-vous, la population cible peut-elle être évaluée à combien de patients (nombre de patients par an pouvant être susceptibles de bénéficier d'une RT-PCR pour le diagnostic précoce du chikungunya) ?

.....
.....

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

7 CONDITIONS DE REALISATION

Concernant les impératifs pré-analytiques, les échantillons de sérum doivent être prélevés pendant la phase de virémie.

Le transport doit être réalisé à des températures adaptées dans un réfrigérateur et la conservation doit être réalisée entre 4 et 8 degrés pendant au plus 24 heures. Après 24 heures, les échantillons doivent être conservés congelés à -70 degrés ou grâce à du nitrogène liquide (la conservation même pour de courtes période à -20 degrés n'est pas recommandée).

Il peut être intéressant d'utiliser un ARN contrôle co-amplifié comme contrôle interne.

La RT-PCR doit être réalisée dans des laboratoires équipés en biologie moléculaire en respectant des procédures de contrôle qualité strictes par des techniciens formés expérimentés afin d'éviter tout problème de contamination.

En cas d'activité importante des CNR, il faudrait envisager de faire pratiquer ces tests au niveau des laboratoires de biologie des hôpitaux (CHU, CHR) en anticipant un transfert de technologie laboratoires de biologie médicale privés agréés.

7.1 Avez-vous des commentaires sur les conclusions de l'analyse de la littérature concernant les conditions de réalisation d'un test RT-PCR dans le diagnostic précoce du chikungunya ?

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

Existe-il des incohérences, des aspects oubliés ou insuffisamment traités ? Si oui précisez.

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

Estimez-vous que l'analyse présentée dans le rapport reflète les données de la littérature existantes? Si non, précisez quels sont les articles manquants.

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

Que nous conseillez-vous pour améliorer cette partie du rapport ?

.....
.....

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

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

7.2 Quelles sont conditions de réalisation des étapes pré-analytiques indispensables à la bonne réalisation des tests PCR (prélèvement, transport, stockage, informations cliniques nécessaires) ?

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

7.3 Quelles sont conditions des étapes analytiques indispensables à la bonne réalisation des tests PCR (équipement du laboratoire, matériel organisation particulière, temps de réalisation, qualification du personnel, assurance qualité) ?

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

7.4 Quelles sont conditions d'assurance qualité indispensables à la bonne réalisation des tests PCR ?

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

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

7.5 Concernant les étapes post-analytiques, quels paramètres doivent être précisés dans le compte-rendu destiné au clinicien (date du prélèvement, nom de la technique et du réactif, résultats qualitatifs ou quantitatifs, sérotype) ?

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

7.6 Estimez-vous que le test RT-PCR est applicable dans les conditions de votre exercice (réactifs, équipement, aménagement, personnel, éloignement du laboratoire, etc.) ? Argumentez votre réponse.

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

Utilisez-vous le test RT-PCR dans votre pratique?

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

7.7 D'après votre expérience, existe-t-il des kits commerciaux de RT-PCR dans le diagnostic du chikungunya ?

Si oui, pourriez-vous préciser lesquels et avec quels automates ces kits fonctionnent ?

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

7.8 D'après votre expérience, le transfert de la technologie de la RT-PCR du CNR vers les laboratoires hospitaliers et les laboratoires privés vous semble-t-elle nécessaire ? Argumentez votre réponse

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

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

7.9 D'après votre vous, quelle est la capacité actuelle à réaliser des RT-PCR pour le diagnostic du chikungunya des laboratoires de biologie médicale de ville (LABM) ? Argumentez-votre réponse

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

7.10 D'après vous, les LABM pourraient-ils s'équiper sans difficulté pour réaliser des RT-PCR pour le diagnostic du chikungunya ? Argumentez-votre réponse

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

Avez-vous d'autres remarques au sujet du test RT-PCR ?

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

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

8 ENJEUX ECONOMIQUES : IMPACT ATTENDU

8.1 Avez-vous des commentaires sur les conclusions de l'analyse de la littérature concernant l'impact attendu au niveau des enjeux économiques ?

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

Existe-il des incohérences, des aspects oubliés ou insuffisamment traités ? Si oui précisez.

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

Estimez-vous que l'analyse présentée dans le rapport reflète les données de la littérature existantes? Si non, précisez quels sont les articles manquants ou redondants.

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

Que nous conseillez-vous pour améliorer la lisibilité du rapport pour cette partie?

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

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE PRECOCE DE LA CHIKUNGUNYA PAR RT-PCR

8 ENJEUX ECONOMIQUES : IMPACT ATTENDU

8.1 Avez-vous des commentaires sur les conclusions de l'analyse de la littérature concernant l'impact attendu au niveau des enjeux économiques ?

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

Existe-il des incohérences, des aspects oubliés ou insuffisamment traités ? Si oui précisez.

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

Estimez-vous que l'analyse présentée dans le rapport reflète les données de la littérature existantes ? Si non, précisez quels sont les articles manquants ou redondants.

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

Que nous conseillez-vous pour améliorer la lisibilité du rapport pour cette partie ?

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

Annexe 9. Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Prise en charge par l'Assurance maladie.....	13
Tableau 2. Présentation des études relatives à la performance diagnostique de la RT-PCR.....	19
Tableau 3. Méthodes des études comparants plusieurs protocoles de RT-PCR.....	19
Tableau 4. Composition du groupe de travail.....	21
Tableau 5. Etudes originales relatives aux performances analytiques de la RT-PCR dans le diagnostic du chikungunya.....	24
Tableau 6. Performances cliniques de la RT-PCR.....	25
Tableau 7. comparaison des méthodes de RT-PCR.....	26
Tableau 8. Stratégie diagnostique en fonction des situations épidémiologiques selon la PAHO.....	28
Tableau 9. Volumes d'activité constatés, d'après les rapports d'activité du Centre national de référence pour les arbovirus.....	33
Tableau 10. Stratégie de recherche dans la base de données <i>Medline</i>	49
Tableau 11. Caractéristiques et résultats des études de qualité de vie du chikungunya.....	56
Figure 1. Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par le virus du chikungunya (15).....	8

Annexe 10. Glossaire

Sensibilité. La sensibilité (Se) mesure la capacité d'un test à bien identifier les malades. Elle correspond à la probabilité d'avoir un test positif chez un malade. Elle est exprimée par la proportion de VP (vrais positifs) chez les malades, soit : $Se = VP/(VP + FN)$, avec FN : faux négatifs.

Spécificité. La spécificité (Sp) mesure la capacité d'un test à bien classer les patients indemnes de la maladie. Elle correspond à la probabilité d'avoir un test négatif chez un sujet sain. Elle est exprimée par la proportion de VN (vrais négatifs) chez les sujets sains, soit : $Sp = VN/(VN + FP)$, avec FP : faux positifs.

Valeur prédictive positive. La valeur prédictive positive (VPP) correspond à la probabilité d'être malade quand le test est positif. C'est la proportion de personnes réellement malades parmi celles qui ont un test positif, soit : $VPP = VP/(VP + FP) = Se \times p / [(Se \times p) + (1 - Sp) \times (1 - p)]$ avec p : prévalence de la maladie dans la population.

Valeur prédictive négative. La valeur prédictive négative (VPN) correspond à la probabilité d'être indemne de la maladie quand un test est négatif. C'est la proportion de personnes réellement saines parmi celles qui ont un test négatif, soit : $VPN = VN/(VN + FN) = Sp \times (1 - p) / [Sp \times (1 - p) + (1 - Se) \times p]$.

Références

1. Desprès P. Sur le risque de propagation de la Dengue et du Chikungunya en Europe du Sud. *Feuille de Biologie* 2012;LIII(304):39-51.
2. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. Guidelines on clinical management of chikungunya fever. Geneva: WHO; 2008.
3. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. Guidelines for prevention and control of chikungunya fever. Geneva: WHO; 2009.
4. Institut de veille sanitaire. Chikungunya point sur les connaissances et la conduite à tenir 2006. <http://www.smivs.com/imagesupload/chikungunya_invs.pdf> [consulté en 01/2012].
5. Dupuis-Maguraga L, Brun S, Noret M, Gras G, Roques P. Physiopathologie du chikungunya : les marqueurs de l'infection de la phase aiguë à l'atteinte chronique. *Virologie* 2011;15(4):251-68.
6. Powers AM. Chikungunya. *Clin Lab Med* 2010;30(1):209-19.
7. Inspection générale des affaires sociales, Duhamel,G, Gombert,D, Paupy,C, Quatresous,I. Mission d'appui à la lutte contre l'épidémie de chikungunya à la Réunion. Paris: IGAS; 2006.
8. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Le GR, Gras G, Roques P. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(3):e1446.
9. Panning M, Grywna K, van Esbroeck M, Emmerich P, Drosten C. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006. *Emerg Infect Dis* 2008;14(3):416-22.
10. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, Ministère de la santé de la jeunesse des sports et de vie associative. Dossier spécial Chikungunya. Point sur les connaissances et la conduite à tenir 2008. <<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1126.pdf>> [consulté en 01/2012].
11. Pialoux G, Gauzere BA, Strobel M. Infection à virus Chikungunya : revue générale par temps d'épidémie. *Méd Mal Infect* 2006;36(5):253-63.
12. Cavrini F, Gaibani P, Pierro AM, Rossini G, Landini MP, Sambri V. Chikungunya: an emerging and spreading arthropod-borne viral disease. *J Infect Dev Ctries* 2009;3(10):744-52.
13. Lassel L, Pialoux G. Infection à Chikungunya. *Encycl Méd Chir Akos (Traité de Médecine)* 2008;4-1245.
14. Institut de veille sanitaire, Couturier,E, Guillement,F, Mura,M, Léon,L, Virion,JM, *et al.* Evolution de la maladie et qualité de vie des patients ayant eu un diagnostic d'infection à chikungunya en France métropolitaine, 2005-2007. Saint-Maurice: INVS; 2012. <<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2012/Evolution-de-la-maladie-et-qualite-de-vie-des-patients-ayant-eu-un-diagnostic-d-infection-a-chikungunya-en-France-metropolitaine-2005-2007>>
15. Institut de veille sanitaire. Chikungunya : les contextes épidémiologiques 2012. <<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies->

[a-transmission-vectorielle/Chikungunya/Les-contextes-epidemiologiques](#)> [consulté en 11/2012].

16. Dehecq JS, Baville M, Margueron T, Mussard R, Filleul L. La réémergence du chikungunya à la Réunion en 2010 : évolution des actions de lutte antivectorielle. *Bull Soc Pathol Exot* 2011;104(2):153-60.

17. Institut de veille sanitaire. Cas importés de Chikungunya et de Dengue en France métropolitaine. Bilan de surveillance à partir des données de laboratoire. Avril 2005 - décembre 2007. Saint-Maurice: INVS; 2008.

18. Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P, Souab A, Schuffenecker I, Le Roux K, *et al.* Prospective study of Chikungunya virus acute infection in the Island of La Reunion during the 2005-2006 outbreak. *PLoS One* 2009;4(10):e7603.

19. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, Rudnicka D, *et al.* Characterization of reemerging chikungunya virus. *PLoS Pathog* 2007;3(6):e89.

20. Conseil Supérieur de la Santé (Belgique). Risque de transmission du virus Chikungunya à la population belge par transfusion sanguine ou transplantation. Bruxelles: CSS; 2007.

21. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, Door,JP, Blandin,MC. Rapport sur les mutations des virus et gestion des pandémies. Paris: OPEPS; 2010.

22. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, *et al.* Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007;370(9602):1840-6.

23. Direction générale de la santé, Sous-direction prévention des risques infectieux, Bureau des risques infectieux et de la politique vaccinale. Instruction n°DGS/RI1/RI3/2011/163 du 19 juin 2011 relative aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole. Paris: Ministère du travail de l'emploi et de la santé; 2011. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/INSTRUCTION_NoDGS-RI1-RI3-2011-163_du_19_juin_2011_relative_aux_modalites_de_mise_en_oeuvre.pdf

24. Soumahoro MK, Gerardin P, Boelle PY, Perrau J, Fianu A, Pouchot J, *et al.* Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2009;4(11):e7800.

25. Marimoutou C, Vivier E, Oliver M, Boutin JP, Simon F. Morbidity and Impaired Quality of Life 30 Months After Chikungunya Infection: Comparative Cohort of Infected and Uninfected French Military Policemen in Reunion Island. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(4):212-9.

26. Soumahoro MK, Boelle PY, Gauzere BA, Atsou K, Pelat C, Lambert B, *et al.* The Chikungunya epidemic on La Reunion Island in 2005-2006: a cost-of-illness study. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5(6):e1197.

27. Pan American Health Organization. Preparedness and Response for Chikungunya Virus Introduction in the Americas 2011. <http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=3545&Itemid=2545&lang=en> .

28. European Centre for Disease Prevention and Control. Mission report. Chikungunya in Italy. Joint ECDC/WHO visit for a European risk assessment 17 – 21 September 2007 2007. <http://ecdpc.europa.eu/pdf/071030CHK_mission_ITA.pdf> .

29. Gaüzere BA, Bohrer M, Drouet D, Gasque P, Jaffar-Bandjee MC, Filleul L, *et al.* Infection à virus Chikungunya à La Réunion en 2005--2006: formes graves émergentes de l'adulte en réanimation. *Réanimation* 2011;20(3):211-22.
30. Sam IC, AbuBakar S. Chikungunya virus infection. *Med J Malaysia* 2006;61(2):264-9.
31. Simon F, Javelle E, Oliver M, Leparco-Goffart I, Marimoutou C. Chikungunya virus infection. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13(3):218-28.
32. Ministère du travail de l'emploi et de la santé, Direction générale de la santé, Sous-direction prévention des risques infectieux. Instruction n°DGS/RI1-3/2012/168 du 23 avril 2012 mettant à jour le guide relatif aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole 2012. <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_230412_guide_mise_en_oeuvre_plan_anti_dissemination_chikungunya_et_dengue.pdf> [consulté en 05/2012].
33. Ministère du travail de l'emploi et de la santé. Guide relatif aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole 2012. <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_modalite_mise_en_oeuvre_plan_anti_dissemination_chikungunya_et_dengue.pdf> [consulté en 05/2012].
34. Agence de la santé publique du Canada. Virus chikungunya. Fiche technique santé-sécurité : agents pathogènes. Section 1 - agent infectieux 2011. <<http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/chikungunya-fra.php>> [consulté en 01/2012].
35. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Panela AJ, Velez JO, Lambert AJ, *et al.* Chikungunya virus in US travelers returning from India, 2006. *Emerg Infect Dis* 2007;13(5):764-7.
36. Rianthavorn P, Wuttirattanakowit N, Pri-anantathavorn K, Limpaphayom N, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Evaluation of a rapid assay for detection of IgM antibodies to chikungunya. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010;41(1):92-6.
37. Panning M, Hess M, Fischer W, Grywna K, Pfeffer M, Drosten C. Performance of the RealStar Chikungunya virus real-time reverse transcription-PCR kit. *J Clin Microbiol* 2009;47(9):3014-6.
38. Dash PK, Parida M, Santhosh SR, Saxena P, Srivastava A, Neeraja M, *et al.* Development and evaluation of a 1-step duplex reverse transcription polymerase chain reaction for differential diagnosis of chikungunya and dengue infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62(1):52-7.
39. Mishra B, Sharma M, Pujhari SK, Ratho RK, Gopal DS, Kumar CN, *et al.* Utility of multiplex reverse transcriptase-polymerase chain reaction for diagnosis and serotypic characterization of dengue and chikungunya viruses in clinical samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;71(2):118-25.
40. Laurent P, Le Roux K, Grivard P, Bertil G, Naze F, Picard M, *et al.* Development of a sensitive real-time reverse transcriptase PCR assay with an internal control to detect and quantify chikungunya virus. *Clin Chem* 2007;53(8):1408-14.
41. Carletti F, Bordin L, Chiappini R, Ippolito G, Sciarrone MR, Capobianchi MR, *et al.* Rapid detection and quantification of Chikungunya virus by a one-step reverse transcription polymerase chain reaction real-time assay. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(3):521-4.
42. Pastorino B, Bessaud M, Grandadam M, Murri S, Tolou HJ, Peyrefitte CN. Development of a TaqMan RT-PCR assay without

RNA extraction step for the detection and quantification of African Chikungunya viruses. *J Virol Methods* 2005;124(1-2):65-71.

43. Hasebe F, Parquet MC, Pandey BD, Mathenge EG, Morita K, Balasubramaniam V, *et al.* Combined detection and genotyping of Chikungunya virus by a specific reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Med Virol* 2002;67(3):370-4.

44. Pfeffer M, Proebster B, Kinney RM, Kaaden OR. Genus-specific detection of alphaviruses by a semi-nested reverse transcription-polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57(6):709-18.

45. Pfeffer M, Linssen B, Parke MD, Kinney RM. Specific detection of chikungunya virus using a RT-PCR/nested PCR combination. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2002;49(1):49-54.

46. Dehecq JS, Fohr G, Thiria J. Plan de lutte contre *Aedes albopictus* pendant l'épidémie de chikungunya à La Réunion en 2005-2007. *BEH* 2008;38-39-40:375-78.

47. Dehecq JS, Thiria J, Fohr G, Delatte H, Fontenille D, Domerg C, *et al.* Impact entomologique des campagnes de sensibilisation à la destruction des gîtes larvaires d'*Aedes albopictus* à La Réunion (Kass' Moustik). *BEH* 2008;38-39-40:378-81.

48. World Health Organization. Dengue. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO; 2009.

49. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. Establishment of PCR laboratory in developing countries. New Delhi: WHO; 2011.

50. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la stratégie biologique de la dengue.

Paris: HCSP; 2011.

51. Ministère chargé de la santé, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. État des connaissances mai 2011. Dengue et chikungunya. Point sur les connaissances et la conduite à tenir. Paris: DGS; 2011.

52. Direction de la santé et du développement social de la Martinique, Institut de veille sanitaire, Conseil général de la Martinique, Conseil Général de la Guadeloupe, Conseil Général de la Guyane. Programme de surveillance, d'alerte et de gestion du risque d'émergence du virus Chikungunya dans les départements français d'Amérique 2012. <http://www.martinique.sante.gouv.fr/documents/accueil/cire/chikungunya/prog_action_anti_chik.pdf> .

53. Institut de veille sanitaire. Chikungunya. Situation internationale et grandes tendances. Mise à jour Mai 2011. Saint-Maurice: INVS; 2011.

54. La Ruche G, Dejour-Salamanca D, Debryne M, Leparç-Goffart I, Ledrans M, Grandadam M, *et al.* Surveillance par les laboratoires des cas de dengue et de chikungunya importés en France métropolitaine 2008-2009. *BEH* 2010;31-32:325-9.

55. Institut Pasteur, Centre national de référence des arbovirus, IMTSSA, World Health Organization, Despres, P, Grandadam, M, *et al.* Rapport d'activités CNR des Arbovirus et Laboratoire associé de l'IMTSSA 2008. Paris: Institut Pasteur; 2008.

56. Institut Pasteur, Centre national de référence des arbovirus, IRBA, World Health Organization, Desprès, P, Grandadam, M, *et al.* Rapport d'activités CNR des Arbovirus et Laboratoire associé de l'IRBA 2009. Paris: Institut Pasteur; 2009.

57. Institut Pasteur, Centre national de référence des arbovirus, IRBA, World Health Organization, Despres,P, Grandadam,M, *et al.* Rapport quinquennal d'activités 2006-2010. CNR des Arbovirus à l'institut Pasteur et Laboratoire associé de l'IRBA (antenne de Marseille) - Rapport d'activités 2010. Paris: Institut Pasteur; 2010.

58. Institut Pasteur, Centre national de référence des arbovirus, IRBA, World Health Organization, Desprès,P, Grandadam,M, *et al.* Rapport d'activités 2011. Centre national de référence des arbovirus et Laboratoire associé de l'IRBA - Antenne de Marseille. Paris: Institut Pasteur; 2011.

59. European Patent Register. EP2185731 - Oligonucleotides, use, method of detection and kit for diagnosing the presence of the E1 gene of the Chikungunya virus 2010. <<https://register.epo.org/espacenet/application?number=EP08835332&tab=main>> [consulté en 11/2012].

60. Institut de veille sanitaire. Centres nationaux de référence. Liste et coordonnées des CNR 2012-2016 2012. <<http://www.invs.sante.fr/Espace-professionnels/Centres-nationaux-de->

[reference/Liste-et-coordonnees-des-CNR](#)> .

61. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Epidémie de Chikungunya à la Réunion et transfusion sanguine. Hémovigilance 2006;13:9-10.

62. Etablissement français du sang. Rapport d'activité 2006. Saint-Denis: EFS; 2007.

63. Etablissement français du sang. Rapport d'activité 2007. Saint-Denis: EFS; 2008.

64. Etablissement français du sang. EFS La Réunion - Rapport d'activité 2010. Saint-Denis: EFS; 2011.

65. Brouard C, Bernillon P, Quatresous I, Pillonel J, Assal A, De Valk H, *et al.* Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par le Chikungunya lors de l'épidémie survenue à La Réunion, France, 2005-2007. BEH 2008;18:149-52.

Fiche descriptive

Intitulé	TITRE
Méthode de travail	Rapport d'évaluation technologique
Date de mise en ligne	Février 2013
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Evaluer la performance diagnostique du test RT-PCR (<i>Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction</i>) dans le diagnostic direct précoce du chikungunya, en vue de sa prise en charge par l'Assurance maladie
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre Participants
Demandeur	Direction générale de la santé
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP) et service évaluation économique et santé publique (SEESP)
Pilotage du projet	Mme Aurélie PACULL, chef de projet, SEAP et Mme Fabienne QUENTIN, chef de projet, SEAP (Chef de service : Mme Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : M Denis-Jean DAVID) Evaluation médico-économique : Mme Véronique RAIMOND, chef de projet, SEESP (Chef de service : Mme Catherine RUMEAU PICHON, adjoint au chef de service : M Olivier SCEMAMA. Secrétariat : Mme Suzie DALOUR et Mme Esther PENSADO, Assistantes, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Dr André CABIE, Pr Raymond CESAIRE, Dr Alain EL SAWY, Dr Ann-Claire GOURINAT, Mme Nathalie HAYES, D Cécile HERRMANN, Dr Christine KOWALCZYK, Dr Isabelle LEPARC-GOFFART, Pr Sophie MATHERON, Dr Alain MICHAULT, Dr Marie-Claire PATY, Dr Patrice POUBEAU Cf. Chapitre Participants
Recherche documentaire	Janvier 2007 à janvier 2012 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2) Réalisée par Mme Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Mme Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Mme Frédérique PAGES, chef du service documentation - information des publics, et Mme Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Mme Aurélie PACULL, chef de projet, SEAP et Mme Fabienne QUENTIN, chef de projet, SEAP (Chef de service : Mme Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : M Denis-Jean DAVID) Evaluation médico-économique : Mme Véronique RAIMOND, chef de projet, SEESP (Chef de service : Mme Catherine RUMEAU PICHON, adjoint au chef de service : M Olivier SCEMAMA.
Validation	Examen par la Commission d'évaluation économique et santé publique (CEESP) : décembre 2012 Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) : décembre 2012 Collège de la HAS : janvier 2013
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Texte court du rapport d'évaluation technologique, décision HAS (janvier 2013) disponibles sur www.has-sante.fr



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