

RAPPORT

CONTROLE DU MARCHE DES TESTS RAPIDES DETECTANT LE VIRUS DE LA DENGUE

JUILLET 2024

SOMMAIRE

LISTE DES ACRONYMES	3
INTRODUCTION	4
CONTEXTE	6
SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE	6
ACTIONS MENEES PAR L'ANSM	7
METHODOLOGIE	8
DISPOSITIFS DE DIAGNOSTIC IN VITRO PERMETTANT LE DIAGNOSTIC RAPIDE DU VIRUS DE LA DENGUE	9
LES DIFFERENTS TYPES DE TESTS RAPIDES DETECTANT LE VIRUS DE LA DENGUE	9
LISTE DES TESTS RAPIDES DETECTANT LE VIRUS DE LA DENGUE DISPONIBLES SUR LE MARCHE FRANÇAIS ...	9
RESULTATS	11
CARACTERISTIQUES ET PERFORMANCES AFFICHEES DANS LES NOTICES.....	11
ÉVALUATION TECHNIQUE DE LA SENSIBILITE ANALYTIQUE, SPECIFICITE ET REACTIVITE.....	19
<i>Résultats pour les tests antigéniques ou la composante antigénique des tests combo</i>	19
Sensibilité globale.....	19
Sensibilité vis-à-vis des différents sérotypes	19
Spécificité	20
<i>Résultats pour les tests sérologiques ou la composante sérologique des tests combo</i>	22
Réactivité des dispositifs vis-à-vis des plasmas humains.....	22
CONCLUSION	23
ANNEXE I	25
ANNEXE II	27

LISTE DES ACRONYMES

Ac	Anticorps
Ag	Antigène
AFP	Alpha-fœtoprotéine
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AM	Assurance maladie
AAN	Anticorps anti-nucléaire
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
CNQ	Contrôle national de la qualité
CNR	Centre national de référence
CQI	Contrôle de qualité interne
CMV	Cytomégalovirus
DENV	Virus de la dengue
DGS	Direction Générale de la Santé
EDTA	Acide éthylène diamine tétra-acétique
FP	Faux positif
FR	Facteur rhumatoïde
HAMA	Echantillons positifs pour les anticorps humains anti-souris
HBcAb	Anticorps nucléocapsidique de l'hépatite B
HBeAb	Anticorps e du virus de l'hépatite B
HBeAg	Antigène e du virus de l'hépatite B
HBsAb	Anticorps de surface du virus de l'hépatite B
HBsAg	Antigène de surface du virus de l'hépatite B
HCG	Hormone chorionique gonadotrope humaine
HTLV	Virus T-lymphotropique humain
HSV	Virus Herpès simplex
IC95	Intervalle de confiance à 95%
IgA	Immunoglobuline de type A
IgG	Immunoglobuline de type G
IgM	Immunoglobuline de type M
MONO	Mononucléose
NA	Non applicable
PSA	Antigène spécifique de la prostate
TB	Tuberculose
TDR	Test de diagnostic rapide
TDR DENGUE	Test de diagnostic rapide détectant le virus de la dengue
TOXO	Toxoplasmose
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VP	Vrai positif
ZIKV	Virus Zika

INTRODUCTION

La dengue ou « grippe tropicale » est une maladie infectieuse due à un arbovirus, appartenant à la famille des Flaviridae (genre flavivirus) : le virus de la dengue.

Ce virus compte 4 sérotypes différents : DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4. L'infection par un sérotype induit une immunité contre ce sérotype mais pas contre les autres. Il est donc possible d'être infecté plusieurs fois par des sérotypes différents. On parle de dengue primaire lors d'une première infection et de dengue secondaire lorsqu'un individu est réinfecté par un autre sérotype du virus de la dengue.

Il existe deux modes de transmission connus pour ce virus :

- ◆ Le mode de transmission le plus répandu est la transmission vectorielle. Le virus de la dengue est transmis par des moustiques du genre *Aedes* : essentiellement *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (ce dernier est également appelé moustique tigre). La dengue sévit majoritairement en zone tropicale et inter tropicale notamment en raison de la présence de ces vecteurs. Il est à noter qu'*Aedes albopictus* est aussi présent en zone tempérée comme en France métropolitaine.
- ◆ De manière plus rare, le virus peut se transmettre par des produits d'origine humaine (la transfusion ou la greffe d'organes ou de cellules).

La dengue est une maladie systémique qui comprend une grande variété de formes cliniques souvent pauci-symptomatiques ou asymptomatiques. La forme dite « classique » de la dengue se présente comme un syndrome fébrile et algique qui peut être accompagné d'un rash cutané et de signes digestifs. La plupart des sujets infectés guérissent spontanément en quelques jours.

Dans de rares cas, le tableau clinique de la maladie peut évoluer vers une dengue « sévère » avec des complications graves et parfois mortelles. Il existe deux formes graves :

- ◆ La dengue hémorragique : cette forme est responsable de multiples hémorragies, particulièrement gastro-intestinales, cutanées et cérébrales.
- ◆ La dengue avec syndrome de choc : cette forme se caractérise par un collapsus circulatoire et une défaillance multiviscérale.

Il est à noter qu'une personne infectée une deuxième fois est plus à risque de développer une dengue sévère.

Il n'existe pas de traitement spécifique contre la dengue. Le traitement de la dengue est avant tout symptomatique, notamment de la douleur et de la fièvre (antalgiques, antipyrétiques), en évitant l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Le diagnostic de l'infection par le virus de la dengue peut se faire par différentes techniques :

- ◆ la détection du génome viral par amplification génique (RT-PCR),
- ◆ la mise en évidence du virus par culture cellulaire,
- ◆ la recherche de l'antigène NS1 par des tests antigéniques,
- ◆ la détection des anticorps en réponse à l'infection par des tests sérologiques :
 - les IgM apparaissent à partir du 5^{ème} jour après l'apparition des signes cliniques et persistent en moyenne 2 à 3 mois,
 - les IgG apparaissent quelques jours après les IgM (lors de la dengue primaire) ou en même temps que les IgM (lors de la dengue secondaire) et persistent toute la vie.

La démarche de diagnostic biologique (cf. instruction N° DGS/VSS1/2019/258 du 12/12/2019 relative à la prévention des arboviroses) est la suivante :

- ◆ Jusqu'à 5 jours après le début des signes (J5) : RT-PCR et antigène NS1,
- ◆ Entre 5 à 7 jours après le début des signes (de J5 à J7) : RT-PCR et sérologie,
- ◆ A partir de 7 jours après le début des signes (après J7) : sérologie uniquement (IgG et IgM) avec un second prélèvement de confirmation au plus tôt 10 jours après le premier.

Un diagnostic efficace et rapide est important à la fois pour assurer une bonne prise en charge des patients et pour garantir la lutte contre la propagation du virus.

Il est à noter que la dengue est une maladie à déclaration obligatoire. Le signalement de tout cas de dengue documenté biologiquement doit être réalisé au plus tôt auprès de votre Agence régionale de santé (ARS) pour permettre la mise en œuvre d'investigations et de mesures de lutte anti-vectorielle dans les lieux fréquentés par les malades durant leur phase de virémie.

CONTEXTE

Situation épidémiologique

Aux Antilles françaises, la dengue se propage de manière endémique, avec une intensité saisonnière variable d'année en année.

Mi-2023 (semaine 2023-30), en Guadeloupe et en Martinique, une épidémie de dengue a été déclarée. A ce jour, depuis le début de l'épidémie, on recense 1370 passages aux urgences pour syndrome de la dengue en Guadeloupe et 1661 en Martinique ; et 15135 consultations en médecine de ville pour un syndrome de dengue en Guadeloupe et 19410 (dont 110 depuis le fin de l'épidémie) en Martinique. L'épidémie de dengue est toujours en cours en Guadeloupe alors qu'un retour à la normale avec une faible circulation du virus a été déclaré en Martinique (depuis la semaine 2024-24).¹

De plus, à Saint-Martin et à Saint-Barthélemy, une épidémie de dengue a également été déclarée de décembre 2023 (semaine 2023-40 à Saint-Martin et semaine 2023-38 à Saint-Barthélemy) à mars 2024 (semaine 2024-11). Durant ces phases épidémiques, près de 1880 cas cliniques de dengue à Saint-Martin et 880 cas Saint-Barthélemy ont été recensés.¹

A la Réunion, depuis le 1^{er} janvier 2024, 740 cas de dengue ont été dénombrés. La tendance est à la stabilisation à un niveau modéré du nombre de cas avec poursuite de la dispersion géographique des cas.²

En Guyane, une forte hausse de la circulation du virus a été observée depuis janvier 2023 : 21995 cas cliniquement évocateurs de dengue ont été vus en consultation de médecine générale et 11240 cas confirmés ont été recensés. La circulation du virus de la dengue est à la diminution depuis le mois de mars, mais la vigilance reste de mise sur l'ensemble du territoire.³

En France métropolitaine, ces épidémies ont pour répercussion de nombreux cas de dengue importés. Ces cas importés peuvent être à l'origine d'épisodes de transmission de dengue dans l'hexagone. Ainsi, entre le 1^{er} janvier et le 30 avril 2024, 2166 cas de dengue importée ont été notifiés dont 82% provenant de Martinique ou de Guadeloupe et 5% de Guyane, départements où sévit une épidémie importante. Du 1^{er} mai 2024 au 25 juin 2024, 662 cas de dengue ont été importés provenant à 58% de Martinique ou de Guadeloupe.⁴

De plus, les cas importés ne sont pas les seuls cas de dengue reportés en métropole. Il existe des cas de dengue dit « autochtones » qui sont notamment dus à l'implantation d'*Aedes albopictus* sur le territoire. Au 1^{er} janvier 2024, *Aedes albopictus* était implanté dans 78 départements. En 2023, plusieurs foyers de transmission autochtone de dengue ont été identifiés, incluant notamment 8 foyers répartis entre les régions PACA, Occitanie, Auvergne-Rhône-Alpes et Île-de-France.⁵

La situation épidémiologique de la dengue dans les Antilles françaises et en France métropolitaine est un enjeu important. De plus, les Jeux Olympiques de Paris vont générer un afflux de voyageurs, arrivant de zones épidémiques, augmentant le risque d'importation et de foyer autochtone de dengue en France métropolitaine, dans les territoires sur lesquels le vecteur est présent. La lutte contre la circulation et la propagation du virus de la dengue sur le territoire français, aux Antilles comme en métropole, est un enjeu de santé publique majeur.

¹ Santé Publique France : Bulletin régional – Cellule Régionale Antilles - Point épidémiologique régional N°13 et N°14 – 27 juin et 11 juillet 2024

² Santé Publique France : Bulletin régional – PER hebdomadaire – La Réunion - Point épidémiologique régional N°12 – 2 mai 2024

³ Santé Publique France : Bulletin régional – Guyane - Point épidémiologique régional N°12 – 20 juin 2024

⁴ Santé Publique France : « Chikungunya, dengue et zika - Données de la surveillance renforcée en France hexagonale 2024 » (mise à jour le 26 juin 2024)

⁵ Santé Publique France : « Recrudescence de cas importés de dengue en France hexagonale : appel à la vigilance à l'approche de la saison d'activité du moustique tigre » (mise à jour le 23 avril 2024)

Actions menées par l'ANSM

Dans le cadre de ses missions d'évaluation des produits de santé, l'ANSM a réalisé un état des lieux des tests de diagnostic rapide détectant le virus de la dengue. Ce rapport présente les résultats finaux de ce contrôle de marché qui inclut un contrôle réglementaire des notices d'utilisation et les données des essais de la sensibilité et de la spécificité analytique des tests de diagnostic rapide détectant le virus de la dengue identifiés sur le marché français.

Parallèlement à ce contrôle du marché, l'ANSM, en collaboration avec le centre national de référence (CNR), a également réalisé un contrôle national de la qualité (CNQ) sur les arboviroses suivantes : zika, chikungunya et dengue. Ce contrôle national de la qualité a permis d'évaluer les dispositifs de biologie moléculaire marqués CE et présents sur le marché français. Les résultats de ce contrôle national seront disponibles dans un rapport dédié.

METHODOLOGIE

L'ANSM a adressé des courriels à 48 fabricants ou distributeurs de tests rapides détectant le virus de la dengue en décembre 2023, leur demandant de communiquer la liste des tests commercialisés en France et de transmettre la notice d'utilisation pour l'évaluation documentaire des performances analytiques et diagnostiques de leurs tests.

Tous les opérateurs du marché sollicités n'ayant pas répondu, les informations de ce rapport ne sont pas exhaustives et correspondent aux données fournies par les fabricants ou opérateurs sollicités.

Dans un second temps, il a été demandé à l'ensemble des fabricants ou distributeurs identifiés comme mettant sur le marché français des tests rapides détectant le virus de la dengue marqués CE d'adresser à l'ANSM à titre gracieux entre 15 et 100 tests unitaires, en fonction des volumes de vente et des caractéristiques du dispositif (détection des anticorps, de l'antigène ou des deux paramètres à la fois) et dépendamment des stocks disponibles et des capacités de production du fabricant afin de réaliser des essais de la sensibilité et spécificité analytique

Ces essais permettant de comparer les dispositifs inclus dans ce contrôle de marché ont été conduits de mars à mai 2024 dans les laboratoires de contrôle de l'ANSM, selon le protocole joint en annexe I.

DISPOSITIFS DE DIAGNOSTIC IN VITRO PERMETTANT LE DIAGNOSTIC RAPIDE DU VIRUS DE LA DENGUE

Les différents types de tests rapides détectant le virus de la dengue

Il existe différents types de tests rapides détectant le virus de la dengue (TDR dengue) :

- ◆ des tests antigéniques détectant la protéine NS1, une glycoprotéine sécrétée lors de la réplication virale,
- ◆ des tests sérologiques détectant les anticorps IgM et les IgG dirigés contre le virus de la dengue,
- ◆ des tests combo à la fois antigénique et sérologique.

Concernant les tests antigéniques ou la partie antigénique des tests combo, ils détectent l'antigène NS1 du virus de la dengue.

Le principe des dispositifs dits « tests antigéniques » est suivant : ils sont composés d'une cassette qui contient une zone « réactif » chargée avec des anticorps (Ac) dirigés contre l'antigène (Ag) NS1 de la dengue qui ont été conjugués à des particules colorées. Lors du dépôt de l'échantillon sur la cassette, si l'antigène NS1 est présent dans l'échantillon, il migre vers la zone « réactif » et se lie aux anticorps « colorés » en formant un complexe Ac coloré-Ag NS1. Ce complexe immunologique continue sa migration sur la phase solide et est capturé par les Ac anti-NS1 fixés sur la bande « test » de la cassette.

Concernant les tests sérologiques ou la partie sérologique des tests combo, ils détectent les anticorps humains dirigés contre les antigènes du virus de la dengue.

Le principe des dispositifs dits « tests sérologiques » est le suivant : ils sont composés d'une cassette qui contient une zone « réactif » chargée avec des antigènes de la dengue qui ont été couplés à des particules colorées. Lors du dépôt de l'échantillon sur la cassette, si l'échantillon contient des anticorps dirigés contre les antigènes du virus de la dengue, ils migrent vers la zone « réactif » et se lient aux antigènes « colorés » en formant un complexe Ac-Ag colorés. Ce complexe immunologique continue sa migration sur la phase solide. En fonction de la classe des anticorps, les complexes Ac -Ag colorés sont capturés par les Ac anti-IgG ou par les Ac anti-IgM fixés sur les bandes « test G ou M » de la cassette.

Concernant les tests combo, ils sont une combinaison d'un test antigénique et d'un test sérologique. Ils se composent d'une partie antigénique permettant la détection de la protéine NS1 et d'une partie sérologique permettant de détecter les IgM et les IgG dirigés contre le virus de la dengue.

Liste des tests rapides détectant le virus de la dengue disponibles sur le marché français

Le tableau 1, ci-dessous, établit la liste des fabricants de tests rapides détectant le virus de la dengue (TDR dengue) disponibles en France. Cette liste n'est pas exhaustive et correspond aux données fournies par les fabricants ayant répondu à notre enquête.

A l'issue de notre enquête, 18 TDR dengue ont été identifiées comme présents sur le marché français. Le tableau 1 liste ces dispositifs et présente également les paramètres qu'ils détectent :

- ◆ soit l'antigène NS1 seul,
- ◆ soit les anticorps IgM et IgG dirigés contre le virus de la dengue,
- ◆ soit l'antigène NS1 et les anticorps IgM et IgG dirigés contre le virus de la dengue.

Ainsi, d'après les données recueillies, 5 tests antigéniques, 4 tests sérologiques et 9 tests combo sont présents sur le marché français et ont pu être inclus dans le présent contrôle de marché.

TABLEAU 1 : LISTE DES TESTS RAPIDES DETECTANT LE VIRUS DE LA DENGUE DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS

F : Fabricant M : Mandataire D : Distributeur	Nom du test	Référence	Paramètres détectés	
			NS1	IgG/IgM
F : AAZ-LMB M : NA D : AAZ-LMB	TROD'DENGUE	TR-DEN-002	X	X
F : Abbott Diagnostics Korea Inc. M : MT (Medical Technology) Promedt Consulting GmbH D : Abbott Rapid Diagnostics SAS	Bioline™ Dengue NS1 Ag	11FK50	X	
	Bioline™ Dengue IgG/IgM	11FK10		X
	Bioline™ Dengue Duo	11FK45 11FK46	X	X
	Panbio™ Dengue Early Rapid	01PF20	X	
F : BIOSYNEX SWISS SA M : BIOSYNEX SA D : BIOSYNEX SA	BIOSYNEX DENGUE Ab BSS	SW40016		X
	BIOSYNEX DENGUE Ag BSS	SW40015	X	
	BIOSYNEX DENGUE COMBO BSS	SW40014	X	X
F : CTK Biotech, Inc. M : MDSS GmbH D : Eurobio scientific	Test Rapide OnSite™ Duo Dengue Ag-IgG/IgM	R0062C	X	X
	Test Rapide OnSite™ Dengue Ag	R0063C	X	
F : DIALAB M : NA D : Sasu Aximed France	DIAQUICK Dengue IgG/IgM Ab Cassette	Z06240		X
	DIAQUICK Dengue NS1 Ag Cassette	Z17240CE	X	
	DIAQUICK Dengue Combo Cassette	Z17241CE	X	X
F : Hangzhou Alltest Biotech Co., Ltd M : MedNet EC-REP GmbH D : MEDIFF	Dengue Combo Rapid Test Cassette (Whole Blood/Serum/Plasma)	IDEC-425	X	X
	Dengue Rapid Test Cassette (Whole Blood/Serum/Plasma)	IDEN-402		X
F : MP Biomedicals Asia Pacific Pte. Ltd. M : MP Biomedicals Germany GmbH D : RELAB	MULTISURE Dengue Ab/Ag Rapid Test (CE)	0743590-020 ou 43590-020	X	X
F : Nal von minden GmbH M : NA D : Nal von minden GmbH, Securimed, MEDIFF	NADAL® Dengue NS1 Ag+IgG/IgM Test	532919N-10	X	X
F : TODA PHARMA M : NA D : TODA PHARMA	Toda Dengdiag Combo	22MT7	X	X

Il est à noter que le dispositif MULTISURE Dengue Ab/Ag Rapid Test (CE) fabriqué par MP Biomedicals Asia Pacific Pte. Ltd. détecte aussi les IgA. Néanmoins, dans ce contrôle de marché, seules les performances relatives à la détection de l'antigène NS1 et des anticorps IgM et IgG seront présentées.

RESULTATS

Le détail du rapport sur les caractéristiques et les performances des tests rapides détectant le virus de la dengue mis sur le marché en France est détaillé dans les paragraphes ci-dessous. Les informations du rapport ne sont pas exhaustives et correspondent aux données fournies par les fabricants.

Caractéristiques et performances affichées dans les notices

18 TDR dengue ont été identifiés comme dispositifs disponibles sur le marché français. Leurs notices d'utilisation ont fait l'objet d'un contrôle documentaire afin d'identifier notamment leurs performances analytiques et diagnostiques.

Les tableaux 2 et 3, ci-dessous, détaillent les caractéristiques principales et les performances des 18 dispositifs identifiés, à savoir :

- ◆ le type d'échantillon requis,
- ◆ la température de réalisation du test,
- ◆ le temps de lecture (délai entre le dépôt de l'échantillon et la lecture / interprétation du résultat),
- ◆ la sensibilité et la spécificité analytique,
- ◆ la sensibilité et la spécificité diagnostique,
- ◆ la nature des contrôles recommandés pour le dispositif : contrôle de validité et/ou contrôle de qualité interne (CQI). Le contrôle de validité est présent sur chaque bandelette ou cassette, et permet de vérifier que le volume de l'échantillon est suffisant et que la procédure a bien été exécutée. Ce type de contrôle ne doit pas être confondu avec les contrôles de qualité internes qui permettent de vérifier, au-delà du respect de l'exécution de l'analyse, que la qualité prévue des résultats est bien atteinte.

Il est à noter que :

- ◆ Tous les dispositifs sont au format cassette.
- ◆ Les tests peuvent être réalisés à partir de sang total, de sérum ou de plasma prélevés par ponction veineuse. Certains dispositifs revendiquent également l'utilisation de sang total par prélèvement capillaire (piqûre au bout du doigt).
- ◆ Tous les tests doivent être utilisés à température ambiante.
- ◆ Les temps de lecture sont compris entre 10 et 25 minutes en fonction des dispositifs.
- ◆ Tous les fabricants ont mené des études pour déterminer la sensibilité analytique de leurs dispositifs pour la détection du paramètre NS1, ces résultats sont présentés dans le tableau 3. Pour la sensibilité analytique du paramètre IgG, il est à noter qu'il n'existe pas de standard international. Ainsi, les résultats présentés dans le tableau 3 ont été obtenus par des essais réalisés par chaque fabricant. Ces résultats ne sont donc pas comparables entre eux.
- ◆ Concernant la spécificité analytique, tous les fabricants ont réalisé des études testant différentes substances interférents et agents pathogènes à différentes concentrations. Les résultats présentés dans le tableau 3bis en annexe mettent en évidence qu'aucune interférence ou réaction croisée n'a été détectée pour les substances et les concentrations testées. Néanmoins, l'existence d'une réactivité sérologique croisée entre les virus du genre Flavivirus est avérée.
- ◆ La sensibilité diagnostique des dispositifs est comprise selon les dispositifs :
 - entre 83,17% et 100% pour la détection du paramètre NS1,
 - entre 87,18% et 98,4% pour la détection du paramètre IgG,
 - entre 75,0% et 96,9% pour la détection du paramètre IgM.
- ◆ La spécificité diagnostique des dispositifs est comprise selon les dispositifs :
 - entre 96,1% et 100% pour la détection du paramètre NS1,
 - entre 96,4% et 99,3% pour la détection du paramètre IgG,
 - entre 96,4% et 99,8% pour la détection du paramètre IgM.
- ◆ Tous les dispositifs incluent dans leur conception un contrôle de validité permettant de vérifier la bonne migration de l'échantillon lors de la réalisation du test. De plus, la majorité des fabricants recommande également un contrôle de qualité interne (CQI) : la plupart des CQI sont disponibles sous forme de solutions de contrôles positifs et négatifs qu'il est recommandé de tester régulièrement afin de vérifier le maintien des performances diagnostiques du dispositif.

Lors de l'évaluation des notices d'utilisation, l'ANSM a mis en évidence des non-conformités réglementaires. En effet, il est apparu que :

- ◆ Certains fabricants de TDR dengue ne mentionnaient pas la sensibilité et/ou la spécificité analytique de leur dispositif dans leurs notices d'utilisation. Cela constitue une non-conformité au regard des exigences essentielles de la réglementation applicable. A ce titre, l'ANSM a demandé aux fabricants concernés de mettre en conformité leurs notices d'utilisation. A ce jour, tous les fabricants ont mis à jour leur notice d'utilisation et sont en conformité au regard de la réglementation applicable.
- ◆ Certaines études de sensibilité diagnostique incluaient peu d'échantillons positifs. Les fabricants ont été encouragés à compléter ces dernières avec des données complémentaires qui auraient été collectées depuis la réalisation de ces études.

Le tableau 2 ci-dessous présente les caractéristiques principales des dispositifs inclus dans le présent contrôle de marché. Le tableau 3 ci-dessous détaille les performances revendiquées par les fabricants.

TABEAU 2 : CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DES TESTS RAPIDES DETECTANT LE VIRUS DE LA DENGUE PRESENTS SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS

Fabricant	Nom du test	Paramètres détectés		Type de prélèvement	Température de réalisation	Temps de lecture en minutes (min - max)	Contrôles recommandés
		NS1	IgG/IgM				
AAZ-LMB	TROD'DENGUE	X	X	sang total : prélèvement capillaire possible (lancettes fournies) sérum plasma	15 - 30°C	10 - 20 min	Contrôle de validité
Abbott Diagnostics Korea Inc.	Bioline™ Dengue NS1 Ag	X		sang total sérum plasma	15 - 30°C	15 - 20 min	Contrôle de validité
	Bioline™ Dengue IgG/IgM		X	sérum plasma	15 - 30°C	15 - 20 min	
	Bioline™ Dengue Duo	X	X	sang total sérum plasma	15 - 30°C	15 - 20 min	
	Panbio™ Dengue Early Rapid	X		sang total sérum plasma	15 - 30°C	15 - 20 min	
BIOSYNEX SWISS SA	BIOSYNEX DENGUE Ab BSS		X	sang total : prélèvement capillaire possible (lancettes non fournies) sérum plasma	15 - 30°C	10 - 20 min	Contrôle de validité CQI recommandé mais étalons non inclus dans le kit
	BIOSYNEX DENGUE Ag BSS	X		sang total : prélèvement capillaire possible (lancettes non fournies) sérum plasma	15 - 30°C	10 - 20 min	
	BIOSYNEX DENGUE COMBO BSS	X	X	sang total : prélèvement capillaire possible (lancettes non fournies) sérum plasma	15 - 30°C	10 - 20 min	
CTK Biotech, Inc.	Test Rapide OnSite™ Duo Dengue Ag-IgG/IgM	X	X	sang total : prélèvement capillaire possible (lancettes non fournies) sérum plasma	15 - 30°C	20 - 25 min	Contrôle de validité CQI recommandé mais étalons non inclus dans le kit
	Test Rapide OnSite™ Dengue Ag	X		sang total : prélèvement capillaire possible (lancettes non fournies) sérum plasma	15 - 30°C	20 - 25 min	

Fabricant	Nom du test	Paramètres détectés		Type de prélèvement	Température de réalisation	Temps de lecture en minutes (min - max)	Contrôles recommandés
		NS1	IgG/IgM				
DIALAB	DIAQUICK Dengue IgG/IgM Ab Cassette		X	sang total : prélèvement capillaire possible (lancettes non fournies) sérum plasma	15 - 30°C	10 - 20 min	Contrôle de validité CQI recommandé mais étalons non inclus dans le kit
	DIAQUICK Dengue NS1 Ag Cassette	X		sang total : prélèvement capillaire possible (lancettes non fournies) sérum plasma	15 - 30°C	10 - 20 min	
	DIAQUICK Dengue Combo Cassette	X	X	sang total : prélèvement capillaire possible (lancettes non fournies) sérum plasma	15 - 30°C	10 - 20 min	
Hangzhou Alltest Biotech Co., Ltd	Dengue Combo Rapid Test Cassette (Whole Blood /Serum/Plasma)	X	X	sang total : prélèvement capillaire possible (lancettes non fournies) sérum plasma	15 - 30°C	10 - 20 min	Contrôle de validité CQI recommandé mais étalons non inclus dans le kit
	Dengue Rapid Test Cassette (Whole Blood/Serum/Plasma)		X	sang total : prélèvement capillaire possible (lancettes non fournies) sérum plasma	15 - 30°C	10 - 20 min	
MP Biomedicals Asia Pacific Pte. Ltd.	MULTISURE Dengue Ab/Ag Rapid Test (CE)	X	X	sang total : prélèvement capillaire possible (lancettes non fournies) sérum plasma	25°C (± 3°C)	20 - 25 min	Contrôle de validité CQI recommandé mais étalons non inclus dans le kit
Nal von minden GmbH	NADAL® Dengue NS1 Ag+IgG/IgM Test	X	X	sang total : prélèvement capillaire possible (lancettes non fournies) sérum plasma	15 - 30°C	15 - 20 min	Contrôle de validité CQI recommandé mais étalons non inclus dans le kit
TODA PHARMA	Toda Dengdiag Combo	X	X	sang total : prélèvement capillaire possible (lancettes fournies) sérum plasma	15 - 30°C	10 - 20 min	Contrôle de validité CQI recommandé mais étalons non inclus dans le kit

TABLEAU 3 : PERFORMANCES REVENDIQUEES DES TESTS RAPIDES DETECTANT LE VIRUS DE LA DENGUE PRESENTS SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS

F : Fabricant M : Mandataire D : Distributeur	Nom du test	Performances analytiques		Performances diagnostiques	
		Sensibilité	Spécificité ²	Sensibilité (* IC95)	Spécificité (* IC95)
AAZ-LMB	TROD'DENGUE	NS1 : 0,1 µg/mL IgG : 1/32 ^{*3} IgM : 1/8 ^{*3}	- 12 substances interférentes ont été testées et se sont révélées négatives. - 11 échantillons contenant des substances pathogènes ont été testés et n'ont révélés aucune réaction croisée.	NS1 : 95,7% (88,0%-98,5%) IgM/IgG : 95,8% (88,4%-98,6%)*1	NS1 : 98,3% (95,7%-99,3%) IgM/IgG : > 99,0% (99,0%-100%)
Abbott Diagnostics Korea Inc.	Bioline™ Dengue NS1 Ag	NS1 Dengue de type I (Hawaii) : 1,95x10 ^{1,375} TCID ₅₀ /mL NS1 Dengue de type II (910) : 1,95x10 ^{2,25} TCID ₅₀ /mL NS1 Dengue de type II (NGC-2) : 3,13x10 ^{5,125} TCID ₅₀ /mL NS1 Dengue de type III (S#25) : 6,25x10 ^{6,875} TCID ₅₀ /mL NS1 Dengue de type III (H87) : 1,56x10 ² TCID ₅₀ /mL NS1 Dengue de type IV (814669) : 1,56x10 ¹ TCID ₅₀ /mL NS1 Dengue de type IV (480) : 1,95x10 ^{0,75} TCID ₅₀ /mL	- 4 substances interférentes ont été testées et se sont révélées négatives. - 4 échantillons contenant des substances pathogènes ont été testés et n'ont révélés aucune réaction croisée.	NS1 : 92,4% (86,1%-95,9 %) autre étude : 81,6% (74,6%-87,1%)	NS1 : 98,4% (95,5%-99,5%) autre étude : 98,0% (89,5%-99,7%)
	Bioline™ Dengue IgG/IgM	specimen 1 : IgG : 2,64, IgM : 1,61 (index value by ELISA test) ^{*3} specimen 2 : IgG 2,64, IgM : 1,45 (index value by ELISA test) ^{*3}	- 4 substances interférentes ont été testées et se sont révélées négatives. - 4 échantillons contenant des substances pathogènes ont été testés et n'ont révélés aucune réaction croisée.	IgM/IgG : 94,6% (88,8%-97,5%)	IgM/IgG : 96,5% (93,0%-98,3%)
	Bioline™ Dengue Duo	NS1 Dengue de type I (Hawaii) : 1,95x10 ^{1,375} TCID ₅₀ /mL NS1 Dengue de type II (910) : 1,95x10 ^{2,25} TCID ₅₀ /mL NS1 Dengue de type II (NGC-2) : 3,13x10 ^{5,125} TCID ₅₀ /mL NS1 Dengue de type III (S#25) : 6,25x10 ^{6,875} TCID ₅₀ /mL NS1 Dengue de type III (H87) : 1,56x10 ² TCID ₅₀ /mL	- 4 substances interférentes ont été testées et se sont révélées négatives. - 4 échantillons contenant des substances pathogènes ont été testés et n'ont révélés aucune réaction croisée.	NS1 : 92,4% (86,1%-95,9 %) IgM/IgG : 94,2% (88,5%-97,2%) autres études (NS1 + IgM/IgG) : - 83,7% (78,4%-88,1%) - 92,9% (83,9%-97,1%) - 90,65% (87,24%-94,05 %) - 73,2% (65,5%-79,6 %)	NS1 : 98,4 % (95,5%-99,5 %) IgM/IgG : 96,4% (93,0%-98,2%) autres études (NS1 + IgM/IgG) : - 97,9% (88,7%-99,9%) - 88,8% (82,8%-93,2%) - 89,66% (82,68%-96,63%) - 100% (92,9%-100 %)

F : Fabricant M : Mandataire D : Distributeur	Nom du test	Performances analytiques		Performances diagnostiques	
		Sensibilité	Spécificité ²	Sensibilité (* IC95)	Spécificité (* IC95)
		NS1 Dengue de type IV (814669) : $1,56 \times 10^1$ TCID ₅₀ /mL NS1 Dengue de type IV (480) : $1,95 \times 10^{0,75}$ TCID ₅₀ /mL échantillon 1 : IgG : 3,44, IgM : 2,13 (index value by ELISA test) ³ échantillon 2 : IgG 2,90, IgM : 1,25 (index value by ELISA test) ³			
	Panbio™ Dengue Early Rapid	NS1 Dengue de type I : 2 ng/mL NS1 Dengue de type II : 20 ng/mL NS1 Dengue de type III : 100 ng/mL NS1 Dengue de type IV : 100 ng/mL	- 4 substances interférentes ont été testées et se sont révélées négatives. - 4 échantillons contenant des substances pathogènes ont été testés et n'ont révélés aucune réaction croisée.	NS1 : 91,89% (85,3% -95,7%)	NS1 : 98,39% (95,4%-99,5%)
BIOSYNEX SWISS SA	BIOSYNEX DENGUE Ab BSS	IgG : 0,228 (ELISA OD) ³ IgM : 0,237 (ELISA OD) ³	- 10 substances interférentes ont été testées et se sont révélées négatives. - 16 échantillons contenant des substances pathogènes ont été testés et n'ont révélés aucune réaction croisée.	IgG/IgM : 95,7% (88,0%-99,1%) ¹	IgG/IgM : 99,9% (99,1%-100,0%)
	BIOSYNEX DENGUE Ag BSS	NS1 Dengue de type I : 1,4 ng/mL NS1 Dengue de type II : 1,25 ng/mL NS1 Dengue de type III : 0,57 ng/mL NS1 Dengue de type IV : 2 ng/mL		NS1 : 95,8% (88,3%-99,1%)	NS1 : 96,2% (90,6%-99,0%)
	BIOSYNEX DENGUE COMBO BSS	NS1 Dengue de type I : 1,4 ng/mL NS1 Dengue de type II : 1,25 ng/mL NS1 Dengue de type III : 0,57 ng/mL NS1 Dengue de type IV : 2 ng/mL IgG : 0,228 (ELISA OD) ³ IgM : 0,237 (ELISA OD) ³		NS1 : 95,8% (88,3%-99,1%) IgG/IgM : 95,7% (88,0%-99,1%) ¹	NS1 : 96,2% (90,6%-99,0%) IgG/IgM : 99,9% (99,1%-100,0%)
CTK Biotech, Inc.	Test Rapide OnSite™ Duo Dengue Ag- IgG/IgM	NS1 Dengue de type I : 0,1 ng/mL NS1 Dengue de type II : 0,25 ng/mL NS1 Dengue de type III : 0,5 ng/mL NS1 Dengue de type IV : 2 ng/mL IgG : 1/100 ³ IgM : 1/10 ³	- 9 substances interférents ont été testées et se sont révélées négatives. - 15 échantillons contenant des substances pathogènes ont été testés et n'ont révélés aucune réaction croisée.	NS1 : 100% (84.5%-100%) IgG : 97.3% (86.2%-99.5%) IgM : 96.9% (84.3%-99.4%)	NS1 : 98.8% (96.5%-99.6%) IgG : 99.3% (97.5%-99.8%) IgM : 98.9% (96.9%-99.6%)

F : Fabricant M : Mandataire D : Distributeur	Nom du test	Performances analytiques		Performances diagnostiques	
		Sensibilité	Spécificité ²	Sensibilité (* IC95)	Spécificité (* IC95)
	Test Rapide OnSite™ Dengue Ag	NS1 Dengue de type I : 0,1 ng/mL NS1 Dengue de type II : 0,25 ng/mL NS1 Dengue de type III : 0,5 ng/mL NS1 Dengue de type IV : 2 ng/mL	- 9 substances interférentes ont été testées et se sont révélées négatives. - 21 échantillons contenant des substances pathogènes ont été testés et n'ont révélés aucune réaction croisée.	NS1 : 100% (96.8%-100%)	NS1 : 99.6% (97.6%-99.9%)
DIALAB	DIAQUICK Dengue IgG/IgM Ab Cassette	IgG : 1:32 ^{*3} IgM : 1:16 ^{*3}	- 10 substances interférentes ont été testées et se sont révélées négatives. - 15 échantillons contenant des substances pathogènes ont été testés et n'ont révélés aucune réaction croisée.	IgG : 98.4% (91.6%-100%) IgM : 75.0% (64.6%-83.6%) autre étude : IgG/IgM : 94,3% (87,2%-98,1%)* ¹	IgG : 99,3% (98,0%-99,9%) IgM : 99,8% (98,7%-100%) autre étude : IgG/IgM : 99,1% (97,7%-99,7%)
	DIAQUICK Dengue NS1 Ag Cassette	NS1 : 250 ng/mL	- 10 substances interférentes ont été testées et se sont révélées négatives. - 18 échantillons contenant des substances pathogènes ont été testés et n'ont révélés aucune réaction croisée.	NS1 : 95,8% (91,1%-98,4%)	NS1 : 96,1% (92,6%-98,4%)
	DIAQUICK Dengue Combo Cassette	NS1 : 250 ng/mL IgG : 1:32 ^{*3} IgM : 1:16 ^{*3}	- 10 substances interférentes ont été testées et se sont révélées négatives. - 16 échantillons contenant des substances pathogènes ont été testés et n'ont révélés aucune réaction croisée.	NS1 : 95,8% (91,1%-98,4%) IgG : 98,4% (91,6%-100%) IgM : 75,0% (64,6%-83,6%) autre étude : IgG/IgM : 94,3% (87,2%-98,1%)* ¹	NS1 : 96,1% (92,6%-98,4%) IgG : 99,3% (98,0%-99,9%) IgM : 99,8% (98,7%-100%) autre étude : IgG/IgM : 99,1% (97,7%-99,7%)
Hangzhou Alltest Biotech Co., Ltd	Dengue Combo Rapid Test Cassette (Whole Blood /Serum/Plasma)	NS1 : 250 ng/mL IgG : 1:32 ^{*3} IgM : 1:16 ^{*3}	- 10 substances interférentes ont été testées et se sont révélées négatives. - 15 échantillons contenant des substances pathogènes ont été testés et n'ont révélés aucune réaction croisée.	NS1 : 95,8% (91,1%-98,4%) IgG : 98,4% (91,6%-100%) IgM : 75,0% (64,6%-83,6%) autre étude : IgG/IgM : 94,3% (87,2%-98,1%)* ¹	NS1 : 96,1% (92,6%-98,4%) IgG : 99,3% (98,0%-99,9%) IgM : 99,8% (98,7%-100%) autre étude : IgG/IgM : 99,1% (97,7%-99,7%)
	Dengue Rapid Test Cassette (Whole Blood/Serum/Plasma)	IgG : 1:32 ^{*3} IgM : 1:16 ^{*3}		IgG : 98,4% (91,6%-100%) IgM : 75,0% (64,6%-83,6%) autre étude : IgG/IgM : 94,3% (87,2%-98,1%)* ¹	IgG : 99,3% (98,0%-99,9%) IgM : 99,8% (98,7%-100%) autre étude : IgG/IgM : 99,1% (97,7%-99,7%)

F : Fabricant M : Mandataire D : Distributeur	Nom du test	Performances analytiques		Performances diagnostiques	
		Sensibilité	Spécificité ^{*2}	Sensibilité (* IC95)	Spécificité (* IC95)
MP Biomedicals Asia Pacific Pte. Ltd.	MULTISURE Dengue Ab/Ag Rapid Test (CE)	NS1 Dengue de type I : 25 µg/mL NS1 Dengue de type II : 25 µg/mL NS1 Dengue de type III : 100 µg/mL NS1 Dengue de type IV : 100 µg/mL IgG-IgM : 1:1024 ^{*3}	- 7 substances interférentes ont été testées et se sont révélées négatives. - 10 échantillons contenant des substances pathogènes ont été testés et n'ont révélés aucune réaction croisée.	NS1 : 83,17% (74,42%-89,88%) IgA : 55,34% (48,27%-62,25%) IgM : 91,96% (87,60%-95,17%) IgG : 87,18% (80,90%-91,99%)	NS1 : 100% (99,08%-100%) IgA : 99,50% (98,21%-99,94%) IgM : 96,50% (94,20%-98,04%) IgG : 98,25% (96,43%-99,29%)
Nal von minden GmbH	NADAL® Dengue NS1 Ag+IgG/IgM Test	NS1 : 50 ng/mL IgG : 1:2048 ^{*3} IgM : 1:1024 ^{*3}	- 14 substances interférentes ont été testées et se sont révélées négatives. - 8 échantillons contenant des substances pathogènes ont été testés et n'ont révélés aucune réaction croisée.	NS1 : 93,94% (89,20%-96,68 %) IgM : 95,09% (90,62%-97,49 %) IgG : 95,83% (91,21%-98,08 %)	NS1 : 96,48% (92,92%-98,29%) IgM : 97,13% (93,45%-98,77%) IgG : 95,98% (91,93%-98,04%)
TODA PHARMA	Toda Dengdiag Combo	NS1 : 250 ng/mL IgG : 1:32 ^{*3} IgM : 1:16 ^{*3}	- 10 substances interférentes ont été testées et se sont révélées négatives. - 14 échantillons contenant des substances pathogènes ont été testés et n'ont révélés aucune réaction croisée.	NS1 : 95,8% (91,1%-98,4%) IgG/IgM : 94,3% (87,2%-98,1%)* ¹	NS1 : 96,1% (92,6%-98,4%) IgG/IgM : 99,1% (97,7%-99,7%)

*1 : La sensibilité diagnostique relative globale est calculée en tenant compte de la détection des IgM de l'infection primaire (anticorps apparaissant les premiers lors de l'infection primaire) et des IgG de l'infection secondaire (anticorps apparaissant en même temps que les IgM et présents en plus grande concentration lors de l'infection secondaire).

Le calcul est le suivant :

$$\text{Sensibilité diagnostique relative globale} = \frac{VP_{IgM \text{ infection primaire}} + VP_{IgG \text{ infection secondaire}}}{VP+FP_{IgM \text{ infection primaire}} + VP+FP_{IgG \text{ infection secondaire}}}, \text{ avec VP : vrais positifs, et FP : faux positifs.}$$

*2 : Le détail des données de spécificité analytique présenté dans les notices d'utilisation est exposé en annexe II.

*3 : données obtenus par des essais réalisés selon le protocole de chaque fabricant. Ces résultats ne sont donc pas comparables entre eux.

Évaluation technique de la sensibilité analytique, spécificité et réactivité

Parmi les 18 TDR dengue inclus dans cette étude, il y a 5 tests antigéniques, 4 tests sérologiques et 9 tests combo.

En fonction des dispositifs et des essais prévus, entre 20 et 90 tests unitaires par référence ont été envoyés au laboratoire de contrôle de l'ANSM afin d'évaluer leur sensibilité analytique.

A noter qu'un test combo a été demandé en plus grande quantité (120 tests unitaires reçus) pour servir de référence lors des différents essais de détermination de la sensibilité analytique.

Pour les tests antigéniques ou la partie antigénique des tests combo, les essais consistaient en la détermination de la sensibilité analytique et en la vérification de la spécificité des dispositifs vis-à-vis du virus Zika avec lequel il co-circule.

Pour les tests sérologiques ou la partie sérologique des tests combo, les essais consistaient en l'évaluation de la réactivité des dispositifs vis-à-vis de plasmas humains positifs aux IgM et IgG dirigées contre le virus de la dengue.

L'étude menée par le laboratoire de contrôle de l'ANSM est à visée comparative entre les tests.

Le détail du protocole d'évaluation est disponible en annexe I.

Résultats pour les tests antigéniques ou la composante antigénique des tests combo

Le tableau 4, ci-après, présente le détail des résultats des essais réalisés dans les laboratoires de contrôle de l'ANSM pour les 5 tests antigéniques et 9 tests combo disponibles sur le marché français.

Sensibilité globale

Les différents dispositifs peuvent se classer en deux groupes en fonction des sensibilités globales trouvées :

- ◆ un groupe de 8 TDR dengue présentant une sensibilité globale entre 5 et 50 ng/mL (en gras dans le tableau de résultats),
- ◆ un groupe de 4 TDR dengue présentant une sensibilité globale entre 10 et 100 ng/mL (en italique dans le tableau de résultats), ces 4 dispositifs étant des tests combo.

Parmi les dispositifs inclus dans les essais, le dispositif NADAL® Dengue NS1 Ag+IgG/IgM Test fabriqué par Nal von minden GmbH présente la meilleure sensibilité (détection de l'antigène NS1 entre 1,25 et 5 ng/mL).

Le dispositif MULTISURE Dengue Ab/Ag Rapid Test (CE) fabriqué par MP Biomedicals Asia Pacific Pte. Ltd. présente la moins bonne sensibilité (détection de l'antigène NS1 entre 100 et 500 ng/mL).

Par ailleurs, il est à noter que les résultats obtenus sont homogènes pour la détection antigénique des dispositifs d'un même fabricant (trois dispositifs fabriqués par de chez Abbott Diagnostics Korea Inc., deux fabriqués par BIOSYNEX SWISS SA, deux fabriqués par CTK Biotech, Inc., ainsi que les deux fabriqués par DIALAB).

Sensibilité vis-à-vis des différents sérotypes

La sensibilité analytique vis-à-vis des différents sérotypes de dengue apparaît hétérogène pour la majorité des dispositifs, avec une moins bonne détection systématique du sérotype 4.

En effet, pour la majorité des tests, on observe que la sensibilité vis-à-vis des sérotypes S1, S2, S3 est homogène avec la sensibilité globale mesurée pour chaque test. En revanche, la sensibilité vis-à-vis du sérotype S4 est moins bonne que pour celle des autres sérotypes.

Cependant, il est à noter que trois dispositifs présentent des sensibilités globales et des sensibilités vis-à-vis des 4 sérotypes comparables :

- ◆ le dispositif NADAL® Dengue NS1 Ag+IgG/IgM Test fabriqué par Nal von minden GmbH,
- ◆ le dispositif Panbio™ Dengue Early Rapid fabriqué par Abbott Diagnostics Korea Inc.,
- ◆ le dispositif BIOSYNEX DENGUE Ag BSS fabriqué par BIOSYNEX SWISS SA.

Spécificité

Aucun test n'a montré de réactivité croisée vis-à-vis de la protéine recombinante NS1 du virus Zika, néanmoins les trois tests de chez Abbott Diagnostics Korea Inc. (Bioline™ Dengue NS1 Ag, Bioline™ Dengue Duo, Panbio™ Dengue Early Rapid) ont présenté un léger signal avec cette protéine (à 500 ng/mL).

TABLEAU 4 : SENSIBILITE ANALYTIQUE ET SPECIFICITE DES TESTS RAPIDES DETECTANT LE VIRUS DE LA DENGUE PRESENTS SUR LE MARCHE FRANÇAIS

Fabricant	Nom du test	Sensibilités analytiques mesurées en fonction des sérotypes testés (S1, S2, S3, S4) en ng/mL					Spécificités analytiques		
		Sensibilité globale	S1	S2	S3	S4	Dengue (500 ng/mL)	Zika (500 ng/mL)	PBS
AAZ-LMB	TROD'DENGUE	10-25	10-25	2,5-25	5-25	10-100	+	-	NA
Abbott Diagnostics Korea Inc.	Bioline™ Dengue NS1 Ag	10-25	5-10	10-25	10-25	50-100	+	*+/-	-
	Bioline™ Dengue Duo	10-25	5-10	10-25	10-50	50-100	+	*+/-	-
	Panbio™ Dengue Early Rapid	10-50	5-25	5-25	10-50	10-50	+	*+/-	-
BIOSYNEX SWISS SA	BIOSYNEX DENGUE Ag BSS	5-25	5-10	2,5-10	2,5-5	10-50	+	-	NA
	BIOSYNEX DENGUE COMBO BSS	5-50	5-50	5-25	5-10	50-100	+	-	NA
CTK Biotech, Inc.	Test Rapide OnSite™ Duo Dengue Ag-IgG/IgM	10-100	50-500	5-25	50-200	100-500	+	-	NA
	Test Rapide OnSite™ Dengue Ag	25-100	50-200	10-25	50-200	100-200	+	-	NA
DIALAB	DIAQUICK Dengue NS1 Ag Cassette	10-25	10-25	10-25	10-25	50-100	+	-	NA
	DIAQUICK Dengue Combo Cassette	10-50	25-50	25-100	10-50	25-200	+	-	NA
Hangzhou Alltest Biotech Co., Ltd	Dengue Combo Rapid Test Cassette (Whole Blood /Serum/Plasma)	50-100	25-100	25-100	25-100	50-200	+	-	NA
MP Biomedicals Asia Pacific Pte. Ltd.	MULTISURE Dengue Ab/Ag Rapid Test (CE)	100-500	100-500	50-200	50-200	100-500	+	-	NA
Nal von minden GmbH	NADAL® Dengue NS1 Ag+IgG/IgM Test	1,25-5	2,5-10	1,25-5	2,5-5	10-50	+	-	NA
TODA PHARMA	Toda Dengdiag Combo	10-100	10-100	10-100	5-100	50-200	+	-	NA

Légende : dispositif antigénique : dispositif combo :

*résultats faiblement positif

Résultats pour les tests sérologiques ou la composante sérologique des tests combo

En préambule, il est à noter que des essais de validation sur un test reçu en plus grande quantité (Test Rapide OnSite™ Duo Dengue Ag-IgG/IgM - REF R0062C) ont montré une bonne reproductibilité de détection que ce soit sur la sensibilité analytique globale ou vis-à-vis des différents sérotypes.

Le tableau 5, ci-après, présente le détail des résultats des essais réalisés dans les laboratoires de contrôle de l'ANSM pour les 4 tests sérologiques et 9 tests combo disponibles sur le marché français.

Réactivité des dispositifs vis-à-vis des plasmas humains

Les 4 tests sérologiques ont détecté les IgG et IgM présents dans le plasma humain positif, Concernant les 9 tests combo : 7 d'entre eux ont détecté les IgG et les IgM, et 2 dispositifs ont détecté seulement les IgM, il s'agit des dispositifs suivants :

- ◆ NADAL® Dengue NS1 Ag+IgG/IgM Test fabriqué par Nal von minden GmbH,
- ◆ MULTISURE Dengue Ab/Ag Rapid Test (CE) fabriqué par MP Biomedicals Asia Pacific Pte. Ltd.

De plus, il est à noter que le test DIAQUICK Dengue Combo Cassette fabriqué par DIALAB (noté avec un astérisque dans le tableau de résultats) reconnaît faiblement les IgM par rapport aux autres tests et par rapport à la détection de ce test vis-à-vis des IgG.

Aucun test n'a montré de positivité vis-à-vis du plasma humain négatif.

TABLEAU 5 : REACTIVITE DES TESTS RAPIDES DETECTANT LE VIRUS DE LA DENGUE PRESENTS SUR LE MARCHE FRANÇAIS

Fabricant	Nom du test	Réactivité en fonction des plasmas humains testés	
		IgG	IgM
AAZ-LMB	TROD'DENGUE	+	+
Abbott Diagnostics Korea Inc.	Bioline™ Dengue IgG/IgM	+	+
	Bioline™ Dengue Duo	+	+
BIOSYNEX SWISS SA	BIOSYNEX DENGUE Ab BSS	+	+
	BIOSYNEX DENGUE COMBO BSS	+	+
CTK Biotech, Inc.	Test Rapide OnSite™ Duo Dengue Ag-IgG/IgM	+	+
DIALAB	DIAQUICK Dengue IgG/IgM Ab Cassette	+	+
	DIAQUICK Dengue Combo Cassette	+	*+/-
Hangzhou Alltest Biotech Co., Ltd	Dengue Combo Rapid Test Cassette (Whole Blood/Serum/Plasma)	+	+
	Dengue Rapid Test Cassette (Whole Blood/Serum/Plasma)	+	+
MP Biomedicals Asia Pacific Pte. Ltd.	MULTISURE Dengue Ab/Ag Rapid Test (CE)	-	+
Nal von minden GmbH	NADAL® Dengue NS1 Ag+IgG/IgM Test	-	+
TODA PHARMA	Toda Dengdiag Combo	+	+

Légende : dispositif sérologique : dispositif combo :

*résultats faiblement positif

CONCLUSION

Le présent contrôle du marché est réalisé dans un contexte de recrudescence des cas de dengue importés en France métropolitaine, de circulation très active de cette maladie infectieuse émergente, notamment en Martinique et Guadeloupe. De plus, la venue de voyageurs attendue à l'occasion des Jeux olympiques 2024 à Paris et dans d'autres sites français va favoriser le brassage de populations en pleine saison favorable au développement du moustique-tigre.

Ce contrôle de marché a permis de réaliser un état des lieux des caractéristiques des tests rapides détectant le virus de la dengue disponibles sur le marché français. Ainsi, 18 TDR dengue ont été identifiés comme présents sur le marché français, répartis entre :

- ◆ 5 tests antigéniques détectant la protéine NS1,
- ◆ 4 tests sérologiques détectant les IgM et les IgG dirigées contre le virus de la dengue,
- ◆ 9 tests combo comprenant à la fois une composante antigénique et une sérologique.

Lors de ce contrôle de marché, un contrôle documentaire des notices d'utilisation des dispositifs a été réalisé afin garantir la conformité réglementaire de ces dernières.

Le contrôle documentaire a également permis de mettre en évidence les caractéristiques principales des dispositifs inclus dans ce contrôle de marché.

Tous les dispositifs ont un temps de lecture similaires variant entre 10 et 25 minutes.

La sensibilité diagnostique des dispositifs est supérieure à 90% à l'exception des dispositifs suivants :

- ◆ Les dispositifs fabriqués par DIALAB et Hangzhou Alltest Biotech Co., Ltd ont une sensibilité diagnostique de 75% pour la détection du paramètre NS1,
- ◆ Le dispositif MULTISURE Dengue Ab/Ag Rapid Test (CE) fabriqué par MP Biomedicals Asia Pacific Pte. Ltd. revendique une sensibilité diagnostique de 83,17% pour la détection du paramètre NS1 et de 87,18% pour la détection du paramètre IgG.

La spécificité diagnostique des dispositifs est supérieure à 96% pour tous les paramètres mesurés.

De plus, une étude comparative des performances des TDR dengue a également été menée par le laboratoire de contrôle de l'ANSM. Une partie de l'étude a consisté à comparer la sensibilité analytique des tests antigéniques et de la composante antigénique des tests combo vis-à-vis des protéines NS1 recombinantes des 4 sérotypes du virus de la dengue circulants. La spécificité a aussi été vérifiée avec une protéine recombinante NS1 du virus Zykra. L'autre partie de l'étude s'est intéressée à la réactivité des tests sérologiques et de la composante sérologique des tests combo vis-à-vis d'un plasma humain positif aux IgM et IgG dirigées contre le virus de la dengue.

Concernant les essais des tests antigéniques et de la composante antigénique des tests combo, l'étude a montré une sensibilité analytique globale comprise entre 5 et 100 ng/mL pour tous les tests sauf pour :

- ◆ le dispositif NADAL® Dengue NS1 Ag+IgG/IgM Test fabriqué par Nal von minden GmbH qui présente la meilleure sensibilité parmi les dispositifs inclus dans l'étude (de 1,25 à 5 ng/mL),
- ◆ le dispositif MULTISURE Dengue Ab/Ag Rapid Test (CE) fabriqué par MP Biomedicals Asia Pacific Pte. Ltd. qui affiche la moins bonne sensibilité parmi les dispositifs inclus dans l'étude (100 et 500 ng/mL).

La comparaison entre la sensibilité analytique globale et celles vis-à-vis des différents sérotypes, montre que pour la majorité des tests, la sensibilité vis-à-vis des sérotypes S1, S2, S3 est relativement homogène avec la sensibilité globale mesurée et que la sensibilité vis-à-vis du sérotype S4 est moins bonne.

Concernant les essais des tests sérologiques et de la composante sérologique des tests combo, tous les tests sérologiques ont détecté les IgM et les IgG présentes dans le plasma humain positif. Pour les tests combo :

- ◆ 6 dispositifs détectent les IgM et les IgG,
- ◆ 1 dispositif (DIAQUICK Dengue Combo Cassette fabriqué par DIALAB) détecte les IgG mais reconnaît faiblement les IgM,

- ◆ 2 dispositifs (NADAL® Dengue NS1 Ag+IgG/IgM Test fabriqué par Nal von minden GmbH et MULTISURE Dengue Ab/Ag Rapid Test (CE) fabriqué par MP Biomedicals Asia Pacific Pte. Ltd.) détectent seulement les IgM et pas les IgG. Néanmoins, il est à noter qu'après avoir eu connaissance de ses résultats, le fabricant Nal Von Minden a testé son dispositif et nous a fourni des données mettant en avant l'absence de faux résultats pour la détection des IgG et validant le bon fonctionnement du dispositif. Ces résultats contradictoires pourraient être expliqués par la nature des échantillons humains testés (provenant d'un seul donneur pour l'ANSM, pool de 9 sérums humains pour le fabricant du dispositif).

En conclusion, les produits inclus dans ce contrôle de marché respectent la réglementation applicable et ont des performances satisfaisantes. Néanmoins, au regard de l'ensemble des résultats, on peut souligner que :

- ◆ Le dispositif NADAL® Dengue NS1 Ag+IgG/IgM Test fabriqué par Nal von minden GmbH, présente, sur la composante antigénique, la meilleure sensibilité (à la fois pour la sensibilité globale et la sensibilité vis-à-vis des 4 sérotypes) mais, sur la composante sérologique, n'a pas détecté les IgG lors des essais menés dans le laboratoire de l'ANSM. Toutefois, des essais supplémentaires ont été menés par le fabricant et confirment une bonne détection des IgG.
- ◆ Le dispositif MULTISURE Dengue Ab/Ag Rapid Test (CE) fabriqué par MP Biomedicals Asia Pacific Pte. Ltd. présente sur la composante antigénique, une sensibilité analytique globale et une sensibilité vis-à-vis des 4 sérotypes moindre que celle trouvée pour les autres dispositifs, et qui, sur la composante sérologique, n'a pas détecté les IgG. Le fabricant revendique pour ce dispositif une sensibilité diagnostique de 83,17%, de 91,96% et de 87,18% pour la détection respectivement des paramètres NS1, IgM et IgG alors que la majorité des dispositifs inclus dans ce contrôle de marché revendique une sensibilité diagnostique supérieure à 90%.
- ◆ Les dispositifs DIAQUICK Dengue IgG/IgM Ab Cassette et DIAQUICK Dengue Combo Cassette fabriqués par DIALAB et les dispositifs Dengue Combo Rapid Test Cassette (Whole Blood/ Serum/ Plasma) et Dengue Rapid Test Cassette (Whole Blood/ Serum/ Plasma) fabriqués par Hangzhou Alltest Biotech Co., Ltd revendiquent une sensibilité diagnostique de 75% pour la détection du paramètre IgM (98.4% pour les IgG) alors que la majorité des dispositifs inclus dans ce contrôle de marché revendique une sensibilité diagnostique supérieure à 90%.

ANNEXE I

PROTOCOLE D'ESSAIS DES TDR DENGUE

Le contrôle du marché inclut des tests antigéniques, des tests sérologiques et des tests combo (antigénique + sérologique). Ainsi, les protocoles d'essais réalisés diffèrent en fonction du type de dispositif. Ils sont détaillés ci-après.

I. Tests antigéniques ou la partie antigénique d'un test combo :

Ces dispositifs détectent l'antigène NS1 du virus de la dengue dans le sang, le sérum ou le plasma humain. Or, le virus de la dengue comprend 4 sérotypes et l'antigène NS1 diffère selon le sérotype.

Les essais réalisés ont consisté :

- ♦ à déterminer la sensibilité analytique (sensibilité analytique globale et sensibilité analytique vis-à-vis de chaque sérotype),
- ♦ à vérifier la spécificité des tests. En effet, le virus de la dengue co-circule avec le virus Zika (ZIKV) phylogénétiquement proche de celui de la dengue avec une identité comprise entre 53% et 56% en fonction du sérotype étudié. Une protéine recombinante NS1 de Zika a donc été choisie pour tester la spécificité.

1. Sensibilité analytique

Pour évaluer la sensibilité analytique, 4 protéines recombinantes NS1, représentatives des 4 sérotypes de dengue (S1, S2, S3 et S4 pour les sérotypes 1, 2, 3 et 4 respectivement), commercialisées par la société Native Antigen ont été utilisées. Des gammes de concentration en solution PBS allant de 2,5 ng/mL à 500 ng/mL ont été testées. Le volume de dépôt et le temps de lecture ont suivi les instructions données dans la notice de chaque test.

Les résultats sont rendus en intervalle de concentration, la limite basse étant la première concentration trouvée négative et la limite haute la première concentration trouvée positive. Chaque essai a été reproduit trois fois par 3 opérateurs différents et la lecture des résultats de chaque essai a été effectuée par 2 opérateurs indépendants.

Dans un premier temps, pour évaluer la sensibilité analytique globale, les 4 protéines ont été mélangées en égale quantité puis la gamme de dilution a été réalisée.

Dans un second temps la sensibilité analytique vis-à-vis de chaque sérotype a été évaluée en ciblant la concentration trouvée positive en sensibilité analytique globale.

2. Spécificité

Pour tester la spécificité, une protéine recombinante NS1 du virus Zika commercialisée par la société Native Antigen a été préparée en PBS à 500ng/mL et comparée au résultat obtenu avec le mélange des 4 protéines NS1 du virus de la dengue à 500 ng/mL.

Un test matrice a été réalisé pour les kits faiblement réactif avec du PBS. Ce test n'a pas été fait pour les kits dont le résultat été clairement négatif.

II. Tests sérologiques ou la partie sérologique d'un test combo :

Ces tests détectent les anticorps humains dirigés contre les antigènes du virus de la dengue dans le sang, le sérum ou le plasma humain.

Les essais réalisés ont consistés à évaluer la réactivité des tests vis-à-vis de plasmas humains positifs aux IgM et IgG dirigées contre la dengue (en l'absence d'information sur la nature de l'antigène utilisé dans chacun de ces tests).

La réactivité des tests sérologiques a été évaluée sur un plasma humain commercialisé par la société

LGC Seracare dosé positif, par dosage ELISA, aux IgM et aux IgG dirigés contre le virus de la dengue et à la protéine NS1 du virus de la dengue (sérotypage non connu).

Pour le choix d'un témoin négatif, compte tenu qu'aucun plasma dengue négatif et zika positif n'est disponible sur le plan commercial (car ces virus cocirculent), un plasma humain négatif de l'Etablissement Français du Sang a servi de témoin négatif (le statut sérologique est inconnu mais considéré négatif en raison de sa provenance géographique).

L'ensemble des essais menés sur les plasmas humains ont été réalisés en laboratoire L3 par 2 opérateurs. Le volume de dépôt et le temps de lecture ont suivi les instructions données dans la notice de chaque test. Chaque essai a été reproduit trois fois et la lecture des résultats de chaque essai a été effectuée par les 2 opérateurs. Le test a été jugé positif si une positivité était obtenue sur au moins un des 3 essais et négatif si les 3 essais montraient un résultat négatif.

III. Tests combo (antigénique + sérologique).

Les essais réalisés ont consisté pour la composante « antigénique » à déterminer la sensibilité analytique et à vérifier la spécificité et pour la composante « sérologique » à évaluer la réactivité, en suivant les modes opératoires décrits pour chaque composante (cf ci-dessus).

IV. Conditions de manipulation :

Les essais d'antigénicité réalisés sur protéine recombinante seront réalisés en laboratoire L1.

Les essais mettant en œuvre des plasmas positifs seront menés dans le laboratoire L3 afin de maintenir un niveau de sécurité optimal et de garantir une inactivation des déchets appropriée.

ANNEXE II

DONNÉES DE SPÉCIFICITÉ ANALYTIQUE

TABLEAU 3 BIS : DONNEES DE SPECIFICITE ANALYTIQUE DES TESTS RAPIDES DETECTANT LE VIRUS DE LA DENGUE PRESENTS SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS

F : Fabricant M : Mandataire D : Distributeur	Nom du test	Interférences testés	Réactions croisées testées
F : AAZ-LMB M : NA D : AAZ-LMB	TROD'DENGUE	4-Acetamidophenol : 1mg/ml Acide acétylsalicylique (aspirine) : 0.2mg/ml Bilirubine : 0.3mg/ml Acide gentisique : 0.2mg/ml Phénothiazine : 0.2mg/ml Acide ascorbique : 0.2mg/ml EDTA : 0.2 mg/ml Hémoglobine : 10 mg/ml Acide oxalique : 0.2mg/ml Créatine : 1mg/ml Ethanol : 1% Méthanol : 1%	Sérum de femme enceinte, HBsAg, VIH, FR, syphilis, VHC, VHA, AFP, H. Pylori, PSA, Troponine I
F : Abbott Diagnostics Korea Inc. M : MT (Medical Technology) Promedt Consulting GmbH D : Abbott Rapid Diagnostics SAS	Bioline™ Dengue NS1 Ag	échantillons hémolytiques	Encéphalite japonaise : 0 tests positifs/25 Fièvre jaune : 0 tests positifs/25 Paludisme à P. falciparum : 0 tests positifs/25 Paludisme à P. vivax : 0 tests positifs/25
	Bioline™ Dengue IgG/IgM	échantillons lipémiques	
	Bioline™ Dengue Duo	échantillons ictériques	
	Panbio™ Dengue Early Rapid	échantillons contenant des facteurs rhumatoïdes	
F : BIOSYNEX SWISS SA M : BIOSYNEX SA D : BIOSYNEX SA	BIOSYNEX DENGUE Ab BSS	Acétaminophène : 20 mg/dL Caféine : 20 mg/dL	HAMA, FR, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb, syphilis, VIH, VHC, H. Pylori, mononucléose, CMV, rubéole, toxoplasmose, Zika
	BIOSYNEX DENGUE Ag BSS	Acide acétylsalicylique : 20 mg/dL Créatine : 200 mg/dL Acide ascorbique : 2 g/dL	
	BIOSYNEX DENGUE COMBO BSS	Acide gentisique : 20 mg/dL Albumine : 2 g/dL Hémoglobine : 1 000 mg/dL Bilirubine : 1 g/dL Acide oxalique : 600 mg/dL	

F : Fabricant M : Mandataire D : Distributeur	Nom du test	Interférences testés	Réactions croisées testées
F : CTK Biotech, Inc. M : MDSS GmbH D : Eurobio scientific	Test Rapide OnSite™ Duo Dengue Ag-IgG/IgM	Albumine : 60 g/L Héparine : 3,000 U/L Bilirubine : 20 mg/dL Acide salicylique : 4.34 mmol/L	Chikungunya, CMV, VHA, VHB, VHC, VIH, hCG, H. pylori, TB, T. gondii, Typhoïde, Rubéole, AAN, HAMA, FR (jusqu'à 8,400 IU / mL)
	Test Rapide OnSite™ Dengue Ag	Créatinine : 442 µmol/L Citrate de sodium : 3.8% EDTA : 3.4 µmol/L IgG humain : 1,000 mg/dL Glucose : 55 mmol/L	Chikungunya, CMV, VHA, VHB, VHC, VIH, H. pylori, HSV-1, HSV-2, Leishmania, Malaria, TB, T. gondii, T. pallidum, Typhoïde, Rubella, Zika, AAN, HAMA, Femmes enceintes, FR (jusqu'à 8,400 IU / mL)
F : DIALAB M : NA D : Sasu Aximed France	DIAQUICK Dengue IgG/IgM Ab Cassette	Acétaminophène : 20 mg/dL Caféine : 20 mg/dL	HAMA, FR, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBcAb, anti-Syphilis, anti-VIH, VHC, anti-H. Pylori, anti-MONO, anti-CMV, anti-Rubella, anti-TOXO
	DIAQUICK Dengue NS1 Ag Cassette	Acide acétylsalicylique : 20 mg/dL Acide gentisique : 20mg/dL Acide ascorbique : 2 g/dL Hémoglobine : 1000 mg/dL Bilirubine : 1 g/dL	IgG anti-HAMA, IgG anti-FR, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb, IgG anti-syphilis, anti-VIH, IgG anti-VHC, IgG anti-H. pylori, IgM anti-MONO, IgG anti-CMV, IgM anti-CMV, IgG anti-rubéole, IgM anti-rubéole, IgG anti-TOXO, IgM anti-TOXO
	DIAQUICK Dengue Combo Cassette	Albumine : 2 g/dL Créatine : 200mg/dL Acide oxalique : 60 mg/dL	HAMA, FR, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb, anti-Syphilis, anti-VIH, anti-VHC, anti-H. Pylori, anti-MONO, anti-CMV, anti-Rubella, anti-TOXO
F : Hangzhou Alltest Biotech Co., Ltd M : MedNet EC-REP GmbH D : MEDIFF	Dengue Combo Rapid Test Cassette (Whole Blood/Serum/Plasma)	Acétaminophène : 20 mg/dL Caféine : 20 mg/dL Acide acétylsalicylique : 20 mg/dL Acide gentisique : 20 mg/dL Acide ascorbique : 2 g/dL	HAMA, FR, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb, syphilis, VIH, VHC, H. pylori, mononucléose, CMV, rubéole, toxoplasmose
	Dengue Rapid Test Cassette (Whole Blood/Serum/Plasma)	Albumine : 2 g/dL Créatine : 200 mg/dL Hémoglobine : 1 000 mg/dL Bilirubine : 1 g/dL Acide oxalique : 60 mg/dL	

F : Fabricant M : Mandataire D : Distributeur	Nom du test	Interférences testés	Réactions croisées testées
F : MP Biomedicals Asia Pacific Pte. Ltd. M : MP Biomedicals Germany GmbH D : RELAB	MULTISURE Dengue Ab/Ag Rapid Test (CE)	Ictérique : 100,00% (08/08) Hémolysé : 100,00% (08/08) Triglycéride : 100,00% (08/08) Lipémique : 100,00% (06/06) Protéines totales : 100,00% (04/04) Bilirubine totale : 100,00% (07/07) AAN : 88,89% (08/09)	FR : 100,00% (10/10) Hépatite A : 100,00% (10/10) HBsAg : 100,00% (03/03) Hépatite C : 100,00% (06/06) Rougeole IgG : 100,00% (09/09) HTLV-I : 90,00% (09/10) VIH 1/2 : 88,89% (08/09) Hépatite E : 100,00% (05/05) Chikungunya : 100,0% (5/5) Japanese Encephalitis : 88.9% (8/9)
F : nal von minden GmbH M : NA D : nal von minden GmbH, Securimed, MEDIFF	NADAL® Dengue NS1 Ag+IgG/IgM Test	Albumine : 60 g/L Paracétamol (acétaminophène) : 0,2 mg/mL Atropine : 0,2 mg/mL Acide acétylsalicylique : 0,2 mg/mL Acide ascorbique : 0,2 mg/mL Bilirubine : 0,2 mg/mL Créatinine : 442 µmol/L Citrate de sodium : 3,80 % Caféine : 0,2 mg/mL EDTA : 3,4 µmol/L Hémoglobine : 2 g/L Héparine de sodium : 3000 UI/mL Glucose : 55 mmol/L Acide salicylique : 4,34 mmol/L	IgM anti-VHA, HBsAg, IgM anti-VHC, IgG anti-H. pylori, IgM anti-Mycobacterium tuberculosis, IgG anti-Treponema pallidum, FR (2500UI/mL)
F : TODA PHARMA M : NA D : TODA PHARMA	Toda Dengdiag Combo	Acétaminophène : 20 mg/dL Caféine : 20 mg/dL Acide acétylsalicylique : 20 mg/dL Acide gentisique : 20mg/dL Acide ascorbique : 2 g/dL Hémoglobine : 1000 mg/dL Bilirubine : 1 g/dL Albumine : 2 g/dL Créatine : 200mg/dL Acide oxalique : 60 mg/dL	HAMA, FR, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBcAb, anti-Syphilis, anti-VIH, VHC, anti-H. Pylori, anti-MONO, anti-CMV, anti-Rubella, anti-TOXO



143/147, boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél. : +33 (0) 1 55 87 30 00

  @ansm

ansm.sante.fr