

**VETAGRO SUP  
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n° 137

***SENSIBILITE ET SPECIFICITE DES TESTS  
IMMUNODIAGNOSTIQUES RAPIDES UTILISES DANS LE  
CAS DE PARASITOSE ET MALADIES VECTORISEES CHEZ  
LES CARNIVORES DOMESTIQUES : REVUE SYSTEMATIQUE***

**THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 21 décembre 2018  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*DAUPHIN Clélia*





**VETAGRO SUP  
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n° 137

***SENSIBILITE ET SPECIFICITE DES TESTS  
IMMUNODIAGNOSTIQUES RAPIDES UTILISES DANS LE  
CAS DE PARASITOSE ET MALADIES VECTORISEES CHEZ  
LES CARNIVORES DOMESTIQUES : REVUE SYSTEMATIQUE***

**THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 21 décembre 2018  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*DAUPHIN Clélia*





LISTE DES ENSEIGNANTS DU CAMPUS VETERINAIRE DE LYON (1<sup>ER</sup> MARS 2018)

Nom	Prénom	Département	Grade
ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DEMONT	Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
JAUSSAUD	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
JEANNIN	Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Inspecteur en santé publique vétérinaire (ISPV)
JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Contractuel
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDoux	Dorothee	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Stagiaire
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MATEOS	Stevana	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
RIVES	Germain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGEANT	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS-CANCIAN	Aurélié	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur



## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Jean MENOTTI,**

*De la Faculté de Médecine de Lyon Est,*

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et pour l'intérêt porté à ce manuscrit,

Hommages respectueux.

**A Monsieur le Professeur Lionel ZENNER,**

*Du campus vétérinaire de Lyon, VetAgro Sup,*

Pour nous avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail, pour son soutien et ses conseils précieux tout au long de sa réalisation,

Mes remerciements les plus sincères.

**A Monsieur le Professeur Gilles BOURDOISEAU,**

*Du campus vétérinaire de Lyon, VetAgro Sup,*

Pour nous avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse et pour l'attention portée à cet ouvrage,

Sincères remerciements.



## TABLE DES MATIERES

Table des annexes .....	9
Table des figures.....	11
Table des tableaux.....	13
Liste des abréviations.....	15
Introduction.....	17
I. Notions préalables.....	19
A. Tests diagnostiques .....	19
1. Technique ELISA.....	19
2. Technique d'immunochromatographie.....	20
B. Performance diagnostique des tests .....	22
1. Sensibilité et spécificité .....	22
2. Valeurs prédictives .....	23
3. Concordance .....	23
II. Evidence-based medicine.....	25
A. Définition et intérêt .....	25
B. Revue systématique et grille PRISMA-DTA.....	26
C. Qualité des études primaires.....	27
III. Revue systématique .....	31
A. Matériel et méthode.....	31
1. Recherche des tests.....	31
2. Recherche des articles .....	32
3. Extraction des données .....	34
4. Evaluation qualitative des articles .....	35
5. Synthèse des résultats .....	42
6. Evaluation de la revue systématique.....	42
B. Résultats généraux sur la recherche d'articles.....	43
C. Résultats et discussion par maladie parasitaire .....	56
1. <i>Angiostrongylus vasorum</i> .....	56
2. <i>Dirofilaria immitis</i> .....	60
3. <i>Cryptosporidium parvum</i> .....	76

4. <i>Giardia duodenalis</i> .....	81
5. <i>Leishmania infantum</i> .....	90
6. <i>Neospora caninum</i> .....	102
D. Résultats et discussion par maladie bactérienne vectorisée .....	104
1. <i>Anaplasma phagocytophilum</i> .....	104
2. <i>Borrelia burgdorferi</i> .....	110
3. <i>Ehrlichia canis</i> .....	117
E. Discussion générale.....	126
1. Limites d'une revue systématique.....	126
2. Quels tests utiliser ?.....	126
3. Standards de référence .....	128
4. Informations sur les tests et conflit d'intérêt.....	129
5. Tests rapides d'orientation diagnostique.....	133
Conclusion .....	135
Bibliographie .....	137
Annexes .....	149

## TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Grille PRSIMA-DTA (McInnes <i>et al.</i> , 2018) utilisée pour rédiger cette revue systématique. ....	149
Annexe 2 : Grille PRISMA-DTA pour abstract (McInnes <i>et al.</i> , 2018), appliquée sur le résumé de la thèse présent en quatrième de couverture. ....	151



## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique des différents types d'ELISA (Bene <i>et al.</i> , 2014).....	20
Figure 2 : Différentes étapes d'un ELISA de type sandwich (Bene <i>et al.</i> , 2014). .....	20
Figure 3 : Représentation schématique de l'immunochromatographie sur membrane (Bene <i>et al.</i> , 2014).....	21
Figure 4 : Schématisation de la procédure de sélection des items de la grille PRISMA-DTA. .	27
Figure 5 : Schématisation de la procédure de sélection des items de la grille QUADAS.....	28
Figure 6 : Schématisation de la conception du QUADAS 2. ....	29
Figure 7 : Schématisation des étapes de tri lors de la sélection des articles.....	33
Figure 8 : Grille QUADAS 2 utilisée pour l'évaluation de la qualité des articles. ....	37
Figure 9 : Schématisation de l'estimation du risque de biais sur la sélection des patients en fonction des réponses aux questions.....	39
Figure 10 : Schématisation des étapes de sélection des articles lors de la recherche 1. ....	43
Figure 11 : Schématisation des étapes de sélection des articles lors de la recherche 2. ....	44
Figure 12 : Schématisation des étapes de sélection des articles envoyés par les laboratoires. ....	45
Figure 13 : Schématisation de l'attribution des couleurs résumant les risques de biais des articles. ....	47
Figure 14 : Comparaison des sensibilités et spécificités du test diagnostiquant <i>A. vasorum</i> entre la littérature scientifique et les données du fabricant. ....	59
Figure 15 : Comparaison des sensibilités et spécificités des tests diagnostiquant <i>D. immitis</i> entre la littérature scientifique et les données des fabricants. ....	75
Figure 16 : Comparaison des sensibilités et spécificités des tests diagnostiquant <i>C. parvum</i> entre la littérature scientifique et les données des fabricants. ....	80
Figure 17 : Comparaison des sensibilités et spécificités des tests diagnostiquant <i>G. duodenalis</i> entre la littérature scientifique et les données des fabricants. ....	89
Figure 18 : Comparaison des sensibilités et spécificités des tests diagnostiquant <i>L. infantum</i> entre la littérature scientifique et les données des fabricants.. ....	101
Figure 19 : Comparaison des sensibilités et spécificités des tests diagnostiquant <i>A. phagocytophilum</i> entre la littérature scientifique et les données des fabricants.....	109
Figure 20 : Comparaison des sensibilités et spécificités des tests diagnostiquant <i>B. burgdorferi</i> entre la littérature scientifique et les données du fabricant.....	116
Figure 21 : Comparaison des sensibilités et spécificités des tests diagnostiquant <i>E. canis</i> entre la littérature scientifique et les données des fabricants.....	125



## TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Tableau 2x2 résumant les résultats d'un test.....	22
Tableau II : Résumé des résultats combinés de deux tests. ....	23
Tableau III : Interprétation de la concordance selon le coefficient kappa. ....	24
Tableau IV : Résumé de l'évaluation de la qualité des articles via la grille QUADAS 2.....	48
Tableau V : Tests rapides recensés permettant le diagnostic d'angiostrongylose. ....	58
Tableau VI : Résumé des caractéristiques de l'article portant sur <i>Angiostrongylus vasorum</i> . 58	
Tableau VII : Résumé des résultats de l'article portant sur <i>Angiostrongylus vasorum</i> . ....	58
Tableau VIII : Tests rapides recensés permettant le diagnostic de dirofilariose. ....	62
Tableau IX : Résumé des caractéristiques des articles portant sur <i>Dirofilaria immitis</i> . ....	68
Tableau X : Résumé des résultats des articles portant sur <i>Dirofilaria immitis</i> . ....	70
Tableau XI : Tests rapides recensés permettant le diagnostic de cryptosporidiose.....	78
Tableau XII : Résumé des caractéristiques de l'article portant sur <i>Cryptosporidium parvum</i> . 79	
Tableau XIII : Résumé des résultats de l'article portant sur <i>Cryptosporidium parvum</i> . ....	79
Tableau XIV : Tests rapides recensés permettant le diagnostic de giardiose.....	82
Tableau XV : Résumé des caractéristiques des articles portant sur <i>Giardia duodenalis</i> . ....	86
Tableau XVI : Résumé des résultats des articles portant sur <i>Giardia duodenalis</i> .....	87
Tableau XVII : Tests rapides recensés permettant le diagnostic de leishmaniose. ....	92
Tableau XVIII : Résumé des caractéristiques des articles portant sur <i>Leishmania infantum</i> . . 97	
Tableau XIX : Résumé des résultats des articles portant sur <i>Leishmania infantum</i> . ....	99
Tableau XX : Test rapide recensé permettant le diagnostic de néosporose. ....	103
Tableau XXI : Tests rapides recensés permettant le diagnostic d'anaplasmose. ....	106
Tableau XXII : Résumé des caractéristiques des articles portant sur <i>Anaplasma phagocytophilum</i> .....	107
Tableau XXIII : Résumé des résultats des articles portant sur <i>Anaplasma phagocytophilum</i> . .....	108
Tableau XXIV : Tests rapides recensés permettant le diagnostic de borréliose. ....	113
Tableau XXV : Résumé des caractéristiques des articles portant sur <i>Borrelia burgdorferi</i> . .. 114	
Tableau XXVI : Résumé des résultats des articles portant sur <i>Borrelia burgdorferi</i> . ....	115
Tableau XXVII : Tests rapides recensés permettant le diagnostic d'ehrlichiose. ....	118
Tableau XXVIII : Résumé des caractéristiques des articles portant sur <i>Ehrlichia canis</i> . ....	121
Tableau XXIX : Résumé des résultats des articles portant sur <i>Ehrlichia canis</i> . ....	123

Tableau XXX : Tests rapides indiquant la détection d' <i>Ehrlichia ewingii</i> parmi ceux détectant <i>Ehrlichia canis</i> .....	124
Tableau XXXI : Résumé des résultats de l'article portant sur <i>Ehrlichia ewingii</i> . .....	124
Tableau XXXII : Nombre de tests évalués par les articles par rapport au nombre de tests recensés par maladie. ....	130
Tableau XXXIII : Nombre de tests proposés, par chaque laboratoire, par rapport au nombre de tests évalués par la littérature scientifique.....	131
Tableau XXXIV : Nombre d'articles avec conflit d'intérêt par rapport au nombre total d'articles portant sur une même maladie.....	132

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>Ac</b> : anticorps	<b>QUADAS</b> : quality assessment of diagnostic accuracy studies
<b>Ag</b> : antigène	<b>Se</b> : sensibilité
<b>AHS</b> : American Heartworm Society	<b>Sp</b> : spécificité
<b>BV</b> : bovin	<b>T.</b> : Teresina
<b>Ca</b> : concordance attendue	<b>V.</b> : Vitoria
<b>CAPC</b> : Companion Animal Parasite Council	<b>VN</b> : vrai négatif
<b>Cc</b> : coefficient de concordance	<b>VP</b> : vrai positif
<b>CN</b> : chien	<b>VPN</b> : valeur prédictive négative
<b>CT</b> : chat	<b>VPP</b> : valeur prédictive positive
<b>d.</b> : échantillons douteux	<b>WB</b> : western blot
<b>DAT</b> : test d'agglutination direct	<b>WHO</b> : World Health Organization
<b>ELISA</b> : enzyme-linked immunosorbent assay	
<b>ESCCAP</b> : European Scientific Counsel Companion Animal Parasites	
<b>F.</b> : fabricant	
<b>FN</b> : faux négatif	
<b>FP</b> : faux positif	
<b>Ho</b> : Homme	
<b>IC</b> : immunochromatographie	
<b>IFI</b> : immunofluorescence indirecte	
<b>Nb</b> : nombre	
<b>NC</b> : non concerné	
<b>ND</b> : nom déposé	
<b>NP</b> : non précisé	
<b>PC</b> : peu clair	
<b>PCR</b> : polymerase chain reaction	
<b>Pr</b> : prévalence	
<b>PRISMA-DTA</b> : preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies	



## INTRODUCTION

Les vétérinaires sont de plus en plus équipés au sein de leur clinique pour offrir de nombreuses prestations à leur clientèle. Ces équipements leur permettent de réaliser les examens complémentaires nécessaires à leur démarche diagnostique. Ces outils peuvent être des appareils d'imagerie, des analyseurs, du petit matériel de laboratoire (microscope, ...) ou encore des kits de test rapides. Ces derniers sont très simples d'utilisation et ne nécessitent pas de matériel supplémentaire pour la procédure de test. Les résultats sont obtenus très rapidement, en 10 à 20 minutes environ, contrairement à des analyses envoyées en laboratoire dont les résultats ne sont disponibles que 48h plus tard généralement.

Il existe des tests rapides dosant des paramètres sanguins et d'autres permettant le diagnostic de certaines maladies en détectant les antigènes ou les anticorps dirigés contre des virus, des bactéries ou des parasites. Nous nous sommes intéressés particulièrement aux tests diagnostiquant les maladies parasitaires et les maladies bactériennes vectorisées. Bien qu'il en existe pour toutes les espèces animales, nous nous sommes restreints aux tests utilisables chez les chiens et les chats.

Ces kits sont de plus en plus nombreux sur le marché, avec de très fortes concurrences entre les laboratoires fabricants. Le but de notre revue systématique est, premièrement, de recenser les tests rapides existants et disponibles en France, et deuxièmement, de comparer les études de la littérature scientifique évaluant les performances de ces tests et de synthétiser ces informations pour dégager les tests les plus intéressants dans la pratique quotidienne des vétérinaires.

Dans une première partie, nous rappellerons les techniques utilisées au sein de ces tests, à savoir la technique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) et l'immunochromatographie (IC), de même que les méthodes de calcul des valeurs caractéristiques des tests rapides. Ces valeurs reflètent les performances diagnostiques des tests et leur capacité à donner de bons résultats : ce sont la sensibilité et la spécificité.

Ensuite, nous définirons le principe de la médecine factuelle, ou « evidence-based medicine », qui est une méthode de compilation de données scientifique validée permettant de répondre à une question médicale. Cela permet d'intégrer les dernières avancées scientifiques dans la pratique en clinique. Une revue systématique est un des outils de médecine factuelle. Elle correspond à une méthode de recherche rigoureuse de publications, avec évaluation de leur qualité. Nous décrirons ici les grilles PRISMA-DTA et QUADAS 2 qui permettent respectivement la rédaction d'une revue systématique et l'évaluation qualitative des publications recherchées.

Enfin, nous présenterons notre revue systématique, composée de ses différentes parties. Pour ce travail nous avons choisi de traiter des maladies suivantes : l'angiostrongylose, la dirofilariose, la cryptosporidiose, la giardiose, la leishmaniose et la néosporose pour les maladies parasitaires ainsi que l'anaplasmose, la borréliose ou maladie de Lyme et l'ehrlichiose pour les maladies bactériennes vectorisées. Dans la partie matériel et méthode, nous exposerons notre démarche lors de la recherche des tests rapides et des articles, avec les différents critères de sélection et d'élimination choisis. Les résultats seront ensuite présentés par maladies pour plus de clarté avant une discussion commune.

# I. NOTIONS PREALABLES

## A. TESTS DIAGNOSTIQUES

Il existe des tests rapides basés sur une réaction immunologique pour diagnostiquer une infestation parasitaire chez nos carnivores domestiques. Ils peuvent détecter la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre un parasite ou bien d'un antigène parasitaire. La recherche d'antigène peut se faire dans le sang, le sérum ou les matières fécales de l'animal. (Snowden, 2012)

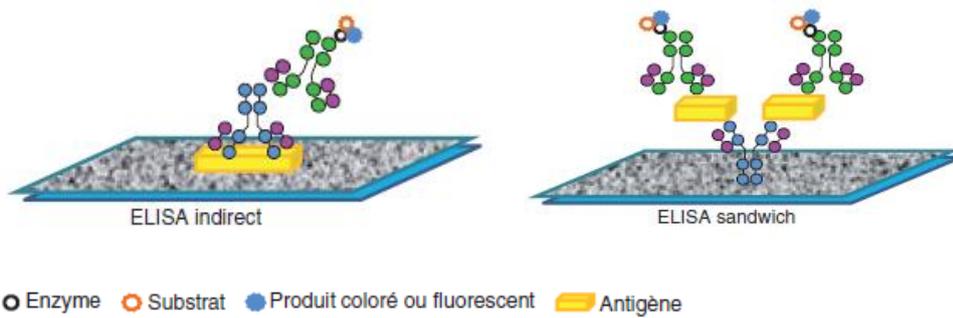
Ces tests sont principalement basés sur deux techniques : la technique ELISA et l'immunochromatographie, décrites ci-dessous.

### 1. TECHNIQUE ELISA

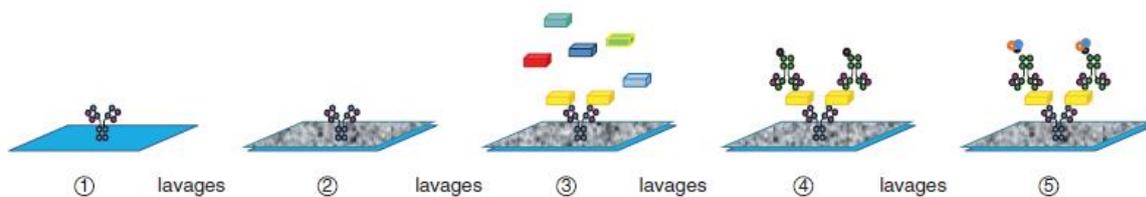
Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay est une technique de dosage enzymatique reposant sur une réaction immunologique (antigène-anticorps) se déroulant sur un support solide et révélée par un dosage enzymatique en phase liquide. Ce dosage peut être qualitatif, semi-quantitatif ou quantitatif. Différents types d'ELISA existent selon que l'on dose un antigène ou un anticorps. (Bene *et al.*, 2014)

Plusieurs étapes composent ce dosage :

<b>ELISA indirect</b> (recherche d'un anticorps)	<b>ELISA sandwich</b> (Recherche d'un antigène)
<b>Adsorption de l'antigène spécifique à l'anticorps recherché sur le support solide.</b>	<b>Adsorption d'un anticorps spécifique de l'antigène recherché sur le support solide.</b>
<b>Saturation des zones libres du support</b> par ajout de tampon riche en protéines (Permet d'éviter l'adsorption ultérieure d'éléments présents dans l'échantillon qui fausserait le dosage.)	
<b>Lavage</b>	
<b>Dépôt de l'échantillon à doser et incubation</b> => Réaction antigène-anticorps.	
<b>Lavage</b>	
<b>Ajout d'anticorps anti-immunoglobuline couplés à une enzyme</b> dont le produit de dégradation de son substrat est coloré.	<b>Ajout d'anticorps spécifiques de l'antigène couplé à une enzyme</b> dont le produit de dégradation de son substrat est coloré.
<b>Lavage</b>	
<b>Ajout du substrat de l'enzyme et révélation</b> => apparition d'une coloration.	



**Figure 1 :** Représentation schématique des différents types d'ELISA (Bene *et al.*, 2014).



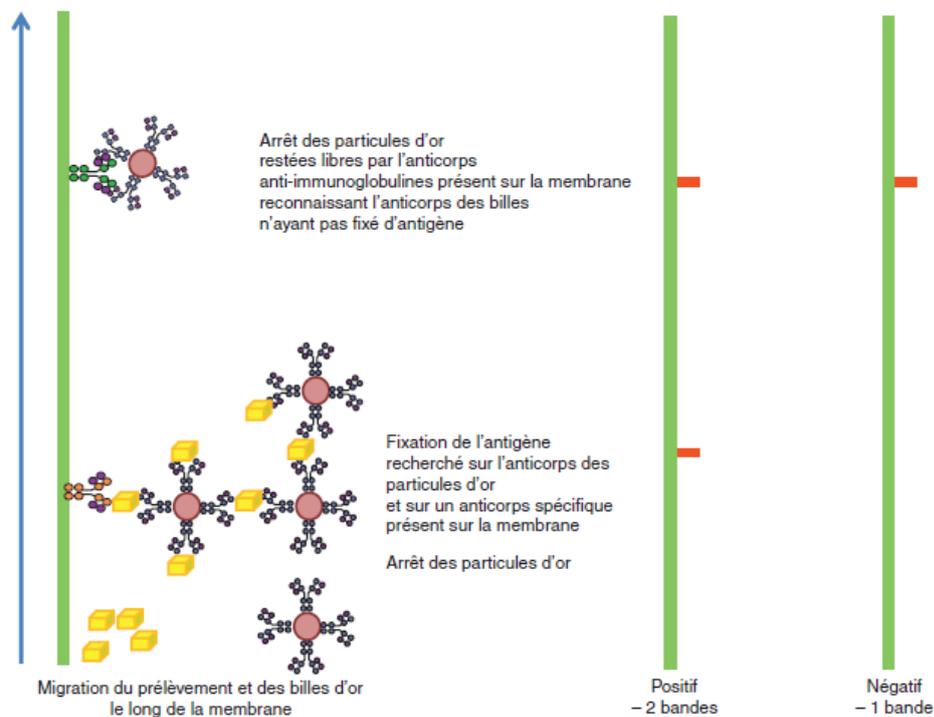
**Figure 2 :** Différentes étapes d'un ELISA de type sandwich (Bene *et al.*, 2014).

## 2. TECHNIQUE D'IMMUNOCHROMATOGRAPHIE

Cette technique consiste en la migration de particules mises en contact avec des antigènes ou des anticorps. (Bene *et al.*, 2014)

### Etapes pour la recherche d'antigènes :

1. **Fixation d'anticorps spécifiques** de l'antigène recherché sur une zone définie du support de migration formant une **ligne de capture**.
2. **Fixation d'anticorps anti-immunoglobuline** sur une deuxième zone du support de migration formant une **ligne de contrôle**.
3. **Ajout de l'échantillon** à doser (recherche de l'antigène).
4. **Ajout de billes de latex colorées** ou d'or colloïdal sur lesquelles sont fixés des **anticorps spécifiques** de l'antigène recherché.
5. **Migration** grâce à un papier buvard placé à l'extrémité opposée à la zone de dépôt.
6. **Résultats :**
  - a. Si l'antigène est présent dans l'échantillon, il est pris en sandwich entre les anticorps spécifiques fixés sur le support de migration et sur les billes colorées.  
⇒ **Apparition d'une coloration au niveau de la ligne de capture.**
  - b. Si l'antigène n'est pas présent dans l'échantillon, **aucune coloration** n'apparaît au niveau de la ligne de capture.
  - c. **Dans tous les cas**, les anticorps anti-immunoglobulines fixent les anticorps liés aux billes colorées provoquant une **coloration au niveau de la ligne de contrôle**.



**Figure 3 :** Représentation schématique de l'immunochromatographie sur membrane (Bene *et al.*, 2014).

**Pour la recherche d'anticorps**, il s'agit des mêmes étapes à la différence que des **antigènes spécifiques** de l'anticorps recherché sont **fixés sur des billes de latex**. Au niveau des lignes de capture et de contrôle sont fixés soit des antigènes, soit des anticorps anti-immunoglobulines.

Ces tests sont rapides car le résultat est obtenu au bout de quelques minutes (généralement 10-15 min). Ils permettent ainsi au vétérinaire d'avoir un diagnostic immédiat et d'adapter l'éventuel traitement sans délai. Il faut cependant tenir compte des potentielles erreurs de résultats données par ces tests. Leur précision est caractérisée grâce à des notions statistiques, décrites ci-après.

## B. PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DES TESTS

Pour valider la capacité diagnostique d'un test, il est utilisé sur deux populations : une population malade et une population saine. Dans chacune de ces populations, le test va donner des résultats positifs et/ou négatifs. Au sein de la population malade, les résultats positifs sont appelés « vrais positifs » et les négatifs « faux négatifs ». A l'inverse, au sein de la population saine, les résultats positifs sont appelés « faux positifs » et les négatifs « vrais négatifs ». Ces résultats peuvent être schématisés dans ce type de tableau (Ancelle, 2011) :

**Tableau I :** Tableau 2x2 résumant les résultats d'un test.

	Population malade	Population saine
Test positif	VP	FP
Test négatif	FN	VN

VP = vrais positifs  
VN = vrais négatifs  
FP = faux positifs  
FN = faux négatifs

---

### 1. SENSIBILITE ET SPECIFICITE

Avec ces résultats, nous pouvons définir les caractéristiques du test diagnostique à savoir : sa sensibilité et sa spécificité. La sensibilité ( $Se$ ) est la capacité du test à détecter correctement les malades. Elle correspond à la proportion de vrais positifs sur le nombre total de malade, c'est-à-dire :

$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$

La spécificité ( $Sp$ ) est la capacité du test à identifier correctement les individus sains. Elle correspond à la proportion de vrais négatifs sur le nombre total d'individus sains :

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP}$$

La sensibilité et la spécificité sont des nombres compris entre 0 et 1, généralement exprimés en pourcentage.

---

## 2. VALEURS PREDICTIVES

Lors de l'utilisation du test sur le terrain, le statut des individus est inconnu mais la proportion d'individus malades au sein de la population testée est généralement connue : on l'appelle la prévalence ( $Pr$ ). Cependant, pour déterminer le statut des individus testés, il est important de savoir quelle est la probabilité que le résultat du test soit correct. Pour cela, nous définissons deux autres paramètres : les valeurs prédictives négative et positive. La valeur prédictive positive (VPP) correspond à la probabilité que l'individu testé soit malade lorsque le résultat est positif. La valeur prédictive négative (VPN) correspond à la probabilité que l'individu testé soit sain lorsque le résultat est négatif.

Les formules correspondantes aux valeurs prédictives sont les suivantes :

$$VPP = \frac{Se * Pr}{Se * Pr + (1 - Sp) * (1 - Pr)} \quad VPN = \frac{Sp * (1 - Pr)}{Sp * (1 - Pr) + (1 - Se) * Pr}$$

---

## 3. CONCORDANCE

Il est également possible de comparer deux techniques diagnostiques et leurs résultats en évaluant leur concordance. Nommons deux méthodes diagnostiques A et B. Le tableau suivant représente les différentes combinaisons possibles de résultats :

**Tableau II** : Résumé des résultats combinés de deux tests.

		Test A		Total
		+	-	
Test B	+	$n_{11}$	$n_{21}$	$y_1$
	-	$n_{12}$	$n_{22}$	$y_2$
Total		$x_1$	$x_2$	$T$

La concordance correspond au nombre total de résultats identiques avec ces deux méthodes : positif A/positif B et négatif A/négatif B. On calcule alors le coefficient de concordance  $C_c$  avec la formule suivante :

$$C_c = \frac{\text{nombre de résultats concordants}}{\text{nombre de résultats total}} = \frac{n_{11} + n_{22}}{T}$$

Il s'exprime entre 0 et 1. Ce coefficient de concordance comporte cependant une part due au hasard. On calcule alors un autre coefficient, kappa, qui exprime la concordance réelle entre deux techniques en s'affranchissant du hasard :

$$k = \frac{Cc - Ca}{1 - Ca} \quad \text{avec :} \quad Ca = \frac{x_1y_1 + x_2y_2}{T^2}$$

Ca est la concordance attendue : elle représente le nombre de résultats concordants que l'on s'attend à retrouver.

Le coefficient kappa est un nombre compris entre -1 et 1, -1 représentant une discordance complète et 1 une concordance parfaite. Un résultat autour de 0 correspond à une concordance due au hasard.

**Tableau III :** Interprétation de la concordance selon le coefficient kappa.

Résultat	Interprétation de la concordance
≤ 0	mauvaise
0.01 – 0.2	faible
0.21 – 0.4	médiocre
0.41 – 0.6	modérée
0.61 – 0.8	forte
0.81 – 1	excellente

## II. EVIDENCE-BASED MEDICINE

### A. DEFINITION ET INTERET

L'évidence-based medicine ou médecine factuelle est une méthodologie en 5 étapes dont le but est d'intégrer les informations scientifiques les plus adaptées au processus de décision médicale.

La médecine factuelle a commencé à vraiment se développer depuis les années 1990. Sa définition, donnée par Sackett *et al.* en 1996 peut être traduite par « l'utilisation consciente et explicite des meilleures preuves et informations scientifiques du moment pour prendre une décision quant aux soins à administrer [au patient] ». Il entend par cela la nécessité d'associer l'expérience du praticien avec les dernières données scientifiques validées, afin de prendre la décision médicale la plus adaptée au patient (Vandeweerd et Saegerman, 2009).

Le but de la médecine factuelle est de rechercher les meilleures informations scientifiques disponibles pour répondre à un questionnement concernant une thématique clinique. Ces thèmes peuvent être aussi bien thérapeutiques que diagnostiques ou pronostiques. La démarche de la médecine factuelle comporte 5 étapes (Cockcroft et Holmes, 2003) :

1. Traduction sous forme de **question** des informations recherchées
2. **Recherche efficace des meilleures preuves** (articles scientifiques) disponibles pour y répondre
3. **Analyse critique** de la validité et de l'utilité des preuves
4. **Utilisation des données** validées et utiles lors de la décision médicale
5. **Evaluation de la décision** médicale finale **et de ses résultats**

La méthodologie de la médecine factuelle permet une sélection rigoureuse des articles à lire selon leur niveau de qualité. Les vétérinaires peuvent ainsi se tenir au courant des dernières avancées médicales, malgré la masse de nouvelles publications chaque jour, et les résultats scientifiques sont intégrés rapidement à la pratique quotidienne afin de proposer un service de qualité aux clients. En effet, nous nous devons moralement et éthiquement d'apporter les meilleurs soins possibles à leurs animaux.

La médecine factuelle permet également d'avoir des bases solides pour prendre une décision et la justifier auprès des clients. En effet, avec les réseaux actuels, ceux-ci peuvent se renseigner avant de nous consulter et parfois avoir des idées erronées en tête. Les preuves avancées grâce à la médecine factuelle permettent de clarifier la situation.

Ici, nous allons utiliser les principes de la médecine factuelle dans le but d'estimer la précision diagnostique des tests rapides en conduisant une revue systématique.

## B. REVUE SYSTEMATIQUE ET GRILLE PRISMA-DTA

Une revue systématique est une étude dans laquelle ont été résumées et analysées les études primaires traitant d'un même sujet, celles-ci étant sélectionnées selon leur niveau de preuve. Pour effectuer une revue systématique, il faut suivre une méthodologie précise et reproductible comme suit (Cockcroft et Holmes, 2003 ; Dohoo *et al.*, 2009) :

1- Déterminer la **question de la revue**

2- **Décrire le protocole** : une revue systématique doit être objective. Il s'agit donc ici de retranscrire les méthodes appliquées dans les étapes suivantes, de façon à ce qu'une tierce personne puisse reproduire la même revue en obtenant les mêmes résultats.

3- **Rechercher les études primaires** : bases de données, mots-clés, dates, ... à préciser.

4- Déterminer la **pertinence de ces études** : selon des critères d'inclusion et d'exclusion bien spécifiés concernant la population étudiée, le type d'étude, la langue des articles ou leur date de publication, ...

5- Evaluer la **qualité des études**

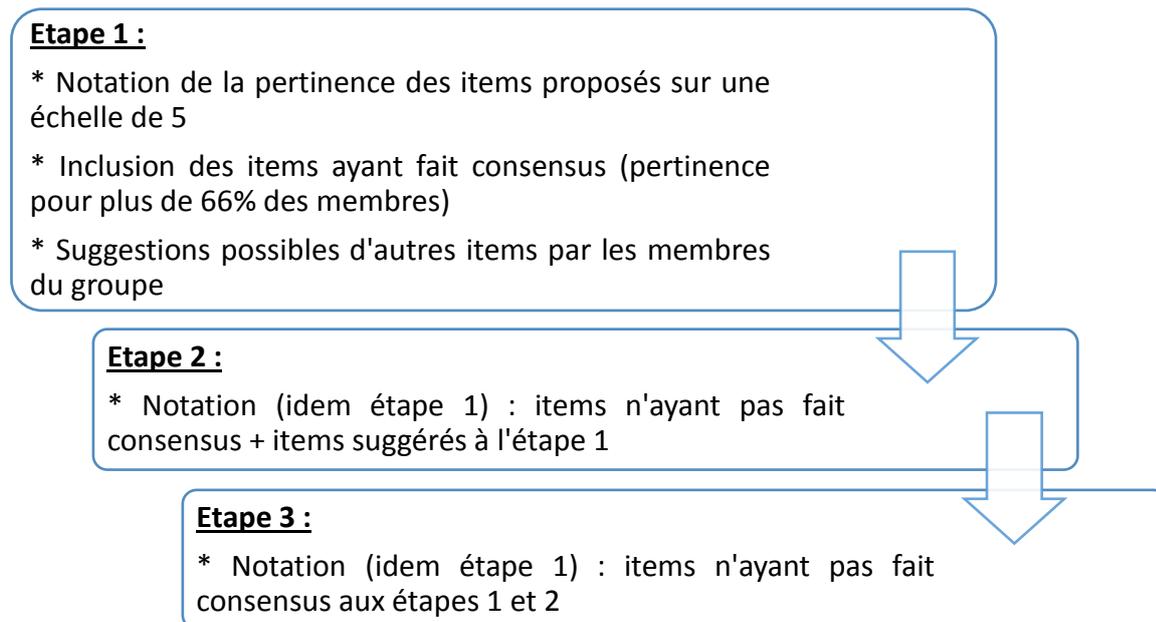
6- **Extraire les données** de chaque étude sélectionnée

7- **Résumer et analyser** ces résultats

Des recommandations ont été publiées afin de guider les auteurs dans la méthodologie et la rédaction de leur revue. La **grille PRISMA-DTA** (Preferred Reporting Items for a Systematic review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy studies) est spécifique aux revues systématiques concernant les études diagnostiques (McInnes *et al.*, 2018).

PRISMA-DTA est constitué d'une liste d'items reprenant les points essentiels qui doivent apparaître dans une revue systématique (annexe 1). Le but est d'avoir un article complet bien rédigé de manière à pouvoir évaluer la qualité de la méthodologie et la validité des résultats décrits.

Cette grille a été adaptée de la grille originale PRISMA faite pour les revues systématiques en général. Des experts en méthodologie de revue systématique et en étude diagnostique, auteurs, éditeurs et utilisateurs de revues systématiques ont formés un groupe de travail pour adapter le PRISMA original aux revues sur les études de précision diagnostique. Une première liste d'items basée sur des recherches concernant la méthode des revues diagnostiques et sur les lignes directrices existantes, a été proposée au groupe de travail. Les membres du groupe ont sélectionné les items les plus pertinents selon la procédure ci-après.



**Figure 4 :** Schématisation de la procédure de sélection des items de la grille PRISMA-DTA.

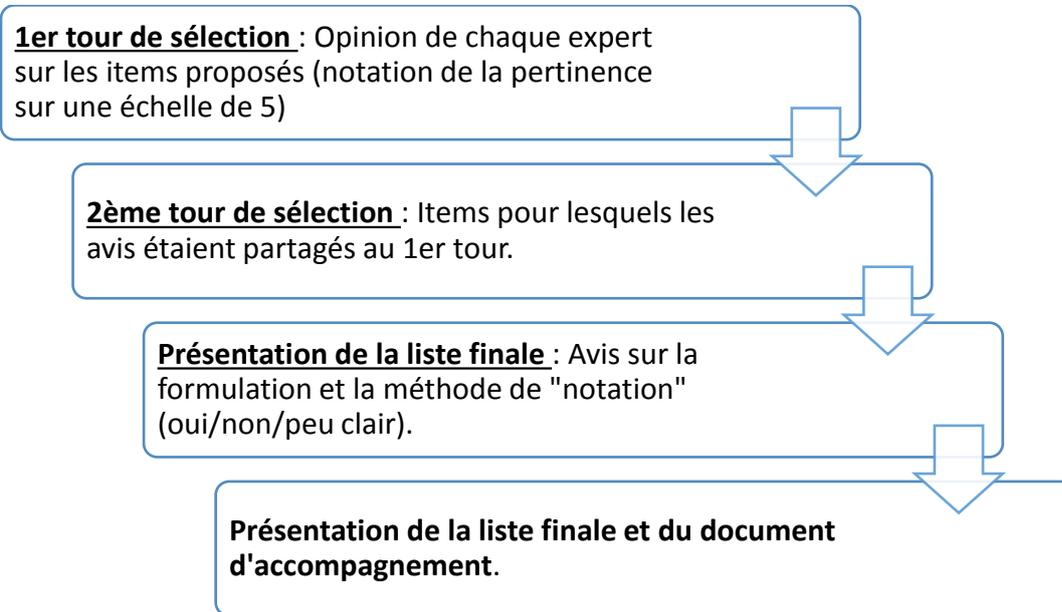
Une réunion de tous les membres du groupe a ensuite été organisée pour décider de l'inclusion ou non des items n'ayant pas fait consensus durant la procédure et créer une première liste de lignes directrices en regroupant certains items pour éviter les redondances. Cette liste a ensuite été testée sur des revues en cours d'écriture afin d'identifier les éventuels problèmes d'application ou de formulation des items. Les retours ont permis de faire les dernières modifications. La grille PRISMA-DTA finale comporte 27 items. Il y a également une grille spécifique à l'abstract qui comporte 12 items.

### C. QUALITE DES ETUDES PRIMAIRES

La cinquième étape d'une revue systématique est l'évaluation de la qualité des études primaires intégrées à la revue. Pour ce faire, des outils ont été mis au point, notamment pour les études concernant l'évaluation de la précision d'une méthode diagnostique. Parmi ces outils, nous avons choisi celui nommé **QUADAS** pour « Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies ».

Le QUADAS a été développé en 2003 (Whiting *et al.*, 2003). L'objectif était de créer un outil relativement court et simple d'utilisation permettant d'évaluer la qualité de la méthode utilisée dans les études de précision diagnostique. Cet outil devait permettre de distinguer les études de bonne et mauvaise qualité et pouvoir être utilisé dans le cas de revue systématique.

Les auteurs ont fait une liste d'items basée sur leur recherche dans la littérature sur les méthodes d'évaluation de tests diagnostiques et sur les items pertinents présents dans les outils préexistants. Ils ont ensuite présenté cette liste à 9 experts en étude de précision diagnostique. La procédure suivante a été utilisée pour obtenir le meilleur consensus possible au sein de ce groupe d'expert :

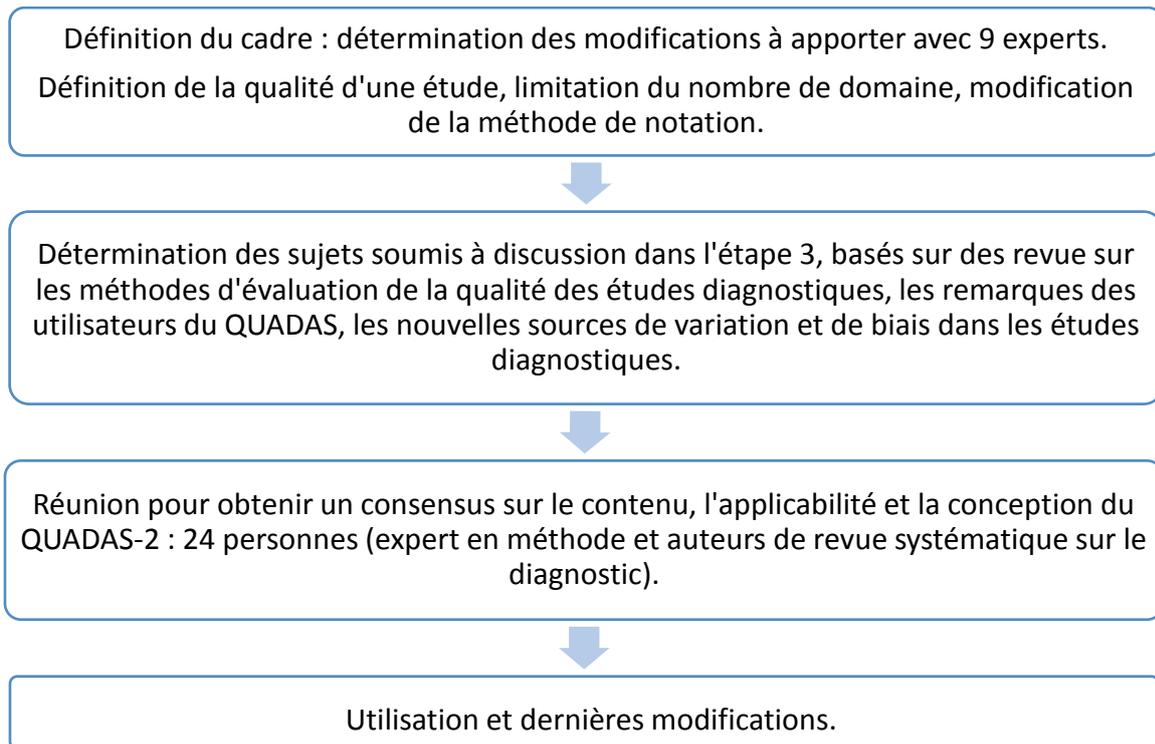


**Figure 5** : Schématisation de la procédure de sélection des items de la grille QUADAS.

Entre chaque étape, les modifications étaient effectuées par les auteurs selon les remarques et suggestions des experts. Le QUADAS final comportait 14 items sous forme de questions, à répondre par oui, non ou peu clair.

Après sa publication, le QUADAS a largement été utilisé. Les utilisateurs ont fait remonter aux auteurs des remarques en vue d'améliorer cet outil. En 2011, une version améliorée est publiée : **QUADAS-2** (Whiting *et al.*, 2011). Cette version fait la distinction entre le risque de biais induit par la conduite de l'étude et l'applicabilité des résultats.

Une procédure en quatre étapes, décrite ci-dessous, a permis la conception du QUADAS-2.



**Figure 6 :** Schématisation de la conception du QUADAS 2.

La version finale du QUADAS-2 comprend 4 phases :

1. Etablir la question de revue systématique
2. Adapter les questions du QUADAS-2 à la revue
3. Schématiser le déroulement de l'étude incorporée dans la revue
4. Déterminer les biais et l'applicabilité : cette phase comporte 4 domaines concernant la sélection des patients, la méthode diagnostique évaluée, la méthode de référence à laquelle elle est comparée et le déroulement de l'étude. Chaque domaine comporte des questions sur le risque de biais à répondre par « oui », « non » ou « peu clair ». Ces réponses sont ensuite utilisées pour déterminer si le risque de biais est fort ou faible, sachant que les questions sont formulées de manière à ce que la réponse « oui » corresponde un faible risque de biais. Des questions sur l'applicabilité sont également posées, à répondre par « faible », « fort » ou « peu clair ».



### III. REVUE SYSTEMATIQUE

Il existe de très nombreux tests pour diagnostiquer les maladies parasitaires et bactériennes vectorisées. Ces kits sont fréquemment utilisés par les vétérinaires praticiens et peuvent être d'une aide précieuse dans leur démarche diagnostique.

Grâce à la méthodologie de la médecine factuelle, nous allons ici recenser les différents tests rapides existants et disponibles en France ainsi que synthétiser les informations sur leurs performances, en terme de sensibilité et spécificité, en comparant des études de la littérature scientifique.

#### A. MATERIEL ET METHODE

##### 1. RECHERCHE DES TESTS

Nous nous sommes intéressés aux tests se rapportant aux maladies parasitaires dues à *Angiostrongylus vasorum*, *Dirofilaria immitis*, *Cryptosporidium parvum*, *Giardia duodenalis*, *Leishmania infantum* et *Neospora caninum*, ainsi qu'aux maladies vectorisées dues aux bactéries suivantes : *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi* et *Ehrlichia canis*. Nous avons effectué une recherche systématique des tests concernant ces parasites et bactéries afin de faire une liste la plus complète possible de ceux disponibles en France.

Pour cela, nous avons contacté les centrales d'achat vétérinaires Alcyon et Centravet qui nous ont fourni la liste des tests correspondants, disponibles via leur intermédiaire. Les sites internet des laboratoires de ces tests ont été consultés. La liste a été complétée avec d'autres tests du même laboratoire n'apparaissant pas chez les centrales. De plus, d'autres laboratoires ont été découverts via le moteur de recherche « Google » et leurs tests ajoutés à l'inventaire. Enfin, quelques kits ont été rajoutés en lisant les articles : si le kit inconnu correspondait à un test rapide, il était ajouté à la liste. Les informations sur les tests ont été recueillies sur les sites des fabricants et les notices disponibles sur internet. Les fabricants ont été contactés par mail en cas d'informations manquantes.

Un test était sélectionné s'il était rapide, c'est-à-dire s'il répondait aux critères suivants :

- La durée de la procédure du test est inférieure à 30 minutes, temps d'attente compris, pour avoir un résultat avant la fin de la consultation.
- Le test est vendu comme étant rapide.
- Il est réalisable « au chevet du patient » : utilisation en clinique vétérinaire.
- Il doit être simple d'utilisation, sans besoin d'équipement ou matériel conséquent supplémentaire pour la procédure ou la lecture du résultat.

L'espèce cible pour laquelle est destiné le test était également un critère de sélection. Seuls les tests pour chiens et/ou chats ont été acceptés. Quelques exceptions ont été faites pour des tests destinés à l'homme ou d'autres espèces animales, car dans certains cas ils peuvent malgré tout présenter un intérêt. Dans le cas de parasites communs entre ces espèces, les tests détectant la présence d'antigènes peuvent être utilisés chez les carnivores domestiques car les antigènes seront les mêmes, quelle que soit l'espèce hôte. Certains de ces tests ont donc été conservés, notamment concernant *Giardia* et *Cryptosporidium*. En revanche, les tests recherchant les anticorps destinés à d'autres espèces animales que le chien ou le chat ne sont pas gardés.

En dernier lieu, la disponibilité du test en France a été vérifiée ; les tests non disponibles étant éliminés. Ceux distribués par les centrales ont naturellement été conservés. Pour les autres, leur distribution a été vérifiée sur le site internet du laboratoire : si un distributeur était présent en France, le test était considéré disponible. En cas de doute ou si l'information n'était pas présente, le laboratoire a été contacté par mail afin de connaître la disponibilité des tests en France. En cas de non réponse, si le laboratoire était dans un pays européen, le test était considéré comme accessible et conservé. Si le laboratoire était en dehors de l'Europe, le test était éliminé.

---

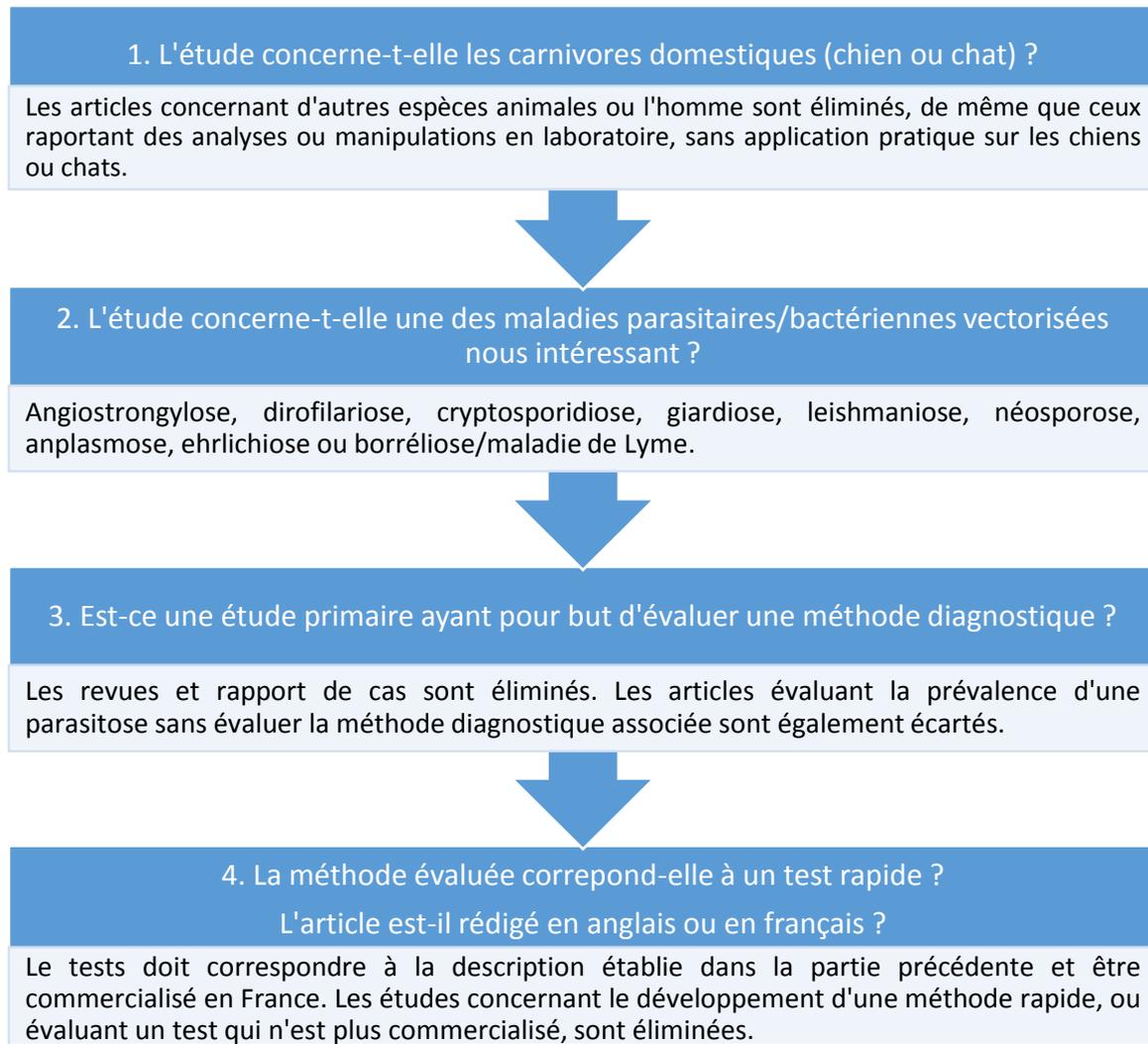
## 2. RECHERCHE DES ARTICLES

Les études recherchées sont des études primaires, publiées dans des revues scientifiques, dont le but est d'évaluer la précision d'une méthode diagnostique. Dans notre cas, ces méthodes sont restreintes aux tests rapides commercialisés répondants aux critères évoqués ci-dessus. Pour être inclus dans cette revue, l'article doit être rédigé en anglais ou en français ; les autres langues étant un critère d'exclusion. Aucune limitation n'est fixée en termes de date de publication.

La recherche des articles est effectuée dans la base de donnée « Web of Science » en sélectionnant « toutes les bases de données » (« All databases ») dans le moteur de recherche. Elle est réalisée via le réseau internet de VetAgroSup Lyon permettant un meilleur accès aux ressources documentaires qu'un réseau privé.

Une première recherche est faite le 3 juillet 2018 avec les mots clés suivants : « diagnos\* » AND « parasit\* » AND (« dog » OR « cat ») AND « serologic\* ». Les astérisques en fin de mots tronqués permettent d'inclure tous les termes commençant par les caractères présents avant l'astérisque. Une deuxième recherche est effectuée le 19 juillet 2018 comme suit : « diagnos\* » AND (« dog » OR « cat ») AND « immuno\* » AND (« *Anaplasma* » OR « *Angiostrongylus* » OR « *Borrelia* » OR « *Cryptosporidium* » OR « *Dirofilaria* » OR « *Ehrlichia* » OR « *Giardia* » OR « *Leishmania* » OR « *Neospora* »).

La sélection des articles à inclure dans la revue se déroule en plusieurs étapes. A chaque étape correspond un critère d'inclusion : si l'étude entre dans le critère, elle est conservée pour l'étape d'après ; sinon elle est exclue. En cas de doute sur un critère, l'étude est conservée pour la prochaine étape. Les différents critères correspondants sont décrits dans la figure 7.



**Figure 7 :** Schématisation des étapes de tri lors de la sélection des articles.

Il n'y a pas de critère particulier concernant le statut infectieux des animaux inclus ou le standard de référence utilisé.

Les critères 1 à 3 sont déterminés grâce au titre et à l'abstract des articles. Le critère 4 est établi grâce au titre, à l'abstract et si nécessaire à la lecture rapide de la partie « matériel et méthode » de l'article.

Par ailleurs, les articles en double dans les résultats au sein d'une même recherche ne sont comptés qu'une seule fois.

De plus, chaque fabricant a été contacté par mail pour recueillir également des études évaluant les performances de leurs tests. Les références envoyées, ainsi que celles mentionnées sur les pages internet des tests sur les sites des laboratoires ont été prises en compte dans les étapes de sélection. Seuls les articles publiés ont été inclus dans le processus de sélection décrit ci-dessus.

---

### 3. EXTRACTION DES DONNEES

Lors de la lecture des articles, les informations intéressantes sont extraites sous forme de fiches. Seules les données sur les tests rapides correspondants à nos critères, et utilisés comme test index, sont extraites. Elles rassemblent principalement les caractéristiques de l'étude et les résultats. Les caractéristiques correspondent aux détails suivants : le but de l'étude, l'espèce animale concernée, la méthode de recrutement des sujets et leur état clinique, le nombre de sujets et d'échantillons, le protocole expérimental (évaluation en aveugle ou non, ordre des tests/des sujets examinés, intervalle de temps entre les différentes méthodes réalisées...) ainsi que les tests évalués et la méthode de référence associée avec leur procédure. Le standard de référence de l'étude correspond à la méthode utilisée pour établir le statut malade ou sain de l'animal. Il peut s'agir d'un seul examen complémentaire ou d'une combinaison de plusieurs techniques.

Des informations complémentaires, comme le pays dans lequel se déroule l'étude et proviennent les animaux, ou encore la présence d'un conflit d'intérêt, sont également notées.

Les résultats sont également extraits des articles. La précision des méthodes diagnostiques est généralement rapportée par les données de sensibilité et spécificité. Les valeurs prédictives positives et négatives sont parfois associées. Certaines études donnent seulement la concordance des résultats entre la méthode de référence et le test à évaluer, correspondant généralement au coefficient kappa. Les mesures d'incertitudes associées à ces valeurs sont également rapportées ; il s'agit principalement des intervalles de confiance à 95%.

Lorsque les valeurs de sensibilité, spécificité et prédictives ne sont pas données, nous les avons calculées si les résultats nécessaires étaient décrits dans l'article, c'est-à-dire permettant de compléter les tableaux I ou II décrits précédemment.

---

#### 4. EVALUATION QUALITATIVE DES ARTICLES

Pour estimer la qualité des articles sélectionnés, la grille QUADAS 2, décrite dans la première partie, est utilisée. Elle permet d'évaluer les risques de biais concernant la sélection des sujets, la conduite des tests et de la méthode de référence. L'applicabilité des résultats apportés par l'étude est également appréciée.

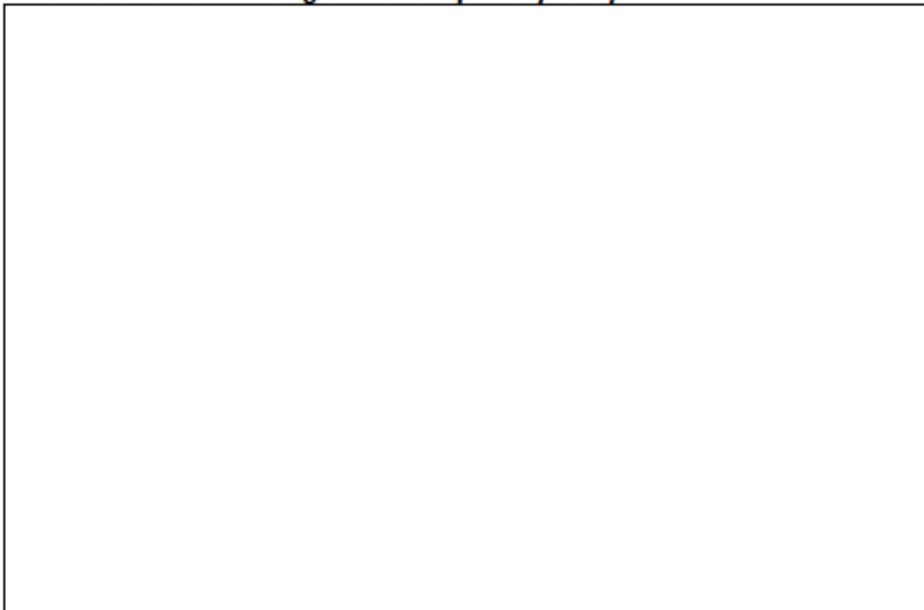
La grille QUADAS 2 est reportée ci-dessous :

### QUADAS-2

#### Phase 1: State the review question:

<i>Patients (setting, intended use of index test, presentation, prior testing):</i>
<i>Index test(s):</i>
<i>Reference standard and target condition:</i>

#### Phase 2: Draw a flow diagram for the primary study



### Phase 3: Risk of bias and applicability judgments

QUADAS-2 is structured so that 4 key domains are each rated in terms of the risk of bias and the concern regarding applicability to the research question (as defined above). Each key domain has a set of signalling questions to help reach the judgments regarding bias and applicability.

#### DOMAIN 1: PATIENT SELECTION

##### A. Risk of Bias

Describe methods of patient selection:

- ❖ Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes/No/Unclear
- ❖ Was a case-control design avoided? Yes/No/Unclear
- ❖ Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes/No/Unclear

Could the selection of patients have introduced bias? RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR

##### B. Concerns regarding applicability

Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):

Is there concern that the included patients do not match the review question? CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR

#### DOMAIN 2: INDEX TEST(S)

If more than one index test was used, please complete for each test.

##### A. Risk of Bias

Describe the index test and how it was conducted and interpreted:

- ❖ Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes/No/Unclear
- ❖ If a threshold was used, was it pre-specified? Yes/No/Unclear

Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR

##### B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? CONCERN: LOW /HIGH/UNCLEAR

<b>DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD</b>	
<b>A. Risk of Bias</b>	
Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:	
❖ Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Yes/No/Unclear
❖ Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Yes/No/Unclear
Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?	<b>RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR</b>
<b>B. Concerns regarding applicability</b>	
Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?	<b>CONCERN: LOW /HIGH/UNCLEAR</b>

<b>DOMAIN 4: FLOW AND TIMING</b>	
<b>A. Risk of Bias</b>	
Describe any patients who did not receive the index test(s) and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer to flow diagram):	
Describe the time interval and any interventions between index test(s) and reference standard:	
❖ Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?	Yes/No/Unclear
❖ Did all patients receive a reference standard?	Yes/No/Unclear
❖ Did patients receive the same reference standard?	Yes/No/Unclear
❖ Were all patients included in the analysis?	Yes/No/Unclear
Could the patient flow have introduced bias?	<b>RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR</b>

**Figure 8** : Grille QUADAS 2 utilisée pour l'évaluation de la qualité des articles.

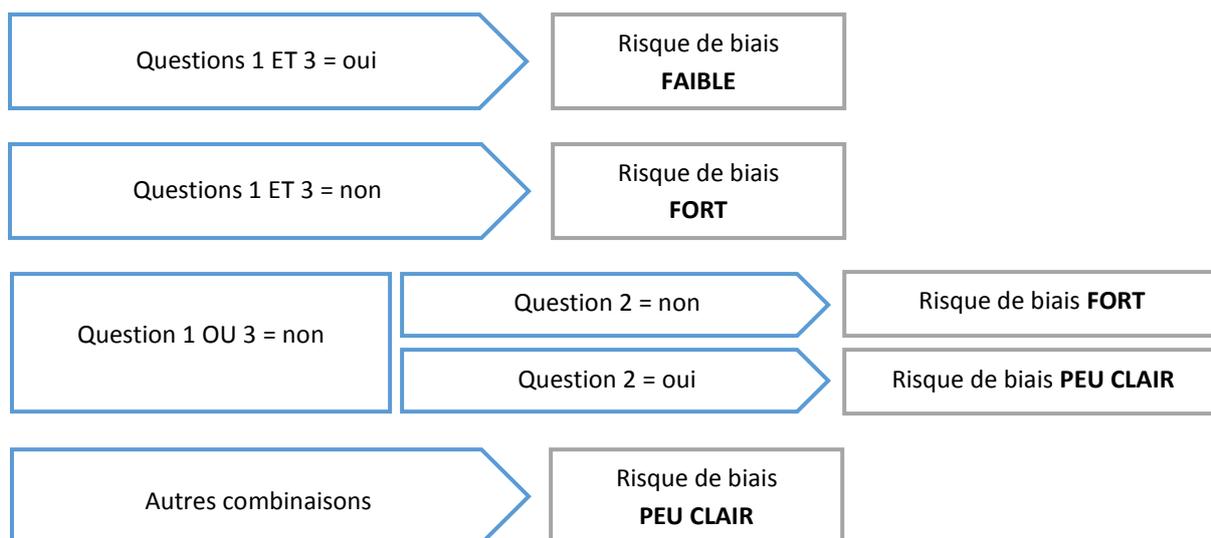
## SELECTION DES PATIENTS :

La première partie concerne la sélection des patients. Les trois questions suivantes sont posées pour évaluer le risque de biais :

1. *L'échantillon de patients recruté est-il consécutif ou aléatoire ?*
2. *Une étude cas-témoin a-t-elle été évitée ?*
3. *L'étude a-t-elle évité des exclusions inappropriées ?*

Les réponses à ses questions par oui/non/peu clair permettent de classer le risque de biais en faible/fort/peu clair. Pour déterminer le risque de biais, les réponses aux questions 1 et 3 sont d'abord analysées. Elles sont en effet très importantes car le choix des patients peut induire une surestimation ou une sous-estimation des performances diagnostiques si les critères d'exclusions ne sont pas adéquats (élimination de patients gravement atteint = diagnostic « facile » ou asymptomatique = diagnostic « difficile »). Un échantillonnage consécutif ou aléatoire est idéal car c'est une sélection objective parmi les patients répondants aux critères d'inclusion.

La réponse à la question 2 influence moins le risque de biais car dans notre cas, nous cherchons à obtenir les sensibilités et spécificités des tests qui peuvent être calculées seulement si le statut du patient est connu. Il est vrai qu'une sélection cas-témoin peut surestimer ces valeurs. En effet lors de ce type d'échantillonnage, des individus sains et des individus malades sont sélectionnés. Cela surestime les valeurs car les individus intermédiaires (asymptomatiques ou peu de signes cliniques) ne sont pas pris en compte. Cependant, les populations saines et malades sont nécessaires au calcul de sensibilité et spécificité. Par conséquent, le risque de biais global est éventuellement modifié, dans un deuxième temps, selon la réponse à cette question (Fig. 9).



**Figure 9** : Schématisation de l'estimation du risque de biais sur la sélection des patients en fonction des réponses aux questions.

#### TEST INDEX :

La deuxième partie de la grille concerne le test évalué, appelé test « index ». Les deux questions posées sont de poids égal dans l'évaluation du risque de biais :

1. *Le résultat du test index a-t-il été interprété sans connaissance du résultat du standard de référence ?*

En effet, le résultat du standard peut influencer la lecture du test index si celle-ci n'est pas faite « en aveugle ». C'est notamment le cas lors de résultat faiblement positif correspondant à un changement très léger de coloration parfois difficile à repérer à l'œil nu. L'opérateur pourrait alors déterminer le résultat comme négatif.

2. *Si un seuil est utilisé, est-il préalablement spécifié ?*

Un seuil de positivité clairement défini permet de s'assurer d'une interprétation rigoureuse des résultats.

## STANDARD DE REFERENCE :

Viens ensuite la partie sur le standard de référence. La question sur l'interprétation en aveugle du résultat est réitérée dans cette partie. De la même manière, la connaissance du résultat de l'index peut influencer la lecture du standard. Une autre question est posée : « *Le standard de référence est-il susceptible de correctement déterminer le statut infectieux ?* ». Idéalement, le standard est 100% sensible et 100% spécifique. Le test de référence choisi dans l'étude ne correspond pas forcément à cette définition. Cette question permet d'estimer la fiabilité du standard choisi.

Pour l'évaluation des biais concernant la conduite de l'index ou du standard, le biais est évalué à « fort » ou « peu clair » si au moins une des deux réponses aux questions de chaque partie n'est pas « oui ». Le choix entre les deux options est effectué selon les réponses sélectionnées : deux réponses « peu clair » ou la présence d'au moins une réponse « non » aboutissent à un risque de biais « fort ».

## FLUX ET TIMING :

La dernière partie concerne le flux des patients et l'intervalle de temps entre les tests.

### *1. L'intervalle de temps entre le test index et le standard de référence est-il approprié ?*

Dans l'idéal, les deux méthodes doivent être effectuées en même temps pour éviter toute discordance due à l'évolution de la maladie (aggravation ou guérison), si des prélèvements différents sont utilisés, ou due à la dégradation éventuelle des éléments recherchés par les tests lors de longue conservation des prélèvements.

### *2. Tous les patients ont-ils reçu un standard de référence ?*

### *3. Tous les patients ont-ils reçu le même standard de référence ?*

Si les patients ne reçoivent pas de standard, leur statut infectieux ne peut pas être déterminé et la comparaison avec l'index est impossible. De plus, si différents standards sont utilisés entre les patients, des erreurs de classification peuvent apparaître et modifier les caractéristiques du test évalué.

### *4. Tous les patients sont-ils inclus dans l'analyse ?*

Les patients inclus dans l'étude n'ont a priori pas de raison d'être exclus de l'analyse des données. Tout résultat doit être analysé, sinon un biais apparaît.

Pour cette partie, le risque de biais est évalué à « peu clair » si une ou deux réponses sont « peu clair ». Si au moins une des réponses est « non », le risque estimé est « fort ».

Une option de réponse « non concerné » est ajoutée à toutes les questions, au cas où par exemple un test index n'a pas de seuil, ou encore un test est évalué sans standard de référence.

#### APPLICABILITE :

L'applicabilité est également évaluée pour les trois premières parties de la grille. Les questions sont posées de manière à ce que répondre « faible » corresponde à une bonne applicabilité. Inversement, répondre « fort » revient à avoir une mauvaise applicabilité.

Dans notre cas, les tests sont destinés à être utilisés sur un patient présenté en consultation chez son vétérinaire qui suspecte la parasitose concernée ou souhaite effectuer un dépistage. Ce patient peut donc être sain, asymptomatique ou malade. L'applicabilité sera bonne si ces types d'animaux sont utilisés dans l'étude.

Les tests rapides sont réalisés en pratique selon les instructions fournies dans la notice. Si l'article ne modifie pas le protocole donné par le fabricant, l'applicabilité sera bonne dans la catégorie « test index ».

Le standard de référence permet de déterminer le statut de l'animal. Les méthodes utilisées recherchent soit les antigènes (Ag) du pathogène, soit les anticorps (Ac) produits par l'individu à son encontre. Lorsque des antigènes ou des anticorps sont détectés, l'animal est considéré positif. En supposant que le standard classe correctement les individus sains et atteints, l'applicabilité est bonne s'il permet d'obtenir un statut positif ou négatif. Dans le cas où le standard n'apporte pas de « preuve » d'une infection (Ag ou Ac), l'applicabilité est faible.

La détection d'anticorps est considérée ici comme le reflet d'une infection, bien qu'en pratique l'interprétation du résultat positif comme d'une infection active est à mettre en relation avec la clinique de l'animal et d'éventuels autres examens complémentaires.

---

## 5. SYNTHÈSE DES RESULTATS

Les résultats sont présentés par maladies parasitaires et bactériennes vectorisées. Au sein de chaque partie, les résultats des différentes études sont comparés pour un même test avant une comparaison des tests entre eux.

N'ayant pas de critères de sélection sur le standard utilisé, différentes méthodes de références sont présentes dans les études. Les performances d'un même test sont comparées par rapport à un même gold standard dans la mesure du possible. Dans le cas où un standard différent est utilisé pour chacune des études évaluant un même test, l'analyse des résultats tient compte des différentes méthodes employées.

Plusieurs types de populations sont présents dans les articles : population saine, atteinte symptomatique ou atteinte asymptomatique. Les résultats sont confondus quel que soit la population testée car toutes ces situations peuvent être rencontrées en pratique.

---

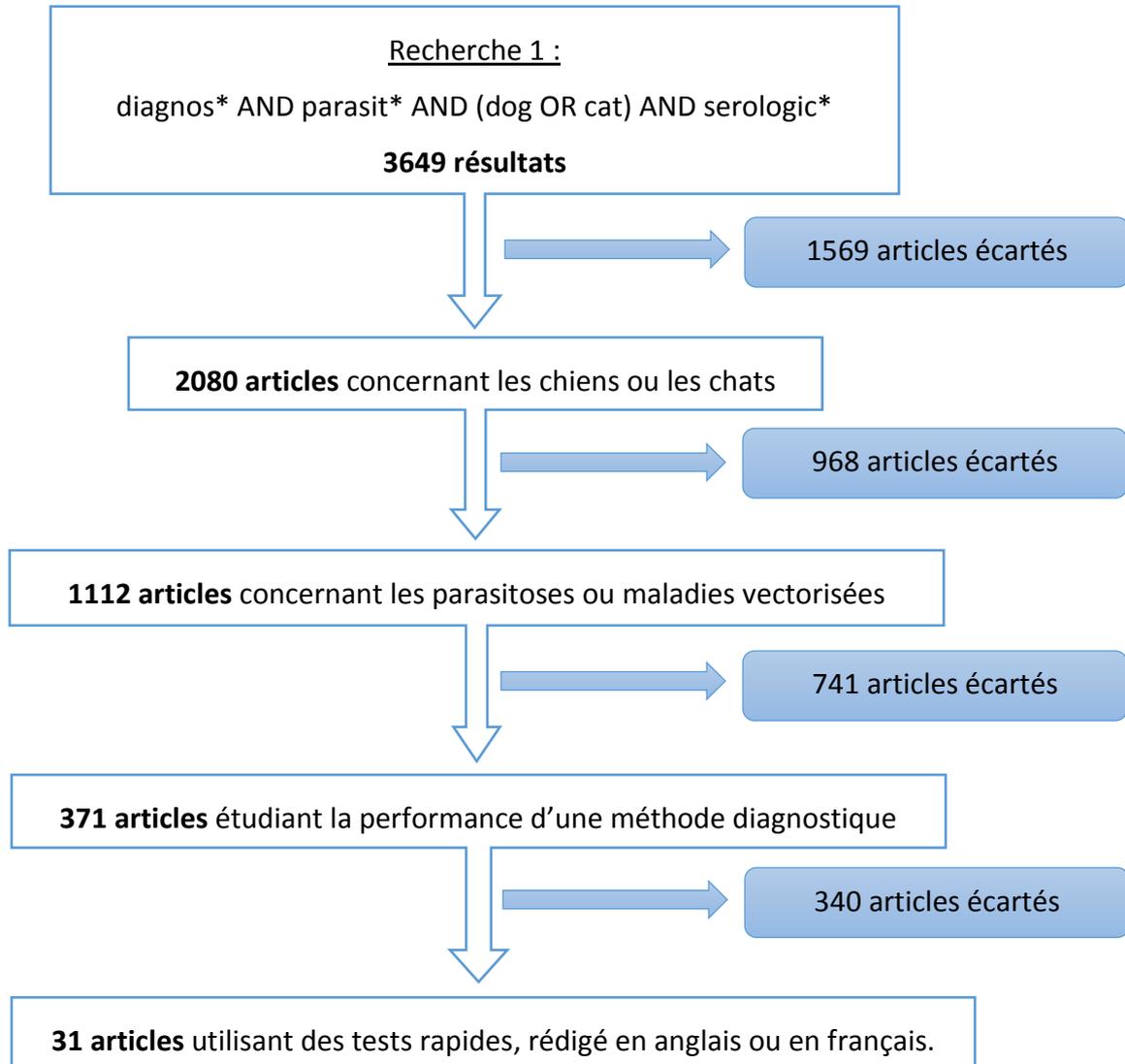
## 6. EVALUATION DE LA REVUE SYSTEMATIQUE

Comme décrit précédemment, la grille PRISMA-DTA aide à la rédaction d'une revue systématique en reprenant les points importants, qui doivent apparaître dans la rédaction, sous forme de checklist.

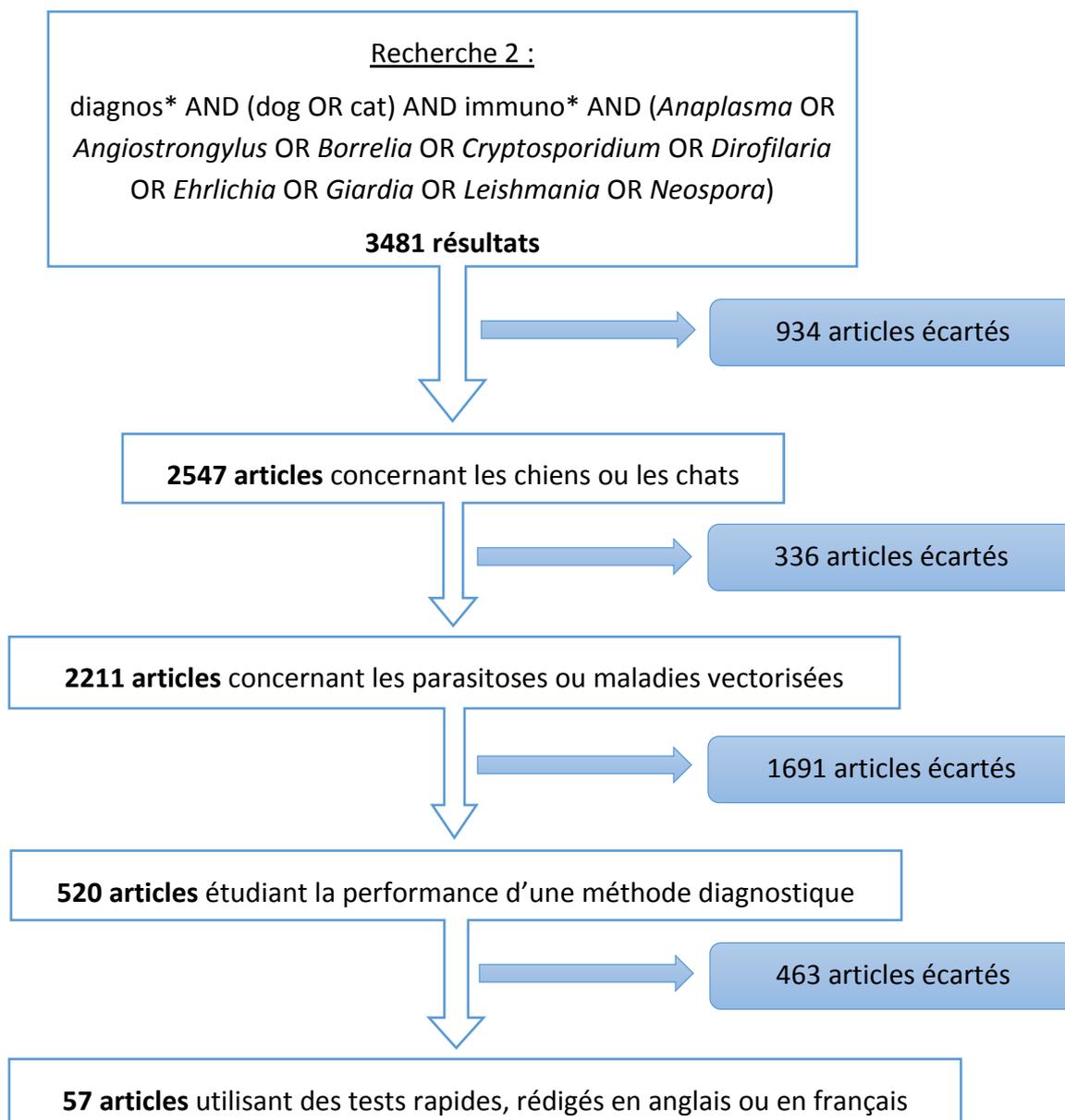
Nous avons donc suivi au maximum ces recommandations afin d'avoir une revue de la meilleure qualité possible. La grille est appliquée à cette revue et les résultats sont présentés en annexe 1 : les numéros de pages correspondant à chaque item sont reportés dans la grille. Les items non applicables à notre revue systématique sont notés « non concerné » (NC). La grille spécifique à l'abstract est appliquée au résumé de la thèse, présent sur la quatrième de couverture (annexe 2).

## B. RESULTATS GENERAUX SUR LA RECHERCHE D'ARTICLES

Les deux recherches effectuées ont données de très nombreux résultats. Ceux-ci sont triés selon les étapes et critères décrits dans la partie « matériel et méthodes ». Les différentes étapes de tri des résultats sont résumées par les diagrammes suivants :

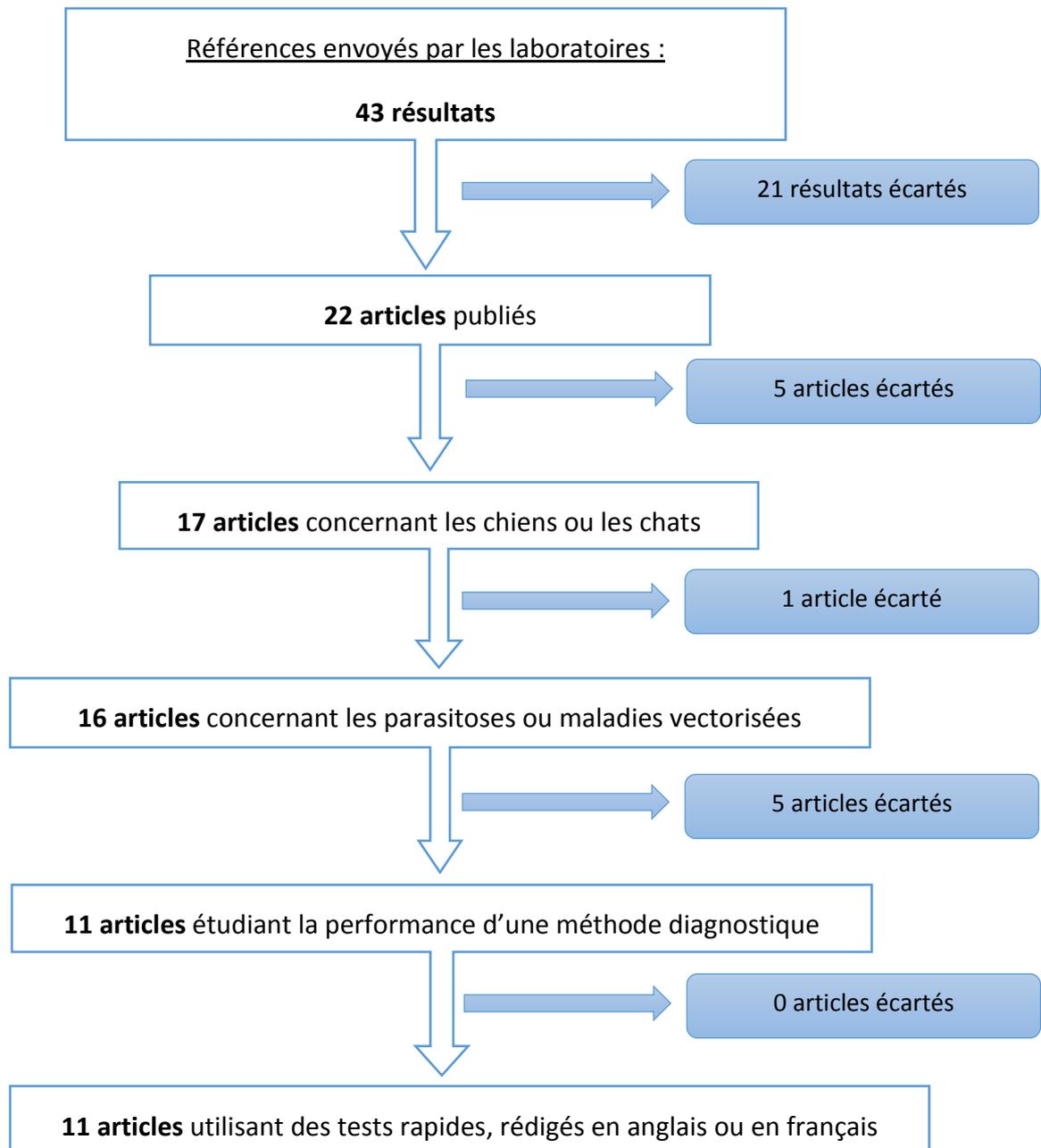


**Figure 10 :** Schématisation des étapes de sélection des articles lors de la recherche 1.



**Figure 11 :** Schématisation des étapes de sélection des articles lors de la recherche 2.

Les mêmes étapes ont été réalisées avec les références envoyées par les laboratoires, comme schématisé dans la figure 12.



**Figure 12 :** Schématisation des étapes de sélection des articles envoyés par les laboratoires.

Suite à ces étapes, nous avons 99 résultats. Les articles présents en double, car sélectionnés via les trois recherches, sont ensuite éliminés. Le total d'articles conservés s'élève donc à 67. En détails pour chaque parasite étudié, cela correspond à 3 articles pour *Angiostrongylus vasorum*, 7 pour *Anaplasma phagocytophilum*, 8 pour *Borrelia burgdorferi*, 1 pour *Cryptosporidium parvum*, 8 pour *Giardia duodenalis*, 23 pour *Dirofilaria immitis*, 14 pour *Ehrlichia canis* et 16 pour *Leishmania infantum*. Aucun article répondant aux critères n'a été retenu concernant *Neospora caninum*.

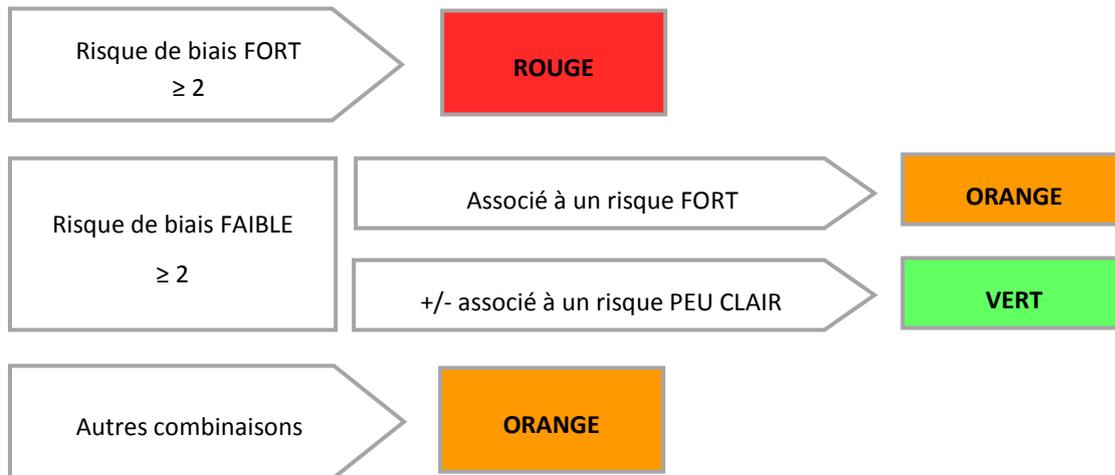
Ci-après se trouve le tableau résumant les résultats de l'évaluation de la qualité des articles à l'aide de la grille QUADAS 2 (Tab. IV). Pour une meilleure lisibilité, les questions sont codifiées par un mot. Ici, elles sont rappelées avec leur code entre parenthèse :

- **Sélection des patients :**
  - L'échantillon de patients recruté est-il consécutif ou aléatoire ? (échant.)
  - Une étude cas-témoin a-t-elle été évitée ? (cas-témoin)
  - L'étude a-t-elle évité des exclusions inappropriées ? (exclus.)
- **Test index :**
  - Le résultat du test index a-t-il été interprété sans connaissance du résultat du standard de référence ? (aveugle)
  - Si un seuil est utilisé, est-il préalablement spécifié ? (seuil)
- **Standard de référence :**
  - Le standard de référence est-il susceptible de correctement déterminer le statut infectieux ? (statut)
  - Le résultat du standard de référence a-t-il été interprété sans connaissance du résultat du test index ? (aveugle)
- **Flux et timing :**
  - L'intervalle de temps entre le test index et le standard de référence est-il approprié ? (interv. temps)
  - Tous les patients ont-ils reçu un standard de référence ? (tous réf.)
  - Tous les patients ont-ils reçu le même standard de référence ? (même réf.)
  - Tous les patients sont-ils inclus dans l'analyse ? (tous inclus)

Les questions concernant les préoccupations sur l'applicabilité des résultats sont symbolisées par « Préoccup. applicab. ».

Les résultats de chaque article sont notés sur deux lignes. La première ligne représente les réponses aux questions de chaque catégorie. L'estimation du risque de biais correspondant est indiquée sur la seconde ligne. Un code couleur reprend ces informations : en vert sont notées les réponses « oui » et « faible », en rouge les réponses « non » et « fort » et en orange les réponses « peu clair ».

Dans la colonne « articles », les couleurs correspondent à un résumé des risques de biais totaux de l'article. Ces couleurs sont attribuées de la manière suivante :



**Figure 13** : Schématisation de l'attribution des couleurs résumant les risques de biais des articles.

L'analyse de ces résultats sera effectuée dans les parties suivantes pour chaque maladie étudiée. Dans chaque partie, des tableaux résumant les caractéristiques et les résultats des articles seront présentés. La couleur représentant les risques de biais, établie grâce à la figure 13, sera reportée dans la première colonne de ces tableaux pour chaque article, de la même manière que dans le tableau IV ci-dessous.

**Tableau IV :** Résumé de l'évaluation de la qualité des articles via la grille QUADAS 2.

Légendes : PC = peu clair ; NC = non concerné. Code couleur : vert = oui/faible, orange = peu clair, rouge = non/fort.

Articles	Sélection des patients				Test index			Standard de référence			Flux et timing			
	échant.	cas-témoin	exclus.	Préc. applic.	aveugle	seuil	Préc. applic.	statut	aveugle	Préc. applic.	interv. temps	tous réf.	même réf.	tous inclus
	Risque de biais				Risque de biais			Risque de biais			Risque de biais			
<b>Anaplasma phagocytophilum</b>														
Barth <i>et al.</i> , 2014a	PC	Oui	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Peu clair		Peu clair	
Chandrashekar <i>et al.</i> , 2010	PC	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Peu clair		Peu clair	
Goldstein <i>et al.</i> , 2014	Oui	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Faible				Faible			Peu clair			Peu clair			
Stillman <i>et al.</i> , 2014	PC	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	A : Oui B/C : PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Faible			A : Faible. B/C : PC			Peu clair			
Wong <i>et al.</i> , 2011	PC	Oui	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Peu clair		Peu clair	
<b>Angiostrongylus vasorum</b>														
Liu <i>et al.</i> , 2017	Non	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Non*	Oui
	Fort				Faible			Faible			Faible		PC/Fort (* référence différente pour les réactions croisées)	

Schnyder <i>et al.</i> , 2014	Non	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Fort				Peu clair			Faible			Faible		Peu clair	
<b><i>Borrelia burgdorferi</i></b>														
Barth <i>et al.</i> , 2014b	Non	Oui	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Faible			Faible			Peu clair		Peu clair	
Chandrashekar <i>et al.</i> , 2010	PC	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	PC	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Fort			Peu clair			
Gerber <i>et al.</i> , 2009	Oui	Oui	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Faible				Peu clair			Faible			Peu clair		Peu clair	
Goldstein <i>et al.</i> , 2014	Oui	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Faible				Faible			Faible			Faible		Peu clair	
Goldstein <i>et al.</i> , 2007	PC	Oui	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Oui	Non
	Peu clair				Faible			Faible			Faible		Fort	
Levy <i>et al.</i> , 2002	PC	Oui	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Non	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Faible			Faible			Fort		Peu clair	
Stillman <i>et al.</i> , 2014	PC	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	PC	A : Oui	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Faible			Faible			A : PC. B/C : Fort		Peu clair	
<b><i>Cryptosporidium parvum</i></b>														
Mekaru <i>et al.</i> , 2007	PC	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	Oui	Oui	Oui	Non
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Faible (4 exclusions car intervalle de temps non respecté)			

*Dirofilaria immitis*

Aroch <i>et al.</i> , 2015	PC	Non	Oui	Faible	PC	NC	Peu clair	A : Non	A : Non	A : Fort	PC	Non	Oui	Non
	Peu clair				Peu clair			B : Oui	B : PC	B :				
Atkins, 2003	Non	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Fort				Faible			Faible						
Atwell <i>et al.</i> , 1988	PC	Oui	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Faible			Faible						
Berdoulay <i>et al.</i> , 2004	PC	Oui	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	Oui	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Faible			Faible						
Chandrashekar <i>et al.</i> , 2010	PC	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Peu clair						
Courtney et Zeng, 2001	Oui	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible/PC	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Faible				Faible			Faible						
Eberts, 2013	PC	Non	PC	Faible	PC	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Non	Oui
	Peu clair				Peu clair			Faible						
Genchi <i>et al.</i> , 2018	Non	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Fort				Peu clair			Peu clair						
Henry <i>et al.</i> , 2018	Oui	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	Oui	Oui	Oui	Oui
	Faible				Faible			Faible						
Ionică <i>et al.</i> , 2015	Oui	Oui	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Faible				Peu clair			Peu clair						

Lee <i>et al.</i> , 2011	Non	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	Oui	Oui	Non	Oui
	Fort				Faible			Faible			Faible		Fort	
Martini <i>et al.</i> , 1996	PC	Oui	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Oui	Non
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Faible		Fort	
Ranjbar-Bahadori <i>et al.</i> , 2007	PC	Oui	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Peu clair		Peu clair	
Rojas <i>et al.</i> , 2015	PC	Oui	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Non	Non	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Fort		Peu clair	
Roth <i>et al.</i> , 1993	Oui	Oui	Oui	Faible	PC	NC	Peu clair	Non	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Faible				Peu clair			Peu clair			Fort		Peu clair	
Schnyder et Deplazes, 2012	Non	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	Oui	Oui	Oui	Oui
	Fort				Faible			Faible			Faible		Faible	
Snyder <i>et al.</i> , 2000	PC	Oui	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Faible			Faible			Faible		Peu clair	
Starkey <i>et al.</i> , 2017	Oui	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	Oui	Oui	Oui	Oui
	Faible				Faible			Faible			Faible		Faible	
Stillman <i>et al.</i> , 2014	PC	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	A : Oui	Faible	PC	Oui	Non	Oui
	Peu clair				Faible			Faible			A : Faible. B/C : PC.		Fort	
Venco <i>et al.</i> , 2017	PC	Non	Oui	Faible	PC	Oui	Faible/ Fort	Non	PC	Fort	PC	Fort	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Fort		Fort	
Vezzani <i>et al.</i> , 2008	PC	Oui	Oui	Faible	Non	NC	Faible	Non	Oui	Faible	PC	Oui	Oui	Non
	Peu clair				Fort			Fort			Fort		Fort	

Wong <i>et al.</i> , 2011	PC	Oui	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Peu clair		Peu clair	
<i>Ehrlichia canis</i>														
Carlos <i>et al.</i> , 2011	Non	Oui	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Non	Oui	Non
	Peu clair				Faible			Peu clair			Peu clair		Fort	
Chandrashekar <i>et al.</i> , 2010	PC	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Peu clair		Peu clair	
Davoust <i>et al.</i> , 2014	PC	Oui	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Peu clair		Peu clair	
Davoust <i>et al.</i> , 2006	PC	Oui	Oui	Faible	Non	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Fort			Peu clair			Peu clair		Peu clair	
Harrus <i>et al.</i> , 2002	Non	Non	PC	Faible	Oui	Oui	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	PC	Oui	Non
	Fort				Faible			Peu clair			Peu clair		Fort	
Hegarty <i>et al.</i> , 2009	Non	Non	Non	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Fort				Peu clair			Peu clair			Peu clair		Peu clair	
Nakaghi <i>et al.</i> , 2008	PC	Non	Non	Faible	PC	Non	Peu clair	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Fort				Fort			Peu clair			Peu clair		Peu clair	
O'Connor <i>et al.</i> , 2006	Non	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Fort				Peu clair			Peu clair			Peu clair		Peu clair	
Parmar <i>et al.</i> , 2013	PC	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Peu clair		Peu clair	
Seaman <i>et al.</i> , 2004	PC	Oui	Oui	Faible	PC	NC	Peu clair	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Peu clair		Peu clair	

<b>Stillman et al., 2014</b>	PC	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	A : Oui	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Faible	Faible		A : Faible. B/C : PC	Peu clair					
<b>Wong et al., 2011</b>	PC	Oui	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair	Peu clair		Peu clair	Peu clair					
<b><i>Giardia duodenalis</i></b>														
<b>Barbecho et al., 2018</b>	Oui	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Faible				Faible	Faible		Peu clair			Peu clair			
<b>Costa et al., 2016</b>	PC	Non	Oui	Faible	Non	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	Oui	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Fort	Faible		Faible			Faible			
<b>Geurden et al., 2008</b>	A : Oui	A : Oui	A : Oui	Faible	NC	NC	Faible	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Oui
	B : PC	B : Non	B : Oui		NC			NC			Faible			
<b>Mekaru et al., 2007</b>	PC	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	Oui	Oui	Oui	Non
	Peu clair				Peu clair	Peu clair		Faible (4 exclusions car intervalle de temps non respecté)						
<b>Papini et al., 2013</b>	PC	Oui	Oui	Faible	NC	NC	Faible	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Oui
	Peu clair				NC			NC			Faible			
<b>Papini et Cardini, 2006</b>	PC	Oui	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	PC	PC	Faible	Oui	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Faible			Fort (test référence inhabituel)			Faible			
<b>Rishniw et al., 2010</b>	Non	Non	PC	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Fort				Peu clair	Peu clair		Peu clair						

<b>Uehlinger <i>et al.</i>, 2017</b>	PC	Oui	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	Oui	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Faible			
<b><i>Leishmania infantum</i></b>														
<b>Athanasidou <i>et al.</i>, 2014</b>	Non	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	Oui	Oui	Oui	Oui
	Fort				Faible			Faible			Faible			
<b>Dantas-Torres <i>et al.</i>, 2018</b>	PC	Oui	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Non	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Fort			Peu clair			
<b>Ferroglio <i>et al.</i>, 2013</b>	PC	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Non	Oui
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Fort			
<b>Ferroglio <i>et al.</i>, 2007</b>	PC	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Non*
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Peu clair (* volume insuffisant pour certains échantillons)			
<b>Lauricella <i>et al.</i>, 2016</b>	PC	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Non	Oui	Peu clair	PC	Non	Non	Oui
	Peu clair				Peu clair			Fort			Fort			
<b>Lemos <i>et al.</i>, 2008</b>	PC	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	PC	Non	Oui
	Peu clair				Faible			Faible			Fort			
<b>Marcondes <i>et al.</i>, 2011</b>	PC	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	PC	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Peu clair				Peu clair			Peu clair			Peu clair			
<b>Mendonça <i>et al.</i>, 2017</b>	Oui	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	PC	Oui
	Faible				Peu clair			Faible			Peu clair			
<b>Proverbio <i>et al.</i>, 2016</b>	Non	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	Oui	Oui	Oui	Oui
	Fort				Faible			Faible			Faible			

<b>Proverbio et al., 2013</b>	PC	Non	Oui	Faible	Oui	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Non	Oui
	Peu clair				Faible			Faible			Faible		Fort	
<b>Quinnell et al., 2013</b>	Non	Non	Oui	Faible	Non	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	Oui	Non	Oui	Oui
	Fort				Fort			Faible			Faible		Fort	
<b>Regina-Silva et al., 2014</b>	PC	Non	Non	Faible	Non	NC	Peu clair	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Fort				Fort			Faible			Peu clair			
<b>Rodríguez-Cortés et al., 2013</b>	Non	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Oui	Oui
	Fort				Peu clair			Faible			Peu clair			
<b>Solano-Gallego et al., 2014</b>	PC	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Oui	Oui	Faible	PC	Oui	Non	Oui
	Peu clair				Peu clair			Faible			Faible		Fort	
<b>Zanette et al., 2014</b>	PC	Non	Oui	Faible	PC	NC	Faible	Non	Non	Fort	PC	Non	Non	Oui
	Peu clair				Peu clair			Fort			Fort			

## C. RESULTATS ET DISCUSSION PAR MALADIE PARASITAIRE

Dans les parties suivantes sont présentés les résultats pour chaque maladie.

Pour plus de lisibilité, les fabricants des tests ne sont pas mentionnés après chaque nom déposé mais sont présents dans les tableaux résumés. Pour la même raison, les abréviations ND sont absentes des figures mais notées dans le corps de texte.

### 1. ANGIOSTRONGYLUS VASORUM

*Angiostrongylus vasorum* est un nématode dont l'hôte définitif est le chien ou le renard. Les adultes parasitent la région cardio-pulmonaire, entraînant des troubles respiratoires. Les larves de stade 1 migrent des poumons jusqu'au pharynx où elles sont avalées, puis transitent dans le tube digestif. Ces larves L1 sont ainsi retrouvées dans les fèces et peuvent être identifiées lors d'une coproscopie de Baermann (principale méthode utilisée). (Morgan et Shaw, 2010)

Un seul test rapide permettant le diagnostic d'angiostrongylose a été recensé. Il s'agit de l'AngioDetect ND, un test immunochromatographique détectant la présence d'antigènes présents dans le sérum ou le plasma de l'animal (Tab. V).

Les recherches bibliographiques ont permis de sélectionner seulement trois articles répondant aux critères, dont un fourni par un laboratoire. L'un des trois articles ne donnant que le nombre des résultats positifs aux tests, sans valeurs statistiques comparables associées, n'a pas été conservé faute de pouvoir le comparer aux autres articles. Les deux articles restants (Liu *et al.*, 2017 ; Schnyder *et al.*, 2014) évaluent les performances du test AngioDetect ND sur des animaux sains et atteints d'angiostrongylose, ainsi que sur certains animaux infestés par d'autres parasites dans le but d'évaluer les réactions croisées. D'après le tableau IV, résumé des résultats du QUADAS 2, ces deux articles comportent un risque de biais fort sur la sélection des patients mais un risque faible sur le standard de référence. Liu *et al.* (2017) ont également un risque faible de biais sur le test index, ainsi qu'un risque fort dans la catégorie « flux et timing » concernant l'évaluation des réactions croisées car un standard différent de la coproscopie a été utilisé sur certains échantillons. L'applicabilité des résultats est bonne.

Un **seul test** a été recensé sur le marché pour diagnostiquer une angiostrongylose. Il utilise l'**immunochromatographie** pour détecter les **antigènes**. Seulement **deux articles** évaluant ses performances ont été conservés lors des recherches.

La **qualité** des articles est **moyenne**, avec notamment des **biais sur la sélection des patients**.

Les deux articles utilisent la coproscopie de Baermann comme standard de référence. Ils trouvent de très bonnes spécificités avec des valeurs supérieures à 98% (Tab. VII). Liu *et al.* (2017) ont également une très bonne sensibilité (97.1%) alors que Schnyder *et al.* (2014) ont une sensibilité plus faible (84.6%). Les premiers ayant un risque faible supplémentaire par rapport aux seconds, selon la grille QUADAS 2, et ayant testé l'AngioDetect ND sur plus d'animaux (Tab. VI), leurs résultats sont préférés.

Par ailleurs, les réactions croisées ont été évaluées avec *Dirofilaria immitis*, *Crenosoma vulpis*, des ankylostomes, des trichures et des ascaris sur 89 animaux parmi 303 (Tab. VI), pour Liu *et al.* (2017), ainsi qu'avec *Dirofilaria immitis*, *Dirofilaria repens*, *Crenosoma vulpis*, *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum*, *Oslerus osleri*, *Capillaria aerophila*, *Acanthocheilonema reconditum* et *Dipetalonema dracunculoides* sur 121 animaux parmi 172 (Tab. VI), pour Schnyder *et al.* (2014). Dans les deux cas, aucune réactions croisées n'a été détectées.

En comparaison avec les données du fabricant, les données de Liu *et al.* (2017) sont du même ordre que celles annoncées pour la sensibilité et la spécificité. Schnyder *et al.* (2014) trouvent cependant une sensibilité plus faible (Fig. 14).

L'AngioDetect ND semble être **performant** pour diagnostiquer une angiostrongylose, bien que **seulement deux études** évaluent ses performances, avec des valeurs proches de celles annoncées par le fabricant. De plus, ce test ne semble **pas** avoir **de réactions croisées** avec les autres parasites utilisés dans ces études.

**Tableau V :** Tests rapides recensés permettant le diagnostic d'angiostrongylose.

**En gras :** informations fournies après prise de contact auprès du fabricant

Nom déposé	Nombre d'articles	Marque	Espèce cible	Elément recherché	Méthode	Se	Sp	VPP	VPN	Prix unitaire
<b>AngioDetect ND</b>	2	Idexx	CN	Ag	IC	<b>98.1%</b>	<b>99.4%</b>	-	-	13.83 €

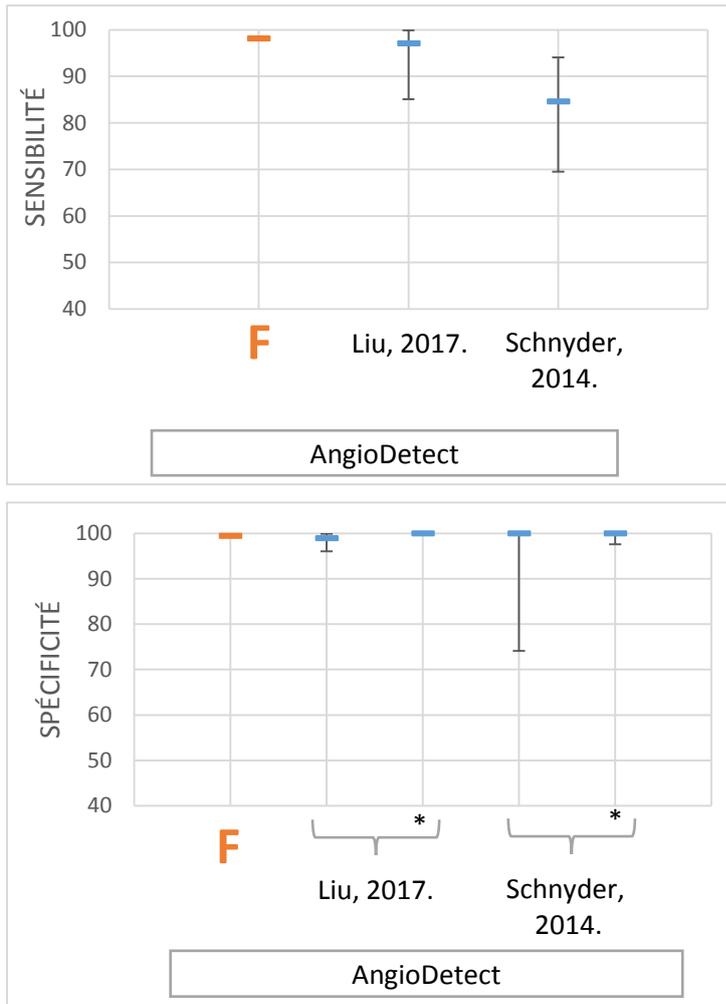
**Tableau VI :** Résumé des caractéristiques de l'article portant sur *Angiostrongylus vasorum*.

Articles	Pays	Espèce(s)	Nombre d'échantillons	Stat infectieux connu lors de l'inclusion ?	Présence de signes cliniques ?	Conflit d'intérêt
<b>Liu et al., 2017</b>	Royaume-Uni	CN	303	En partie.	En partie, oui. (suspicion clinique)	3 auteurs employés chez Idexx.
<b>Schnyder et al., 2014</b>	Suisse	CN	172	Oui	En partie, oui. (suspicion clinique)	2 auteurs ont participé au développement de l'AngioDetect ND

**Tableau VII :** Résumé des résultats de l'article portant sur *Angiostrongylus vasorum*.

Intervalles de confiance à 95% entre parenthèses. **En gras :** résultats calculés à partir des données présentes dans l'article. \*Résultats concernant les réactions croisées avec d'autres parasites.

Articles	Tests rapides	Se	Sp	VPP	VPN	Prévalence	Kappa Concordance	Gold standard
<b>Liu et al., 2017</b>	AngioDetect ND	97.1% (85.1-99.9)	98.9% (96.0-99.9) <b>100%*</b>	<b>94.5%</b>	<b>99.4%</b>	<b>16.4%</b>	-	Coprocopie de Baermann (*ou ELISA)
<b>Schnyder et al., 2014</b>	AngioDetect ND	84.6% (69.5-94.1)	100% (74.1-100) 100%* (97.6-100)	<b>100%</b>	<b>95.4%</b>	<b>23.8%</b>	-	Coprocopie de Baermann



**Figure 14** : Comparaison des sensibilités et spécificités du test diagnostiquant *A. vasorum* entre la littérature scientifique et les données du fabricant.

F = Fabricant. \* Résultats concernant les réactions croisées.

---

## 2. DIROFILARIA IMMITIS

*Dirofilaria immitis* est un nématode se développant dans les artères pulmonaires et le cœur droit de l'hôte définitif. Il est transmis par les moustiques qui absorbent les microfilaires libérées par les vers adultes dans la circulation sanguines de l'hôte. Ces microfilaires se développent en larves 3 infestantes au sein du vecteur, qui les transmettra à l'hôte définitif lors d'un repas sanguin. Les chiens et les chats peuvent être infestés. Le diagnostic repose sur la détection de certains antigènes de *D. immitis*, principalement présents dans l'appareil reproducteur des femelles, qui sont libérés dans la circulation sanguine lors du relargage des microfilaires. Il est également possible de visualiser les vers adultes dans la cavité cardiaque par échocardiographie, méthode principalement utilisée chez les chats. Une autre possibilité est la visualisation des microfilaires sur un frottis sanguin après une méthode de concentration (méthode de Knott par exemple). (CAPC ; ESCCAP *et al.*, 2011)

Seize tests ont été recensés détectant les antigènes de *D. immitis* (Tab. VIII). Quatre sont des ELISA, dont deux des ELISA sur plaques utilisables en clinique vétérinaire ; les autres tests utilisent l'immunochromatographie. Quatre des 16 kits sont indiqués utilisables chez le chat en plus du chien. D'après les fabricants, les sensibilités sont bonnes (92% à 100%) et les spécificités très bonnes (> 97%). Ces valeurs n'ont pas été communiquées pour deux des tests recensés.

Vingt-trois articles correspondaient à nos critères de recherche mais un a dû être éliminé lors de sa lecture car il n'était pas possible de reconstituer un tableau type tableau II pour exploiter les résultats. De plus, 3 articles étudient les réactions croisées des kits avec d'autres parasites que *D. immitis*, ils ont été conservés pour les informations qu'ils apportaient concernant les spécificités des tests.

D'après le tableau IV, cinq articles ont un risque faible de biais pour la sélection des patients (Courtney et Zeng, 2001 ; Henry *et al.*, 2018 ; Ionică *et al.*, 2015 ; Roth *et al.*, 1993 ; Starkey *et al.*, 2017) et quatre ont un risque fort (Atkins, 2003 ; Genchi *et al.*, 2018 ; Lee *et al.*, 2011 ; Schnyder et Deplazes, 2012). Dix articles ont un faible risque concernant le test index et le référence standard (Atkins, 2003 ; Atwell *et al.*, 1988 ; Berdoulay *et al.*, 2004 ; Courtney et Zeng, 2001 ; Henry *et al.*, 2018 ; Lee *et al.*, 2011 ; Schnyder et Deplazes, 2012 ; Snyder *et al.*, 2000 ; Starkey *et al.*, 2017 ; Stillman *et al.*, 2014), auxquels s'ajoutent deux autres articles avec un risque faible pour la conduite du standard (Eberts, 2013 ; Martini *et al.*, 1996). Cinq études ont un risque fort de biais dans cette dernière catégorie : Aroch *et al.*, 2015 (étude A) ; Rojas *et al.*, 2015 ; Roth *et al.*, 1993 ; Venco *et al.*, 2017 et Vezzani *et al.*, 2008, ce dernier ayant également un risque fort pour le test index. Rojas *et al.* (2015) testent plusieurs techniques diagnostiques et comparent les résultats avec le statut des animaux, sachant qu'un animal est considéré infecté si au moins une des méthodes évaluées donne un résultat positif. Les résultats d'un test sont donc comparés avec une partie de ses propres résultats ce qui constitue un énorme biais. Aroch *et al.* (2015, étude A) et Venco *et al.* (2017), évaluent les réactions croisées lors de l'utilisation des kits. L'infestation des animaux par les autres

parasites est bien vérifiée mais les animaux sont considérés négatifs pour *D. immitis* sur la seule base de leur lieu de vie en zone non-endémique ou indemne, sans examen complémentaire permettant de confirmer cette suspicion. Cela ne constituant pas un réel standard, le risque de biais a été estimé élevé et l'applicabilité faible. Concernant la partie « flux et timing » de la grille QUADAS 2, 4 articles ont un risque faible de biais (Berdoulay *et al.*, 2004 ; Henry *et al.*, 2018 ; Schnyder et Deplazes, 2012 ; Starkey *et al.*, 2017) et 7 ont un risque fort (Aroch *et al.*, 2015 ; Eberts, 2013 ; Lee *et al.*, 2011 ; Martini *et al.*, 1996 ; Stillman *et al.*, 2014 ; Venco *et al.*, 2017 ; Vezzani *et al.*, 2008). L'applicabilité de la sélection des patients est bonne pour tous les articles, tout comme celle du standard de référence, excepté pour deux articles comme vu précédemment (Aroch *et al.*, 2015 (étude A) ; Venco *et al.*, 2017). Concernant le test index, l'applicabilité est peu claire pour trois articles Aroch *et al.* (2015) et Roth *et al.* (1993) qui ne mentionnent aucune indication quant à la conduite des tests et Courtney et Zeng (2001) qui évaluent le PetChek sans indiquer la méthode de lecture des résultats (œil nu ou avec spectrophotomètre). De plus, l'applicabilité est mauvaise pour Venco *et al.* (2017) dans cette catégorie car les résultats des kits DiroCHEK et PetChek sont lus par spectrophotométrie, ce qui n'est pas le cas lors de l'utilisation de ces tests en clinique vétérinaire.

**Seize tests** ont été recensés pour la **détection d'antigène** de *D. immitis*, la plupart utilisant l'immunochromatographie. **Quatre** d'entre eux sont **utilisables chez le chien et le chat**. Un total de **22 articles** a été conservé, ceux-ci **étudiant 9 des 16 tests** recensés.

Environ la **moitié des articles** sont de **qualité moyenne** avec un risque de biais global « peu clair ». Cependant, **6 articles** sont de **bonne qualité**, dont deux ayant des risques « faible » dans toutes les catégories.

**Tableau VIII :** Tests rapides recensés permettant le diagnostic de dirofilariose.

Comparaison avec : \* ELISA (PetChek) ; § Knott/ELISA en laboratoire ; # autopsie ; ✕ ELISA. **En gras** : informations fournies après prise de contact auprès du fabricant. Dans la colonne « nombre d'articles », le chiffre entre parenthèse correspond au nombre d'articles évaluant les versions précédentes du test (ici, SNAP 3Dx et 4Dx ND).

Nom déposé	Nombre d'articles	Marque	Espèce cible	Élément recherché	Méthode	Se	Sp	VPP	VPN	Prix unitaire
Anigen rapid one-step canine heartworm Ag ND	1	Bionote	CN	Ag	IC	96.4-100%	100%	-	-	-
Bilan parasites ND	0	Kitvia	CN	Ag	IC	100%	100%	-	-	12.75 €
CHW Ag test ND	0	LifeAssays	CN	Ag	IC	>95%	>98%	-	-	<b>8 €</b>
DigaVet Dirofilaria Ag ND	0	Diga trading	-	Ag	-	-	-	-	-	-
DiroCHEK ND	8	Zoetis	CN et CT	Ag	ELISA	100%	100%	-	-	-
Dirofilariose canine (CHW) ND	0	Kitvia	CN	Ag	IC	94.40%	100%	-	-	8.31 €
Ingezim Heart CROM ND	0	Ingenasa	CN	Ag	IC	-	-	-	-	-
PetChek ND	5	Idexx	CN et CT	Ag	ELISA	98%	100%	-	-	-
SensPERT canine heartworm test kit ND	1	VetAll	CN	Ag	IC	99.0%	100%	-	-	-
SNAP 4Dx Plus ND	5 (+ 4)	Idexx	CN	Ag	ELISA	99.2% *	100% *	-	-	15.40 €
SNAP Dirofilaria ND	9	Idexx	CN et CT	Ag	ELISA	84%	97%	-	-	12.07 €
Speed Diro ND	3	Virbac	CN	Ag	IC	95.2% §	99% §	-	-	13.04 €
Test-it Dirofilaria dog ND	0	Prodivet	CN	Ag	IC	<b>99% ✕</b>	<b>100% ✕</b>	-	-	<b>11.66 €</b>
VetScan canine heartworm rapid test ND	5	Abaxis	CN	Ag	IC	92% #	100% #	-	-	-
VetScan canine Flex4 rapid test ND	0	Abaxis	CN	Ag	IC	100%	100%	-	-	-
Witness Dirofilaria ND	8	Zoetis	CN et CT	Ag	IC	100%	98.3%	-	-	12.64 €

### DiroCHEK ND :

Huit articles évaluent le test DiroCHEK ND (Atwell *et al.*, 1988 ; Berdoulay *et al.*, 2004 ; Courtney et Zeng, 2001 ; Henry *et al.*, 2018 ; Roth *et al.*, 1993 ; Schnyder et Deplazes, 2012 ; Snyder *et al.*, 2000 ; Venco *et al.*, 2017), dont deux l'évaluant sur des chats et deux autres étudiant seulement les réactions croisées (Tab. X).

Les sensibilités sont très différentes selon les articles (Fig. 15 ; Tab. X) : autour de 70% pour 4 d'entre eux (Atwell *et al.*, 1988 ; Courtney et Zeng, 2001 ; Roth *et al.*, 1993 ; Snyder *et al.*, 2000), 86.2% pour Berdoulay *et al.* (2004) et 99% pour Henry *et al.* (2018). Tous comparent le DiroCHEK ND à l'autopsie sauf Roth *et al.* (1993) qui le compare à la détection des microfilaires dans la circulation sanguine. Il est à noter que la sensibilité semble augmenter au fil des années. Or d'après la grille QUADAS 2 (Tab. IV), ces articles sont globalement de bonne qualité car ils ont tous au moins 2 risques de biais faibles sur 4 possibles, sauf pour Roth *et al.* (1993), ce qui laisse supposer une certaine fiabilité des résultats obtenus. Henry *et al.* (2018) ont d'ailleurs un risque faible dans toutes les catégories. Les différences de sensibilités peuvent s'expliquer par des modifications internes du test par les fabricants permettant une amélioration de ses résultats.

Les spécificités obtenues sont toutes très bonnes (> 94%) sauf pour Venco *et al.* (2017) (Fig. 15 ; Tab. X). Cependant, ce dernier article comporte deux risques élevés de biais (Tab. IV) dont un concernant le référence standard comme évoqué précédemment. De plus, les deux études portant sur les réactions croisées ont été réalisées sur un très faible nombre d'animaux (Tab. IX) par rapport aux autres études. A priori, des réactions croisées semblent possibles avec *A. vasorum* et *D. repens*, mais les valeurs de spécificités calculées manquent de précision compte tenu du faible échantillonnage.

### PetChek ND :

Cinq articles évaluent le PetChek ND (Courtney et Zeng, 2001 ; Martini *et al.*, 1996 ; Roth *et al.*, 1993 ; Schnyder et Deplazes, 2012 ; Venco *et al.*, 2017), dont deux portant sur les réactions croisées (Tab. X).

Courtney et Zeng (2001) et Martini *et al.* (1996) ont des sensibilités autour de 75% alors que Roth *et al.* (1993) ont une sensibilité de 57.1% (Fig. 15 ; Tab. X). Cependant, la référence utilisée par Roth *et al.* (1993) n'est pas optimale (détection des microfilaires) car on sait qu'il existe des infections « occultes » sans circulation de microfilaires dans le sang (ESCCAP *et al.*, 2011). Des résultats « faux négatifs » sont donc possibles à cause d'une mauvaise classification par le standard choisi ici.

D'après le tableau X et la figure 15, les spécificités sont excellentes (> 97%) pour les 3 articles précédents mais moyennes (environ 70%) pour les 2 articles évaluant les réactions croisées (Schnyder et Deplazes, 2012 ; Venco *et al.*, 2017). Des réactions croisées existent mais comme vu précédemment, compte tenu du peu d'échantillons testés (Tab. IX), les valeurs sont probablement faussées.

#### Gamme SNAP ND :

Le **SNAP 3Dx ND** est évalué dans un article (Vezzani *et al.*, 2008) sur 25 échantillons positifs à la détection des microfilaires. Seule la sensibilité est calculée à 76%. Cependant, cet article comporte 3 risques de biais élevés sur 4 catégories. Ce résultat n'est donc pas forcément fiable.

Trois articles ont testés le **SNAP 4Dx ND** (Chandrashekar *et al.*, 2010 ; Ionică *et al.*, 2015 ; Wong *et al.*, 2011). Chandrashekar *et al.* (2010) et Wong *et al.* (2011) trouvent d'excellentes sensibilités et spécificités que ce soit en comparaison avec l'autopsie et un ELISA ou la PCR respectivement (Tab. X). Ionică *et al.* (2015) trouvent également une très bonne spécificité mais une faible sensibilité (62.5%) bien qu'ils comparent également le SNAP 4Dx ND à la PCR dans des conditions similaires à Wong (Tab. IX et X) : statut inconnu lors de l'inclusion et grand nombre d'échantillons (> 200).

Cinq articles ont évalués le **SNAP 4Dx Plus ND** dont deux portant sur les réactions croisées (Eberts, 2013 ; Henry *et al.*, 2018 ; Schnyder et Deplazes, 2012 ; Stillman *et al.*, 2014 ; Venco *et al.*, 2017). Eberts (2013) a obtenu une moins bonne sensibilité (90.2%) que Henry *et al.* (2018) ou Stillman *et al.* (2014) (> 97.5% ; Tab. X). Eberts (2013) et Stillman *et al.* (2014) ont comparé le SNAP 4Dx Plus ND à l'autopsie ou un ELISA selon le statut de l'animal connu lors de l'inclusion (Tab. IX). Cependant, l'évaluation d'Eberts (2013) est réalisée sur près de 4 fois moins d'échantillons par rapport à Stillman *et al.* (2014). Les résultats de Stillman *et al.* (2014) et également d'Henry *et al.* (2018) sont préférés, car ils comportent également plus de risque faibles dans l'évaluation de la qualité par la grille QUADAS 2 (Tab. IV). Concernant la spécificité du SNAP 4Dx Plus ND, tous les articles ont obtenus d'excellentes valeurs (>99%), même lors de l'évaluation des réactions croisées, sauf Henry *et al.* (2018) qui ont seulement une bonne valeur de 94%. A priori, il ne semble pas y avoir de réaction croisée avec *A. vasorum* ou *D. repens* pour ce test.

Neuf articles ont évalué le **SNAP Dirofilaria ND** dont 3 sur les réactions croisées (Aroch *et al.*, 2015 ; Atkins, 2003 ; Courtney et Zeng, 2001 ; Genchi *et al.*, 2018 ; Lee *et al.*, 2011 ; Schnyder et Deplazes, 2012 ; Snyder *et al.*, 2000 ; Starkey *et al.*, 2017 ; Venco *et al.*, 2017). Deux de ces études sont réalisées sur des chats. Les sensibilités sont très différentes (Fig. 15 ; Tab. X) : moyennes (67-73.47%) pour Courtney et Zeng (2001) et Snyder *et al.* (2000), bonnes (84-90.9%) pour Atkins *et al.* (2003) et Starkey *et al.* (2017) et très bonnes (>93%) pour Genchi *et al.* (2018) et Lee *et al.* (2011). Les valeurs obtenues des articles paru après 2010 sont

meilleures que celles des articles plus anciens. Il est possible que le test ait été amélioré entre les différentes études. Cependant, mis à part Lee *et al.* (2011) qui comparent le SNAP Dirofilaria ND aux deux méthodes, les articles plus récents utilisent l'ELISA (ou l'échocardiographie chez les chats) comme référence alors que l'autopsie était utilisée dans les études plus anciennes. En comparant les 3 études les plus récentes, celle de Starkey *et al.* (2017) semble être de meilleure qualité, d'après le tableau IV, avec des risques de biais faibles dans les 4 catégories. Les spécificités sont toutes supérieures à 97% pour les articles précédents (Fig. 15 ; Tab. X), mais sont moyennes (70-75%) pour les 3 articles évaluant les réactions croisées (Aroch *et al.*, 2015 ; Schnyder et Deplazes, 2012 ; Venco *et al.*, 2017). Cependant, tout comme Venco *et al.* (2017), Aroch *et al.* (2015) n'ont pas de véritable standard pour confirmer le statut négatif des animaux (Tab. X).

#### Speed Diro ND:

Deux articles ont évalué ce test (Genchi *et al.*, 2018 ; Vezzani *et al.*, 2008) et un autre s'est intéressé aux réactions croisées (Venco *et al.*, 2017). Genchi *et al.* (2018) ont trouvé de très bonnes sensibilités dans les différentes études constituant l'article (> 98% ; Fig. 15, Tab. X). Vezzani *et al.* (2008) ont obtenu une sensibilité plus faible (78.4%). Cependant, cet article comporte des risques élevés de biais sur la conduite des tests index et de référence et le « flux et timing » au sein de l'étude. En effet le standard ici est la détection des microfilaries et n'est pas idéal, bien que le Speed Diro ND ait été utilisé sur des animaux microfilaries-positifs. Les spécificités obtenues par Genchi *et al.* (2018) et Venco *et al.* (2017) sont excellentes (100%).

#### VetScan canine heartworm ND :

Cinq articles ont évalué ce test dont un portant sur les réactions croisées (Aroch *et al.*, étude A, 2015 ; Atkins, 2003 ; Berdoulay *et al.*, 2004 ; Henry *et al.*, 2018 ; Rojas *et al.*, 2015).

Atkins *et al.* (2003) et Berdoulay *et al.* (2004) ont obtenu une sensibilité autour de 80%, Henry *et al.* (2018) ont trouvé 98.5% et Rojas *et al.* (2015) ont seulement obtenu 45.7% (Fig. 15 ; Tab. X). Cependant, les résultats de Rojas *et al.* (2015) sont très biaisés compte tenu du standard de référence qui comprend les résultats du test évalué. Il semble préférable de ne pas en tenir compte. Les 3 autres articles comparent le VetScan canine heartworm ND à l'autopsie. Mis à part Atkins *et al.* (2003) qui a un risque fort de biais pour la sélection des patients, Berdoulay *et al.* (2004) et Henry *et al.* (2018) sont des articles de qualité d'après la grille QUADAS 2 (Tab. IV). Néanmoins, les deux articles ont évalué le test respectivement sur des chats et des chiens. Ceci peut expliquer la différence de sensibilité entre les deux articles.

La spécificité n'était pas calculable pour Rojas *et al.* (2015). Celle de l'étude A d'Aroch *et al.* (2015) est plus faible (89.5%) que celle des autres études (> 94% ; Fig. 15, Tab. X). Cependant, l'article d'Aroch *et al.* (2015) comporte des biais sur le standard utilisé.

#### Witness Dirofilaria ND :

Huit articles ont évalué le Witness Dirofilaria ND dont deux ont étudié les réactions croisées (Courtney et Zeng, 2001 ; Genchi *et al.*, 2018 ; Henry *et al.*, 2018 ; Ranjbar-Bahadori *et al.*, 2007 ; Schnyder et Deplazes, 2012 ; Starkey *et al.*, 2017 ; Venco *et al.*, 2017 ; Vezzani *et al.*, 2008).

Les sensibilités sont très bonnes (>96%) pour quatre articles (Fig. 15 ; Tab. X) : Henry *et al.* (2018) et Ranjbar-Bahadori *et al.* (2007) en comparaison avec l'autopsie ainsi que Genchi *et al.* (2018) et Starkey *et al.* (2017) en comparaison avec un ELISA. Courtney et Zeng (2001) et Vezzani *et al.* (2008) ont obtenu des sensibilités moyennes (71-76%), cependant, ce dernier article comporte des risques élevés de biais. De plus, un changement de protocole a été indiqué par le fabricant lors de l'étude de Courtney et Zeng (2001) car le test avait subi des modifications. Les 4 premières études citées dans ce paragraphe étant plus récentes, il se peut que d'autres modifications du test aient contribué à l'amélioration de la sensibilité au fil des années.

Les spécificités obtenues par les différents articles sont bonnes avec des valeurs toutes supérieures à 94% sauf pour Venco *et al.* (2017) ayant une spécificité de 70% (Fig. 15 ; Tab. X). Des réactions croisées avec *A. vasorum* et *D. repens* semblent possibles mais la valeur de Venco *et al.* (2017) est très probablement faussée par le peu d'échantillons testés (Tab. IX).

#### Anigen rapid one-step canine heartworm ND :

Une étude évalue ce test en comparaison avec l'autopsie sur 250 animaux (Henry *et al.*, 2018 ; Tab. IX et X). Les valeurs obtenues sont bonnes avec une sensibilité de 99.5% et une spécificité de 94%.

#### SensPERT canine heartworm ND :

Ce test est évalué par une étude à la recherche d'éventuelles réaction croisées avec *Angiostrongylus vasorum* (Schnyder et Deplazes, 2012). La spécificité calculée ici est de 100% (Fig. 15 ; Tab. X). A priori, il ne semble pas y avoir de réaction croisée pour ce test envers *A. vasorum* mais ce résultat est à prendre avec des pincettes, car il ne s'agit que d'une seule étude sur 16 animaux (Tab. IX).

Sur la figure 15, nous pouvons observer que les spécificités des différents tests sont globalement très bonnes, avec des valeurs généralement supérieures à 90%. Les sensibilités, quant à elles, sont beaucoup plus disparates et il est plus difficile de dégager une tendance. Les tests Anigen rapid one-step canine heartworm ND, SNAP 4Dx Plus ND, Speed Diro ND et Witness Dirofilaria ND semblent avoir de meilleures valeurs.

De plus, les spécificités annoncées par les différents fabricants (toutes supérieures à 97%) sont en accord avec les valeurs obtenues des articles (Fig. 15 ; Tab. X). Cependant, les sensibilités données par les fabricants sont, pour la majorité, meilleures que celles des articles. Cela est notamment le cas pour les tests DiroCHEK ND, PetChek ND, SNAP 4Dx Plus ND et Witness Dirofilaria ND. Concernant les tests Anigen rapid one-step canine heartworm ND, SNAP Dirofilaria ND, Speed Diro ND et VetScan canine heartworm ND, les sensibilités des articles sont tantôt inférieures, tantôt supérieures à celle du fabricant.

**D'après les articles**, les tests évalués ont tous une **très bonne spécificité**. En s'appuyant sur les sensibilités, il semblerait que les tests Anigen rapid one-step canine heartworm ND, SNAP 4Dx Plus ND, SNAP Dirofilaria ND, Speed Diro ND et Witness Dirofilaria ND soient les **plus performants** pour le diagnostic de dirofilariose. Les **sensibilités données par les fabricants** sont **généralement supérieures à celles trouvées** dans les articles, tandis que les **spécificités sont du même ordre**.

A priori, il n'y aurait **pas de réactions croisées** avec les tests SensPERT canine heartworm ND, SNAP 4Dx Plus ND et Speed Diro ND.

**Tableau IX :** Résumé des caractéristiques des articles portant sur *Dirofilaria immitis*.

NP : non précisé. \*Articles évaluant les réactions croisées avec d'autres parasites.

Articles	Pays	Espèce(s)	Nombre d'échantillons testés	Stat infectieux connu lors de l'inclusion ?	Présence de signes cliniques ?	Conflit d'intérêt
*Aroch <i>et al.</i> , 2015	Israël	CN	Etude A : 48	Supposé négatif ( <i>infectés S. lupi</i> )	NP	Non
			Etude B : 32	Supposé négatif ( <i>infectés S. lupi</i> )	NP	
Atkins, 2003	Etats-Unis	CN	240	Oui	NP	« soutenu par Idexx »
Atwell <i>et al.</i> , 1988	Etats-Unis	CN	125	Non	NP	NP
Berdoulay <i>et al.</i> , 2004	Etats-Unis	CT	380	Non	NP	NP
Chandrashekar <i>et al.</i> , 2010	Etats-Unis	CN	355	Oui	NP	3 auteurs employés par Idexx.
Courtney et Zeng, 2001	Etats-Unis	CN	237	Oui	NP	NP
Eberts, 2013	Etats-Unis	CN	93	Oui	NP	NP
Genchi <i>et al.</i> , 2018	Italie	CN et CT	Etude A : 97 chiens	Oui (49 infectés expérimentalement + 48 témoins négatifs)	NP	1 auteur employé chez BVT-Virbac.
			Etude B : 142 CN + 102 CT	Non	NP	
Henry <i>et al.</i> , 2018	Etats-Unis	CN	250	Oui	NP	Financement par Zoetis
Ionică <i>et al.</i> , 2015	Roumanie	CN	390	Non	NP	Non

Lee <i>et al.</i> , 2011	Etats-Unis	CN	90	Oui	NP	1 auteur employé chez Idexx + 2 auteurs ayant reçu des fonds de la part d'Idexx dans les 5 ans précédents.
Martini <i>et al.</i> , 1996	Italie	CN	174	Non	NP	NP
Ranjbar-Bahadori <i>et al.</i> , 2007	Iran	CN	110	Non	NP	NP
Rojas <i>et al.</i> , 2015	Costa Rica	CN	146	Non	NP	Dons des kits par Abaxis.
Roth <i>et al.</i> , 1993	Etats-Unis	CN	1359	Non	NP	Dons des kits par les fabricants.
*Schnyder et Deplazes, 2012	Suisse	CN	16	Oui <i>(infectés A. vasorum)</i>	NP	Non
Snyder <i>et al.</i> , 2000	Etats-Unis	CT	330	Non	NP	NP
Starkey <i>et al.</i> , 2017	Etats-Unis	CN	150	Oui	NP	Honoraires et subventions d'Idexx et Zoetis aux auteurs.
Stillman <i>et al.</i> , 2014	Etats-Unis, Caraïbes.	CN	Etude A : 366	Oui	NP	7 auteurs employés chez Idexx.
			Etude B : 120 testés en triplicat (n=360)	Non	NP	
			Etude C : 20 testés 6 fois en triplicat (n=360)	Oui	NP	
*Venco <i>et al.</i> , 2017	Italie	CN et CT	10	Oui <i>(infectés A. vasorum ou D. repens)</i>	NP	Dons des kits par Virbac et Zoetis.
Vezzani <i>et al.</i> , 2008	Argentine	CN	88	Non	NP	NP
Wong <i>et al.</i> , 2011	Chine	CN	200	Non	NP	Non.

**Tableau X :** Résumé des résultats des articles portant sur *Dirofilaria immitis*.

Intervalle de confiance à 95% entre parenthèses. **En gras** : résultats calculés à partir des données présentes dans l'article. \*Article évaluant les réactions croisées avec d'autres parasites.

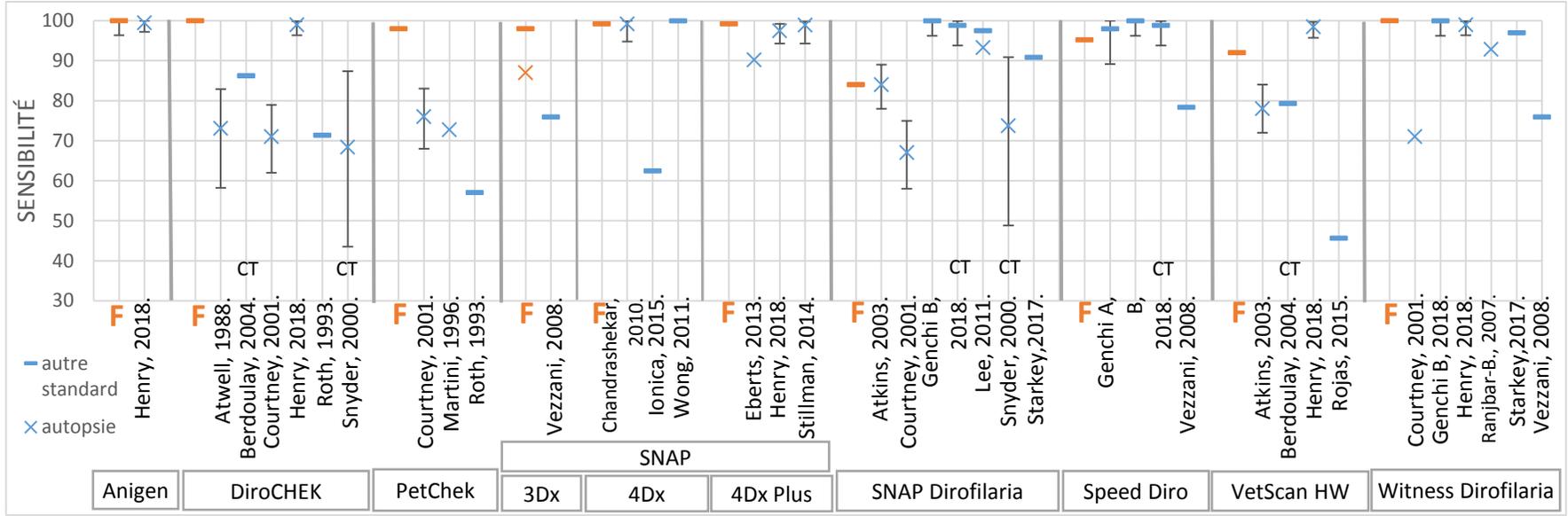
Articles	Tests rapides	Se	Sp	VPP	VPN	Prévalence	Kappa Concordance	Gold standard
<b>*Aroch et al., 2015</b>	SNAP Dirofilaria ND	Etude A	-	<b>70.8%</b>	-	-	-	Zone non endémique ( <b>n=48</b> )
		Etude B	-	<b>75.0%</b>	-	-	-	PCR
	VetScan canine Heartworm ND. Etude A	-	<b>89.5%</b>	-	-	-	-	Zone non endémique ( <b>n=19</b> )
<b>Atkins, 2003</b>	SNAP Dirofilaria ND	84% (78-89)	97% (84-100)	99% (97-100)	48% (36-61)	86.6%	-	Autopsie
	VetScan canine Heartworm ND	78% (72-84)	97% (84-100)	99% (97-100)	41% (30-53)		-	
<b>Atwell et al., 1988</b>	DiroCHEK ND	73.1% (58.2-82.9)	95.9% (87.1-98.8)	<b>92.7%</b>	<b>83.3%</b>	41.6%	-	Autopsie
<b>Berdoulay et al., 2004</b>	DiroCHEK ND	86.2%	99.1%	50.5% 84.1% 91.8%	99.9% 99.3% 98.5%	1% 5% 10%	-	Autopsie
	VetScan canine Heartworm ND	79.3%	99.7%	73.8% 93.6% 96.9%	99.8% 98.9% 97.7%	1% 5% 10%	-	
<b>Chandrashekar et al., 2010</b>	SNAP 4Dx ND	99.2% (94.8-100)	100% (98-100)	<b>100%</b>	<b>99.6%</b>	<b>33.5%</b>	k=0.99 excellente	Autopsie ou ELISA (PetChek ND)
<b>Courtney, Zeng, 2001</b>	DiroCHEK ND	71% (62-79)	94% (86-97)	<b>94%</b>	<b>69%</b>	<b>59%</b>	-	Autopsie

	PetChek ND		76% (68-83)	97% (90-99)	<b>97%</b>	<b>74%</b>		-	
	SNAP Dirofilaria ND		67% (58-75)	98% (92-100)	<b>98%</b>	<b>67%</b>		-	
	Witness Dirofilaria ND (ancien/nouveau)		20%/71%	98%/94%	<b>91%/96%</b>	<b>54%/64%</b>	<b>51%/65%</b>	-	
<b>Eberts, 2013</b>	SNAP 4Dx Plus ND		<b>90.2%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>74.9%</b>	<b>77.4%</b>	-	Autopsie ou ELISA (PetChek ND)
<b>Genchi et al., 2018</b>	SNAP Dirofilaria ND	Etude B CN	100% (96.19-100)	100% (92.13-100)	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>68.3%</b>	-	ELISA (PetChek ND)
		Etude B CT	98.9% (93.8-99.9)	100% (78-100)	<b>100%</b>	<b>94.0%</b>	<b>85.3%</b>	-	Echocardiographie
	Speed Diro ND	Etude A	98.0% (89.2-100.0)	100% (92-100)	<b>100%</b>	<b>98%</b>	<b>50.5%</b>	-	Témoins positifs et négatifs.
		Etude B CN	100% (96.19-100)	100% (92.13-100)	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>68.3%</b>	-	ELISA (PetChek ND)
		Etude B CT	98.9% (93.8-99.9)	100% (78-100)	<b>100%</b>	<b>94.0%</b>	<b>85.3%</b>	-	Echocardiographie
	Witness Dirofilaria ND	Etude B CN	100% (96.19-100)	100% (92.13-100)	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>68.3%</b>	-	ELISA (PetChek ND)
<b>Henry et al., 2018</b>	Anigen rapid one-step canine heartworm ND		99.50% (97.25-99.99)	94.00% (83.45-98.75)	<b>80.6%</b>	<b>99.9%</b>	<b>20%</b>	-	Autopsie
	DiroCHEK ND		99% (96.43-99.88)	96% (86.29-99.51)	<b>86.1%</b>	<b>99.7%</b>		-	
	SNAP 4Dx Plus ND		97.50% (94.26-99.18)	94.00% (83.45-98.75)	<b>80.3%</b>	<b>99.3%</b>		-	
	VetScan Canine Heartworm ND		98.50% (95.68-99.69)	94.00% (83.45-98.75)	<b>80.4%</b>	<b>99.6%</b>		-	
	Witness Dirofilaria ND		99.00% (96.43-99.88)	94.00% (83.45-98.75)	<b>80.5%</b>	<b>99.7%</b>		-	

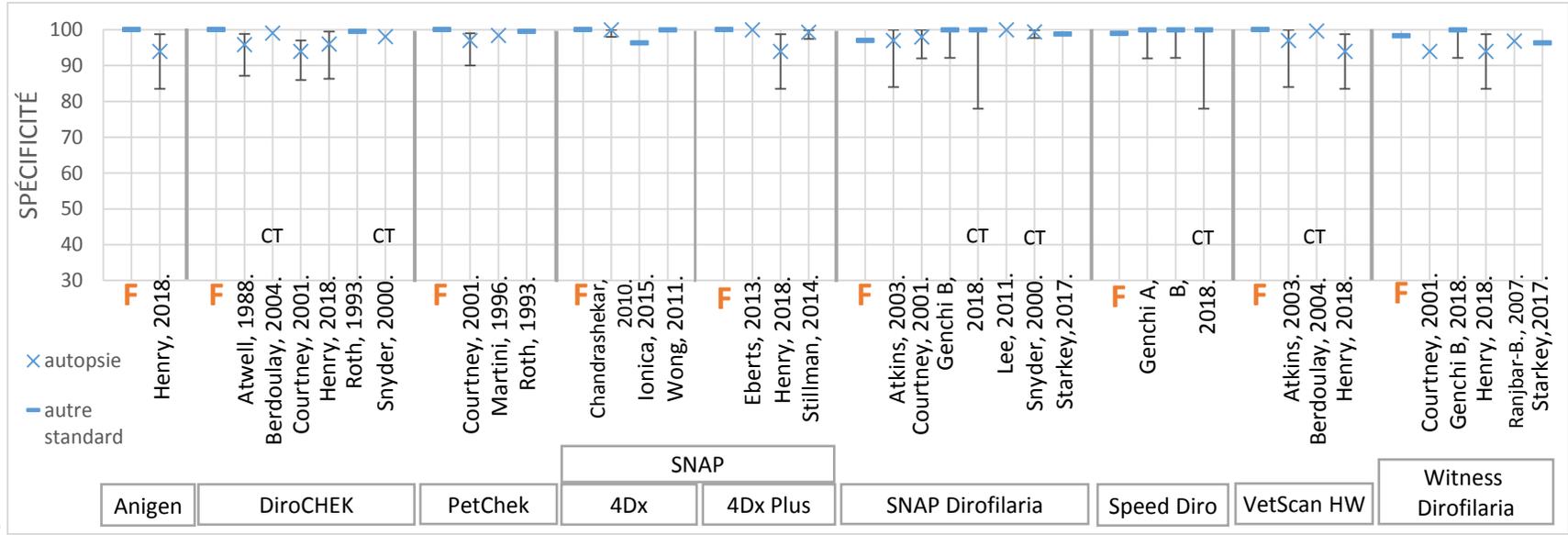
Ionică <i>et al.</i> , 2015	SNAP 4Dx ND	62.5%	96.4%	53.2%	97.5%	6.15%	k=0.55 <i>modérée</i>	PCR
Lee <i>et al.</i> , 2011	SNAP Dirofilaria ND	97.5%	100%	100%	98.0%	44.4%	-	Autopsie (n=70)
		93.3%	100%	100%	88.2%	66.6%	-	ELISA (PetChek ND, n=90)
Martini <i>et al.</i> , 1996	PetChek ND	72.7%	98.4%	98.8%	67.7%	62.9%	-	Autopsie
Ranjbar-Bahadori <i>et al.</i> , 2007	Witness Dirofilaria ND	92.85%	96.87%	81.25%	98.93%	12.73%	-	Autopsie
Rojas <i>et al.</i> , 2015	VetScan canine Heartworm ND	45.7%	-	-	-	-	-	Au moins un positif parmi : PCR, VetScan, test de Knott modifié ou test microcapillaire
Roth <i>et al.</i> , 1993	DiroCHEK ND	71.4%	99.6%	48.3%	99.9%	0.52%	-	Détection des microfilaries
	PetChek ND	57.1%	99.6%	42.7%	99.8%		-	
*Schnyder et Deplazes, 2012	DiroCHEK ND	-	93.8%	-	-	-	-	Autopsie  ( <i>A. vasorum</i> : Coproscopie de Baermann, Ag circulants ou autopsie)
	PetChek ND	-	68.8%	-	-	-	-	
	SensPERT canine heartworm ND	-	100%	-	-	-	-	
	SNAP 4Dx Plus ND	-	100%	-	-	-	-	
	SNAP Dirofilaria ND	-	68.8%	-	-	-	-	
Witness Dirofilaria ND	-	100%	-	-	-	-	-	
Snyder <i>et al.</i> , 2000	DiroCHEK ND	68.4%	98.1%	29.3%	99.8%	1%	-	Autopsie
		(43.5-87.4)	(95.9-99.3)	68.3%	98.9%	5%		
	SNAP Dirofilaria ND	73.7%	99.4%	53.7%	99.7%	1%	-	
		(48.8-90.9)	(97.7-99.9)	85.8%	98.6%	5%		
				92.7%	97.1%	10%		

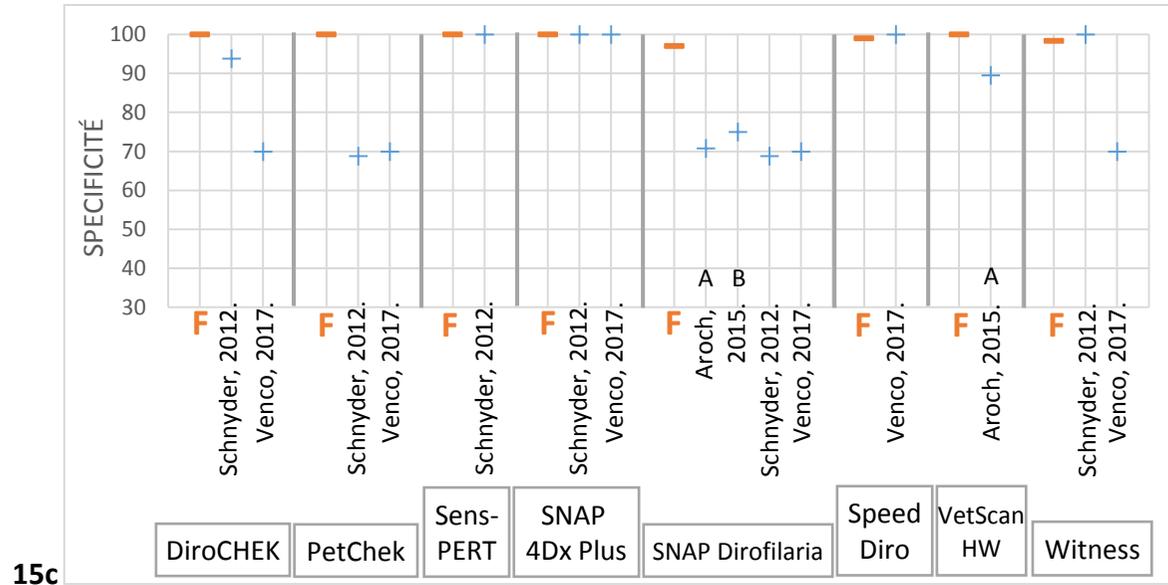
<b>Starkey et al., 2017</b>	SNAP Dirofilaria ND		90.9%	98.8%	<b>98.3%</b>	<b>93.3%</b>	<b>44%</b>	-	ELISA (DiroCHEK ND)
	Witness Dirofilaria ND		97.0%	96.4%	<b>95.5%</b>	<b>97.6%</b>		-	
<b>Stillman et al., 2014</b>	SNAP 4Dx Plus ND	Etude A	98.9% (94.3-99.8)	99.3% (97.4-99.9)	<b>98.0%</b>	<b>96.3%</b>	<b>26%</b>	k=0.98 <i>excellente</i>	Autopsie ou ELISA (PetChek ND)
		Etude B	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>0.83%</b>	-	
		Etude C	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>30%</b>	-	
<b>*Venco et al., 2017</b>	DiroCHEK ND		-	<b>70%</b>	-	-	-	-	Zone indemne ou autopsie. <i>A. vasorum</i> : ELISA (AngioDetect ND) et coproscopie de Baermann. <i>D. repens</i> : test de Knott.
	PetChek ND		-	<b>70%</b>	-	-	-	-	
	SNAP 4Dx Plus ND		-	<b>100%</b>	-	-	-	-	
	SNAP Dirofilaria ND		-	<b>70%</b>	-	-	-	-	
	Speed Diro ND		-	<b>100%</b>	-	-	-	-	
	Witness Dirofilaria ND		-	<b>70%</b>	-	-	-	-	
<b>Vezzani et al., 2008</b>	SNAP 3Dx ND (n=25)		<b>76%</b>	-	-	-	-	-	Observation de microfilaires
	Speed Diro ND (n=88)		<b>78.4%</b>	-	-	-	-	-	
	Witness Dirofilaria ND		<b>76%</b>	-	-	-	-	-	
<b>Wong et al., 2011</b>	SNAP 4Dx ND		<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>6%</b>	-	PCR

15a



15b





**Figure 15 :** Comparaison des sensibilités et spécificités des tests diagnostiquant *D. immitis* entre la littérature scientifique et les données des fabricants.

**15a** : sensibilités ; **15b** : spécificités ; **15c** : spécificités des études sur les réactions croisées uniquement.

F = fabricant. CT = étude réalisée sur des chats. Les autres études sont réalisées sur des chiens. Anigen = Anigen rapid one-step canine heartworm, SensPERT = SensPERT canine heartworm ; 3Dx = SNAP 3Dx ; 4Dx Plus = SNAP 4Dx Plus ; VetScan HW = VetScan canine heartworm ; Witness = Witness Dirofilaria.

Pour une meilleure lisibilité, seules les valeurs de l'étude A de l'article de Stillman *et al.* (2014) sont reportées sur la figure. De même seules les valeurs de la nouvelle version du Witness Dirofilaria ND chez Courtney et Zeng (2001) sont reportées ici.

---

### 3. CRYPTOSPORIDIUM PARVUM

*Cryptosporidium parvum* est une coccidie, parasite intestinal des mammifères, principalement des ruminants. Elle peut également toucher l'homme et parfois nos carnivores domestiques. Lors d'une infection, il y a une multiplication intracellulaire des parasites, sous forme de sporozoïtes, au niveau de l'intestin. Des oocystes sporulés infestants sont ensuite produits, libérés dans le tube digestif puis éliminés dans les fèces de l'hôte. Les techniques de diagnostic reposent sur la détection de ces oocystes. (ESCCAP *et al.*, 2013)

Plusieurs tests rapides sont disponibles sur le marché pour détecter *Cryptosporidium parvum* (Tab. XI). Ces tests sont principalement destinés aux bovins et à l'homme. Un seul indique qu'il est utilisable sur toutes les espèces (DipFit *Cryptosporidium* Bio K387 ND). Ce sont presque tous des tests immunochromatographiques détectant la présence d'antigènes d'oocystes. Les sensibilités et spécificités annoncées sont généralement bonnes avec des valeurs respectivement supérieures à 90% et 95%.

Seulement un résultat correspondant aux critères est sorti lors de la recherche d'article pour *Cryptosporidium*. Cette étude est réalisée sur des chats et évalue deux kits utilisés en médecine humaine (Tab. XII et XIII). Les risques de biais de 3 catégories sur 4 est peu clair car il manque des précisions sur l'échantillonnage des patients et sur la conduite en aveugle ou non des tests index et de référence (Tab. IV). Le risque de biais de la partie « flux et timing » est déterminé faible bien que 4 échantillons n'aient pas été testés avec l'un des kits (ImmunoCard STAT ND). En effet, ceux-là n'ont pas pu être testés dans l'intervalle de temps déterminé par l'étude. Ces échantillons n'étant exclus que partiellement de l'étude et pour des raisons logistiques indépendantes de l'animal, il a été décidé que le risque de biais était faible malgré une réponse « non » à l'une des questions. L'applicabilité quant à elle est bonne : les animaux sont symptomatiques ou vivent à proximité de ceux-ci et les kits sont utilisés de la même manière qu'en routine.

Parmi les **onze tests recensés**, **aucun** n'est destiné à être utilisé **chez le chien ou le chat**, mis à part le test DipFit *Cryptosporidium* BioK387 ND annoncé utilisable sur toutes les espèces animales. Ces tests sont **destinés à l'homme ou aux bovins**. **Deux kits humains** ont été **évalués dans la seule étude** sélectionnée via nos recherches.

Cette **étude** est de **qualité moyenne** avec des risques « peu clair » dans presque toutes les catégories.

D'après les résultats (Tab. XIII), la sensibilité est moyenne pour ImmunoCard STAT ND et mauvaise pour Xpect Giardia/Cryptosporidium ND. Les spécificités sont meilleures, cependant, avec une très bonne spécificité pour ce dernier (99.1%). En comparant avec les valeurs données par les fabricants (Fig. 16), il apparaît que les spécificités sont du même ordre pour Xpect Giardia/Cryptosporidium ND. L'écart est plus important (environ 10 points) entre les deux valeurs de l'ImmunoCard STAT ND, celle de l'article étant plus faible que celle du fabricant. Par ailleurs, les sensibilités obtenues dans l'étude sont bien inférieures à celles annoncées.

*C. parvum* n'est pas la principale espèce de *Cryptosporidium* à infecter les chats et les chiens. Nos carnivores domestiques sont plus fréquemment infectés par *Cryptosporidium felis* et *Cryptosporidium canis*, respectivement (Scorza et Tangtrongsup, 2010). Les deux tests évalués dans cette étude recherchent spécifiquement des antigènes de *C. parvum*. Le kit d'immunofluorescence directe servant de standard est aussi un kit utilisé en médecine humaine (Merifluor ND, Meridian). Cependant, Scorza et Tangtrongsup (2010) pensent que ce kit est capable de détecter *C. felis* et *C. canis*. Dans l'article étudié, il se peut donc que certains chats infectés par *C. felis* soient détectés positifs par le standard mais négatif par les tests rapides. Ceci expliquerait les sensibilités faibles notamment en comparaison des données du fabricant (valeurs chez l'homme).

Les **sensibilités** des tests ImmunoCard STAT Giardia/Cryptosporidium ND et Xpect Giardia/Cryptosporidium ND obtenues dans l'article sont **plutôt mauvaises** bien que les **spécificités soient bonnes**. Les **valeurs des fabricants** sont bien **meilleures** que celle de l'article **mais ont été obtenues chez l'homme** et non chez le chat ou le chien.

**Tableau XI :** Tests rapides recensés permettant le diagnostic de cryptosporidiose.

Comparaison avec : \*microscopie ; § PCR, flottaison et ELISA ; ¤ ELISA (Multiscreen Ag ELISA Digestif-Bio K348 ND, Bio-X diagnostics). *En italique* : valeurs pour des espèces différentes du chien et du chat. **En gras** : informations fournies après prise de contact auprès du fabricant.

Nom déposé	Nombre d'articles	Marque	Espèce cible	Élément recherché	Méthode	Se	Sp	VPP	VPN	Prix unitaire
<b>Cryptosporidium Ag ND</b>	0	Kitvia	<i>Bv</i>	Ag	IC	93.3-100% §	78.3-96.67% §	-	-	14.23 €
<b>DipFit Cryptosporidium Bio K 387 ND</b>	0	Bio-X Diagnostics	Toute espèce	Ag	IC	91.67%	95.78%	92.36%	94.98%	7.03 €
<b>Giardia/Cryptosporidium quick check ND</b>	0	Techlab	<i>Ho</i>	Ag	ELISA	97.6%	100%	100%	100%	-
<b>ImmunoCard STAT ! Giardia/ Cryptosporidium ND</b>	1	Meridian	<i>Ho</i>	Ag	IC	97.3%	100%	-	-	-
<b>Quick diar 5 et 7 ND</b>	0	Ceva	<i>Veau</i>	Ag	IC	<b>94%</b>	<b>96%</b>	-	-	50.86 / 57.25 €
<b>Rainbow Calf Scours ND</b> (Bio K288 + Bio K306 + Bio K371)	0	Bio-X diagnostics	<i>Veau</i>	Ag	IC	91.67% ¤	95.78% ¤	92.36% ¤	94.98% ¤	27.45 €
<b>RIDA Quick Giardia/ Cryptosporidium Combi ND</b>	0	R-Biopharm	<i>Ho</i>	Ag	IC	93.8%*	100%*	100%	97.5%	-
<b>Speed V diar 4 et 5 ND</b>	0	Virbac	<i>Veau</i>	Ag	IC	97.2%	95%	-	-	24.66 / 31.73 €
<b>Witness BoviD-5 ND</b>	0	Zoetis	<i>Veau</i>	Ag	IC	-	-	-	-	40.33 €
<b>Xpect Cryptosporidium ND</b>	0	ThermoFischer	<i>Ho</i>	Ag	IC	96.4%	98.3%	-	-	16.77 €
<b>Xpect Giardia/ Cryptosporidium ND</b>	1	ThermoFischer	<i>Ho</i>	Ag	IC	96.4%	98.5%	-	-	22.20 €

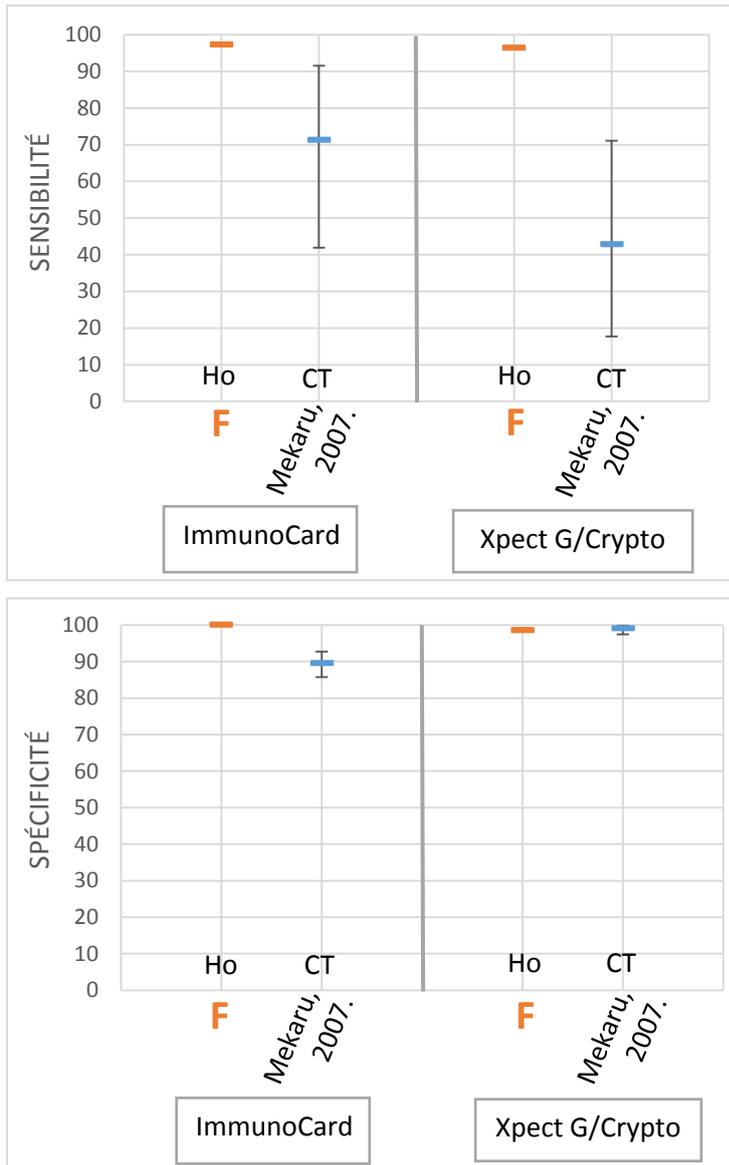
**Tableau XII :** Résumé des caractéristiques de l'article portant sur *Cryptosporidium parvum*.

Articles	Pays	Espèce(s)	Nombre d'échantillons	Stat infectieux connu lors de l'inclusion ?	Présence de signes cliniques ?	Conflit d'intérêt
Mekaru <i>et al.</i> , 2007	Etats-Unis	CT	344	Non	Oui, pour la moitié des chats.	Dons des kits par les compagnies.

**Tableau XIII :** Résumé des résultats de l'article portant sur *Cryptosporidium parvum*.

Intervalles de confiance à 95% entre parenthèses. **En gras** : valeurs calculées à partir des données présentes dans l'article.

Articles	Tests rapides	Se	Sp	VPP	VPN	prévalence	Kappa Concordance	Gold standard
Mekaru <i>et al.</i> , 2007	ImmunoCard STAT Giardia/Cryptosporidium ND	71.4% (41.9-91.6)	89.6% (85.7-92.7)	<b>25.3%</b>	<b>98.5%</b>	4.7%	-	Immunofluorescence directe
	Xpect Giardia/Cryptosporidium ND	42.9% (17.7-71.1)	99.1% (97.4-99.8)	<b>70%</b>	<b>97.2%</b>		-	



**Figure 16 :** Comparaison des sensibilités et spécificités des tests diagnostiquant *C. parvum* entre la littérature scientifique et les données des fabricants.

F = fabricant. CT = étude réalisée sur des chats. Ho = valeurs données pour l'homme. ImmunoCard = ImmunoCardSTAT! Giardia/Cryptosporidium ; Xpect G/Crypto = Xpect Giardia/Cryptosporidium.

---

#### 4. GIARDIA DUODENALIS

*Giardia duodenalis* (ou *G. intestinalis* ou *G. lamblia*) est un protozoaire flagellé parasite chez de nombreux mammifères dont l'homme et nos carnivores domestiques. Il se multiplie dans l'intestin grêle et excrète des kystes qui seront éliminés dans les matières fécales de l'animal. Les méthodes de diagnostic reposent principalement sur la détection de ces kystes par observation des fèces au microscope après sédimentation ou flottaison. Il est recommandé de récolter les matières fécales sur au moins 3 jours pour pallier l'excrétion intermittente des kystes. L'immunofluorescence peut également être utilisée pour la détection des kystes, dans les laboratoires équipés. (ESCCAP *et al.*, 2013 ; Tangtrongsup et Scorza, 2010)

Comme nous pouvons le voir dans le tableau XIV, il existe 21 tests rapides détectant les antigènes de *Giardia* utilisables en médecine vétérinaire. La plupart de ces tests sont annoncés comme très sensibles et très spécifiques par les fabricants, avec des valeurs généralement supérieures à 95% de sensibilité et de spécificité. Les valeurs de 4 de ces tests n'ont pas été fournies.

Huit articles ont été conservés après les étapes de tri décrites dans la partie « matériel et méthode ». Un de ces articles (Geurden *et al.*, 2008) comporte deux parties : une étude épidémiologique sur des chiens sélectionnés au hasard (étude A) et une étude clinique sur des chiens ayant des troubles digestifs (étude B).

Concernant la qualité de ces articles (Tab. IV), deux d'entre eux présentent un risque faible de biais sur la sélection des patients (Barbecho *et al.*, 2018 ; Geurden *et al.*, 2008, étude A) et un autre un risque fort (Rishniw *et al.*, 2010). A propos des tests index et référence, Papini et Cardini (2006) ont un risque de biais faible pour le premier mais fort pour le second et inversement pour Costa *et al.* (2016). Barbecho *et al.* (2018) ont également un risque de biais faible pour le test index. Deux articles ont des réponses notées « non concerné » dans toutes les questions se rapportant au standard de référence car ils évaluent un test rapide avec une méthode statistique, sans gold standard (Geurden *et al.*, 2008 ; Papini *et al.*, 2013). Tous les articles ont un risque faible de biais pour la partie « flux et timing » sauf deux qui ont un risque « peu clair » (Barbecho *et al.*, 2018 ; Rishniw *et al.*, 2010). Par ailleurs, l'applicabilité des résultats est bonne pour les 8 études sélectionnées.

**Vingt-et-un tests rapides** sont disponibles et permettent la **détection des antigènes de *G. duodenalis***. **Six** d'entre eux sont destinés à être utilisés **chez l'homme ou les bovins**. Lors des recherches **d'articles, 8** correspondaient aux critères. Ces articles **évaluent seulement 8 tests** parmi les 21, dont 3 tests humains.

**Deux études** parmi les 8 semblent de **bonne qualité**, les autres ont des risques de biais « peu clair ».

**Tableau XIV :** Tests rapides recensés permettant le diagnostic de giardiose.

Comparaison avec : \*ELISA/IF ; § ELISA ; # WB ; ♂ microscopie ; £ kit ELISA (SNAP Giardia ND)/microscopie. *En italique* : valeurs pour des espèces différentes du chien et du chat. **En gras** : valeurs fournies après prise de contact auprès du fabricant.

Nom déposé	Nombre d'articles	Marque	Espèce cible	Élément recherché	Méthode	Se	Sp	VPP	VPN	Prix unitaire
Anigen (simple) rapid Giardia Ag ND	1	Bionote	CN et CT	Ag	IC	<b>100% £</b>	<b>100% £</b>	-	-	-
Anigen (triple) rapid CPV-CCV-Giardia Ag ND	2	Bionote	CN	Ag	IC	<b>100% £</b>	<b>100% £</b>	-	-	-
Bilan diarrhée CN ND	0	Kitvia	CN	Ag	IC	100%	100%	-	-	26.88 €
Bilan diarrhée CT ND	0	Kitvia	CT	Ag	IC	100%	100%	-	-	24.38 €
DigaVet CPV/CCV/Giardia Ag ND	0	Diga trading	-	Ag	-	-	-	-	-	-
DigaVet Giardia Ag ND	0	Diga trading	-	Ag	-	-	-	-	-	-
Giardia ND	0	Kitvia	CN et CT	Ag	IC	100%	100%	-	-	8.78 €
Giardia/cryptosporidium quick check ND	0	Techlab	<i>Ho</i>	Ag	ELISA	98.9%	100%	-	-	-
ImmunoCard STAT! Giardia/Cryptosporidium ND	1	Meridian	<i>Ho</i>	Ag	IC	100%	100%	-	-	-
Ingezim CPV/Giardia ND	0	Ingenasa	CN	Ag	IC	-	-	-	-	-
RIDA Quick Cryptosporidium/Giardia Combi ND	1	R-Biopharm	<i>Ho</i>	Ag	IC	100% ♂	95.2% ♂	88.2%	100%	-
SensPERT CPV Ag/GIA Ag test kit ND	0	VetAll	CN	Ag	IC	95.8%	100%	-	-	-

<b>SensPERT Giardia test kit ND</b>	0	VetAll	CN et CT	Ag	IC	95.8%	100%	-	-	-
<b>SNAP Giardia ND</b>	6	Idexx	CN et CT	Ag	ELISA	95-96%*	99-100%*	-	-	14.74€
<b>Speed Giardia ND</b>	0	Virbac	CN et CT	Ag	IC	95.6% §	100% §	-	-	14.45 €
<b>Test-it giardia cat+dog ND</b>	0	Prodivet	CN et CT	Ag	IC	<b>100% £</b>	<b>100% £</b>	-	-	<b>11.90 €</b>
<b>VetScan canine giardia rapid test ND</b>	1	Abaxis	CN	Ag	IC	98.1% #	99.3% #	-	-	-
<b>Witness BoviD-5 ND</b>	0	Zoetis	<i>Veau</i>	Ag	IC	-	-	-	-	40.33 €
<b>Witness Giardia ND</b>	1	Zoetis	CN et CT	Ag	IC	83%	100%	-	-	13.41 €
<b>Xpect Giardia ND</b>	0	ThermoFischer	<i>Ho</i>	Ag	IC	97.9% ✕	97.1% ✕	-	-	20.76 €
<b>Xpect Giardia/cryptosporidium ND</b>	1	ThermoFischer	<i>Ho</i>	Ag	IC	95.8% ✕	98.5% ✕	-	-	22.20 €

Parmi ces études, 4 d'entre elles ont évalué le **SNAP Giardia ND** en comparaison avec l'immunofluorescence directe (Barbecho *et al.*, 2018 ; Mekaru *et al.*, 2007 ; Rishniw *et al.*, 2010 ; Uehlinger *et al.*, 2017). Ces études démontrent une très bonne spécificité avec des valeurs toutes supérieures à 90% (Fig. 17). Les valeurs de sensibilité diffèrent un peu plus entre elles. Rishniw *et al.* trouvent notamment une valeur plus faible (77%). Leur évaluation a été faite sur des animaux adultes infectés chroniques subcliniques (Tab. XV). Il se peut que l'excrétion, que l'on sait intermittente, des kystes ait été en quantité plus faible, due à une régulation de l'infection par le système immunitaire de l'hôte, rendant plus difficile le diagnostic. Uehlinger *et al.* ont également testé le SNAP Giardia ND sur des animaux asymptomatiques mais ont déterminé une sensibilité plus élevée (91%). Dans cette étude, cependant, il s'agissait de chiots de moins d'un an. Leur système immunitaire serait donc moins performant et l'excrétion des kystes plus facilement détectable par le test.

De plus, trois études, dont une des précédentes, évaluent le **SNAP Giardia ND** par une **méthode Bayésienne** (Geurden *et al.*, 2008 ; Papini *et al.*, 2013 ; Uehlinger *et al.*, 2017). Il s'agit d'un modèle statistique permettant d'estimer les valeurs caractéristiques d'un ou plusieurs tests (sensibilité, spécificité) en l'absence de gold standard. Les résultats des différents tests évalués et d'autres informations recueillies préalablement sont nécessaires à la résolution des équations. Papini *et al.* (2013) utilise la méthode Bayésienne pour évaluer le SNAP Giardia ND et la PCR ; de même que Geurden *et al.* (2008) qui évaluent en plus l'immunofluorescence directe. Uehlinger *et al.* (2017) évaluent le SNAP Giardia ND, un ELISA sur plaques, la coproscopie au sulfate de zinc et la PCR. Seuls les résultats du SNAP Giardia ND nous intéressent ici. Les trois articles obtiennent de très bonnes spécificités autour de 95% (Fig. 17 ; Tab. XVI). Papini *et al.* (2013) et Uehlinger *et al.* (2017) ont d'assez bonne sensibilité (88.9% et 85.6% respectivement) alors que Geurden *et al.* (2008) trouvent une sensibilité moyenne (52%-67%).

Costa *et al.* (2016) ont évalué les tests **Anigen Giardia ND** et **Anigen CCV-CPV-Giardia ND**. Le standard est ici composé de l'association de deux méthodes : une coproscopie avec flottaison au sulfate de zinc et le SNAP Giardia ND. Ce type de procédure est recommandé par le Companion Animal Parasite Council (CAPC). Les spécificités obtenues sont excellentes (Tab. XVI). Cependant, les sensibilités sont très différentes, 48% pour le premier et 83% pour le second, alors qu'ils sont testés dans les mêmes conditions et appartiennent à la même gamme. Le test Anigen CCV-CPV-Giardia ND a également été étudié par Barbecho *et al.* (2018) en comparaison avec l'immunofluorescence directe. Les sensibilités sont proches entre les deux études contrairement aux spécificités : Barbecho *et al.* (2018) ont une spécificité de 80.3% seulement (Fig. 17 ; Tab. XVI).

Les **autres tests** évalués ne l'ont été que dans une seule étude (Tab. XVI). Tous sont comparés à l'immunofluorescence directe sauf RIDA Quick Crypto/Giardia ND qui est comparé à un ELISA. Les sensibilités sont plutôt moyennes avec des valeurs entre 70% et 83% (Fig. 17 ; Tab. XVI). Les spécificités des tests ImmunoCard STAT Giardia/Cryptosporidium ND et Xpect

Giardia/Cryptosporidium ND sont très bonnes (99.0%), contrairement aux autres tests ayant des valeurs entre 71.1% et 85.5%. Généralement, le standard utilisé est l'observation microscopique ou l'immunofluorescence. Le test RIDA Quick Crypto/Giardia ND ayant un standard différent, il se peut que la précision de celui-ci ne soit pas aussi bonne que les standards habituels. En revanche, les tests VetScan canine Giardia ND et Witness Giardia ND étant comparés à l'immunofluorescence, il semblerait qu'ils donnent un certain nombre de résultats « faux positifs ».

En comparant les valeurs données par les fabricants et celles des articles (Fig. 17), il apparaît que les valeurs des fabricants sont meilleures que celles des articles. Les différences apparaissent plus importantes concernant les sensibilités. Il est vrai que trois des tests (ImmunoCard STAT! Giardia/Cryptosporidium ND, Xpect Giardia/Cryptosporidium ND, RIDA Quick Giardia/Crypto ND) sont destinés à la médecine humaine et non aux carnivores domestiques (Tab. XIV), cependant les kystes recherchés sont identiques quelle que soit l'espèce hôte. La spécificité de RIDA Quick Giardia/Crypto ND est également annoncée bien meilleure (95.2%) à celle déterminée par Papini et Cardini en 2006 (79%). Cependant, la question du choix du standard de cette étude, mentionnée ci-dessus, reste valable.

Les tests RIDA Quick Giardia/Crypto ND, VetScan canine Giardia ND et Witness Giardia ND ne sont pas à recommander en raison de leurs **sensibilités et spécificités moyennes**. De même pour le test Anigen Giardia ND qui a une **très mauvaise sensibilité**. Le test **le plus performant** semble être le SNAP Giardia ND.

Les valeurs obtenues dans les articles sont inférieures à celles données par les fabricants.

**Tableau XV :** Résumé des caractéristiques des articles portant sur *Giardia duodenalis*.

NP = non précisé.

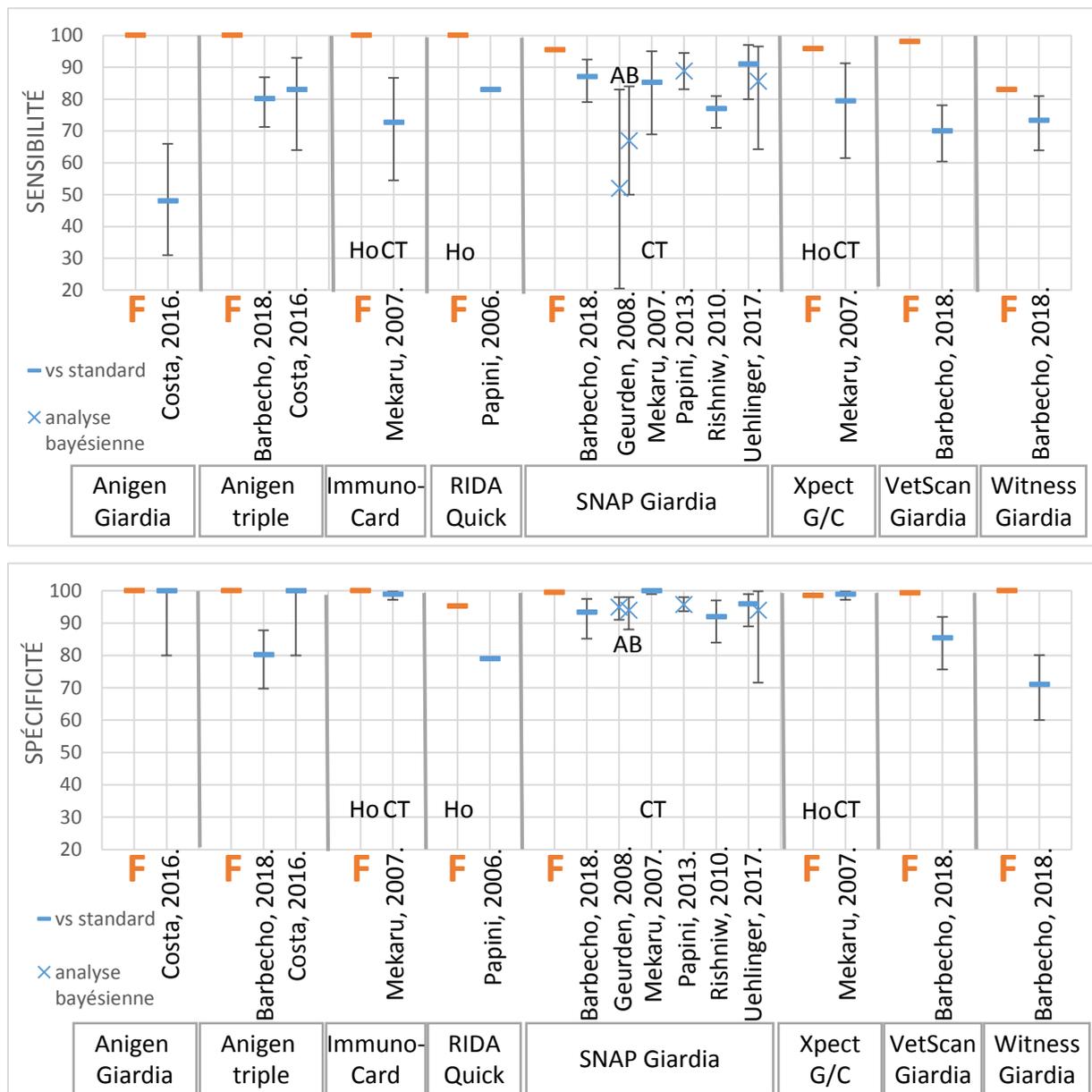
Articles	Pays	Espèce(s)	Nombre d'échantillons	Statut infectieux connu lors de l'inclusion ?	Présence de signes cliniques ?	Conflit d'intérêt
<b>Barbecho <i>et al.</i>, 2018</b>	Etats-Unis	CN	177	Oui	NP	Dons des kits par Idexx
<b>Costa <i>et al.</i>, 2016</b>	Royaume-Uni	CN	51	Non	Oui	Non
<b>Geurden <i>et al.</i>, 2008</b>	Belgique	CN	Etude A : 272	Non	NP	NP
			Etude B : 141	Non	Oui	
<b>Mekaru <i>et al.</i>, 2007</b>	Etats-Unis	CT	344	Non	Oui, pour la moitié des chats.	Dons des kits par les compagnies
<b>Papini <i>et al.</i>, 2013</b>	Italie	CN	143	Non	NP	Non
<b>Papini et Cardini, 2006</b>	Italie	CN	164	Non	Oui (suspicion parasitose intestinale)	NP
<b>Rishniw <i>et al.</i>, 2010</b>	Etats-Unis	CN	341 (20 chiens)	Oui	Non (infectés subcliniques)	NP
<b>Uehlinger <i>et al.</i>, 2017</b>	Canada	CN	136	Non	Non	Non

**Tableau XVI :** Résumé des résultats des articles portant sur *Giardia duodenalis*.

Intervalles de confiance à 95% entre parenthèses. **En gras** : valeurs calculées à partir des données présentes dans l'article.

Articles	Tests	Se	Sp	VPP	VPN	Prévalence	Kappa Concordance	Gold standard	
<b>Barbecho et al., 2018</b>	Anigen CPV-CCV-Giardia ND	80.2% (71.3-86.9)	80.3% (69.8-87.8)	<b>84.4%</b>	<b>75.3%</b>	<b>57.1%</b>	-	Immunofluorescence directe	
	SNAP Giardia ND	87.1% (79.1-92.5)	93.4% (85.2-97.5)	<b>94.6%</b>	<b>84.5%</b>		-		
	VetScan Canine Giardia ND	70.0% (60.4-78.1)	85.5% (75.7-91.9)	<b>86.5%</b>	<b>68.2%</b>		-		
	Witness Giardia ND	73.3% (63.9-81.0)	71.1% (60.0-80.1)	<b>77.1%</b>	<b>66.7%</b>		-		
<b>Costa et al., 2016</b>	Anigen Giardia ND	48% (31-66)	100% (80-100)	100% 100% 100%	96% 92% 88% 55%	7% 15% 20% 61%	k=0.424 <i>modérée</i>	Coproscopie (flottaison ZnSO <sub>4</sub> ) + kit ELISA (SNAP Giardia ND)	
	Anigen CPV-CCV-Giardia ND	83% (64-93)	100% (80-100)	100% 100% 100%	99% 97% 96% 80%	7% 15% 20% 59%	k=0.797 <i>forte</i>		
<b>Geurden et al., 2008</b>	SNAP Giardia ND	Etude A	52% (20-83)	95% (91-98)	48% (17-82)	96% (93-98)	-	-	Analyse bayésienne
		Etude B	67% (50-84)	94% (88-98)	76% (62-96)	91% (82-94)	-	-	
<b>Mekaru et al., 2007</b>	SNAP Giardia ND	85.3% (68.9-95.1)	100% (99.0-100)	<b>100%</b>	<b>98.4%</b>	9.9%	-	Immunofluorescence directe	
	ImmunoCard STAT Giardia/Crypto ND	72.7% (54.5-86.7)	99.0% (97.2-99.8)	<b>88.9%</b>	<b>97.1%</b>		-		

	Xpect Giardia/Crypto ND	79.4% (62.1-91.3)	99.0% (97.2-99.8)	<b>89.7%</b>	<b>97.7%</b>		-	
<b>Papini et al., 2013</b>	SNAP Giardia ND	88.9% (83.1-94.5)	95.8% (93.7-98.0)	89.6% (83.2-95.3)	95.4% (91.9-98.2)	29.0% (22.1-36.3)	-	Analyse bayésienne
<b>Papini et Cardini, 2006</b>	RIDA Quick Crypto/Giardia ND	83%	79%	33%	97%	-	K=0.5 <i>modérée</i>	ELISA sur plaques (ProSpecT Giardia ND)
<b>Rishniw et al., 2010</b>	SNAP Giardia ND	77% (71-81)	92% (80-97)	98% (96-99) 91% 51% 9%	39% (30-48) 80% 97% 99%	86%  50% 10% 1%	-	Immunofluorescence directe
<b>Uehlinger et al., 2017</b>	SNAP Giardia ND	91% (80-97)	96% (89-99)	<b>94%</b>	<b>94%</b>	41%	K=0.88 <i>excellente</i>	Immunofluorescence directe
		85.6% (64.3-96.6)	94.0% (71.6-99.9)	-	-	-	-	Analyse bayésienne



**Figure 17 :** Comparaison des sensibilités et spécificités des tests diagnostiquant *G. duodenalis* entre la littérature scientifique et les données des fabricants.

F = fabricant. CT = étude réalisée sur des chats. Ho = valeurs données pour l'homme. Les autres études sont réalisées sur des chiens. Anigen triple = Anigen CCV-CPV-Giardia ; ImmunoCard = ImmunoCard STAT! Giardia/Cryptosporidium ; RIDA Quick = RIDA Quick Giardia/Cryptosporidium combi ; Xpect G/C = Xpect Giardia/Cryptosporidium.

---

## 5. LEISHMANIA INFANTUM

*Leishmania infantum* est un protozoaire de la famille des Trypanosomatidés, principalement retrouvé chez le chien. Il est transmis par de petits diptères appelés phlébotomes. Les leishmanies existent sous deux formes : la forme intracellulaire amastigote qui se développe et se multiplie chez l'hôte mammifère et la forme flagellée promastigote qui se trouve chez les phlébotomes. La forme promastigote est également celle retrouvée lors de la culture du parasite en laboratoire. Le diagnostic d'une infection par *L. infantum* est possible en visualisant la forme amastigote au sein des macrophages après une ponction de nœud lymphatique, de moelle osseuse, de liquide articulaire... La PCR permet aussi de détecter la présence de *Leishmania* via l'amplification de son ADN. Des méthodes sérologiques quantitatives sont également utilisées dans la démarche diagnostique, comme l'immunofluorescence indirecte ou l'ELISA. (ESCCAP *et al.*, 2011 ; Gramiccia, 2011 ; Solano-Gallego *et al.*, 2011)

Quatorze tests ont été recensés (Tab. XVII), détectant les anticorps anti-*Leishmania infantum*. Tous utilisent l'immunochromatographie sauf le SNAP Leishmania ND qui est un ELISA. Pour les tests dont les valeurs sont fournies par les fabricants, les spécificités sont très bonnes (> 98%) et les sensibilités sont bonnes avec des valeurs supérieures à 92% (Tab. XVII) sauf pour Witness Leishmania ND (sensibilité : 65-96%).

Lors des différentes recherches, 16 articles correspondaient aux critères de sélection et se rapportaient à *Leishmania infantum*. L'un d'entre eux a été éliminé à la lecture car les données retranscrites étaient incomplètes pour calculer les sensibilités et spécificités. D'après le tableau IV, sur les 15 articles restants, un seul a un risque faible de biais pour la sélection des patients (Mendonça *et al.*, 2017) et 5 ont un risque élevé (Athanasiou *et al.*, 2014 ; Proverbio *et al.*, 2016 ; Quinnell *et al.*, 2013 ; Regina-Silva *et al.*, 2014 ; Rodríguez-Cortés *et al.*, 2013). Concernant le test index, 4 articles ont un risque faible (Athanasiou *et al.*, 2014 ; Lemos *et al.*, 2008 ; Proverbio *et al.*, 2016 ; 2013) et 2, un fort risque de biais (Quinnell *et al.*, 2013 ; Regina-Silva *et al.*, 2014). De même pour le standard de référence, 9 ont un faible risque (Athanasiou *et al.*, 2014 ; Lemos *et al.*, 2008 ; Mendonça *et al.*, 2017 ; Proverbio *et al.*, 2016 ; 2013 ; Quinnell *et al.*, 2013 ; Regina-Silva *et al.*, 2014 ; Rodríguez-Cortés *et al.*, 2013 ; Solano-Gallego *et al.*, 2014) et 3, un risque élevé (Dantas-Torres *et al.*, 2018 ; Lauricella *et al.*, 2016 ; Zanette *et al.*, 2014). En effet, Dantas-Torres *et al.* (2018) utilisent un test immunochromatographique qualitatif seul comme standard, or ce n'est pas la méthode recommandée actuellement (Solano-Gallego *et al.*, 2011). Par ailleurs, Lauricella *et al.* (2016) et Zanette *et al.* (2014) considèrent leurs échantillons négatifs sur la provenance des animaux (zone non endémique de leishmaniose), sans examen complémentaire pour confirmer ce statut non infecté, ce qui ne peut pas être considéré comme un réel standard. Pour la partie « flux et timing », 2 articles ont un risque faible (Athanasiou *et al.*, 2014 ; Proverbio *et al.*, 2016) et 7 ont un risque élevé de biais (Ferroglio *et al.*, 2013 ; Lauricella *et al.*, 2016 ; Lemos *et al.*, 2008 ; Proverbio *et al.*, 2013 ; Quinnell *et al.*, 2013 ; Regina-Silva *et al.*, 2014 ; Rodríguez-Cortés *et al.*, 2013 ; Solano-Gallego *et al.*, 2014). L'applicabilité des résultats

est bonne pour les patients et les tests index, sauf pour une étude où elle est peu claire car il n'y a pas de précision sur la conduite du test (Regina-Silva *et al.*, 2014). Mis à part les deux articles cités ci-dessus n'utilisant pas de véritable standard, l'applicabilité est bonne pour les références utilisées.

**Quatorze tests rapides** sont disponibles en France pour diagnostiquer la leishmaniose. L'un d'eux utilise la technique **ELISA**, tous **les autres l'immunochromatographie**. Les recherches bibliographiques ont permis de trouver **15 articles étudiant 8 des 14 tests** recensés.

La **plupart des études** sont de **qualité moyenne** et **quatre** d'entre elles ont un **risque global de biais élevé**. Seule **une étude** semble de **bonne qualité**.

**Tableau XVII :** Tests rapides recensés permettant le diagnostic de leishmaniose.

\*Comparaison avec IFI. **En gras** : informations obtenues après prise de contact auprès du fabricant. Souligné : valeurs calculées à partir des données disponibles.

Nom déposé	Nombre d'articles	Marque	Espèce cible	Élément recherché	Méthode	Se	Sp	VPP	VPN	Prix unitaire
Anigen rapid Leishmania Ab ND	1	Bionote	CN	Ac	IC	-	-	-	-	-
DigaVet Leishmania Ab ND	0	Diga trading	-	Ac	-	-	-	-	-	-
ImmunoRun Canine Leishmania ND	1	Biogal	CN	Ac	IC	95.6%	98.0%	-	-	-
Ingezim Leishma CROM ND	1	Ingenasa	CN	Ac	IC	<u>92-93.3%</u>	<u>100%</u>	-	-	-
Kalazar Canine Rapid Test ND	1	Immunospec	CN	Ac	IC	-	-	-	-	-
Kalazar Detect Canine rapid test ND	6	InBios	CN	Ac	IC	<b>36/36 positifs =&gt; <u>Se = 100%</u></b> <b>8/8 négatifs =&gt; <u>Sp = 100%</u></b>		-	-	-
Leish-Ehrlich Ac ND	0	Kitvia	CN	Ac	IC	97.6% *	99% *	-	-	-
Leishmaniose ND	0	Kitvia	CN	Ac	IC	95.6% *	98% *	-	-	10.52 €
SensPERT Leishmania Ab test kit ND	0	VetAll	CN	Ac	IC	97.8%*	99.2%*	-	-	-
SNAP Leishmania ND	5	Idexx	CN	Ac	ELISA	96.3%	99.2%	-	-	10.52 €
Speed duo Leish/Ehrli ND	0	Virbac	CN	Ac	IC	98% *	100% *	-	-	14.70 €
Speed Leish K ND	2	Virbac	CN	Ac	IC	98% *	100% *	-	-	10.28 €
Test-it leishmania dog ND	0	Prodivet	CN	Ac	IC	<b>98% *</b>	<b>99% *</b>	-	-	<b>13.91 €</b>
Witness Leishmania ND	1	Zoetis	CN	Ac	IC	65-96%	100%	-	-	9.41 €

### Kalazar Detect Canine ND:

Le test Kalazar Detect Canine ND est évalué par 6 études (Lauricella *et al.*, 2016 ; Lemos *et al.*, 2008 ; Mendonça *et al.*, 2017 ; Quinnell *et al.*, 2013 ; Regina-Silva *et al.*, 2014 ; Zanette *et al.*, 2014) dont une cherche seulement à évaluer les réactions croisées. Les standards utilisés par ces articles sont tous différents et associent plusieurs méthodes diagnostiques. Les comparaisons sont donc difficiles mais nous pouvons observer que les sensibilités sont bonnes pour Lauricella *et al.* (2016), Lemos *et al.* (2008) et Mendonça *et al.* (2017) d'après le tableau XIX et la figure 18, ces trois articles ayant tous l'observation directe du parasite compris dans leur standard. Pour Quinnell *et al.* (2013) et Regina-Silva *et al.* (2014), les valeurs sont plus faibles avec des sensibilités respectivement mauvaise (45.6%) et moyenne (77.3%). Cependant, le premier article a 3 risques élevés de biais sur les 4 catégories possibles et le second a testé le Kalazar Detect Canine ND sur seulement 44 échantillons, les autres études l'ayant évalué sur au moins 3 fois plus d'échantillons (Tab. XVIII). De plus, Mendonça *et al.* (2017) et Lemos *et al.* (2008) ont des articles de qualité un peu meilleure car ils ont deux risques faibles chacun, malgré un risque fort associé aux flux et timing pour le dernier. Leurs résultats sembleraient plus fiables.

Mendonça *et al.* (2017) ont étudié des échantillons d'animaux infectés et non infectés provenant d'une ville à forte prévalence de leishmaniose (Teresina) et d'animaux non infectés d'une autre ville à faible prévalence (Vitoria). Deux spécificités différentes ont été calculées par les auteurs selon l'origine des animaux. Les spécificités des articles sont globalement très bonnes (> 94.7%) sauf pour Mendonça *et al.* (2017) pour les échantillons provenant de Teresina (74%). Zanette *et al.* (2014) qui ont étudié les réactions croisées du test n'ont pas obtenu une spécificité parfaite, indiquant de possibles réactions croisées avec les parasites utilisés dans l'article (Tab. XVIII). Cependant, cet article a un énorme biais sur son standard n'utilisant que la provenance des animaux pour qualifier leur statut de négatif. Lauricella *et al.* (2016) et Lemos *et al.* (2008) ont également quelques animaux infectés par d'autres parasites dans leurs études : les seconds n'ont pas de réactions croisées mais les premiers obtiennent un « faux positif » avec un animal infecté par *Trypanosoma cruzi*.

### SNAP Leishmania ND :

Cinq articles ont évalué le test SNAP Leishmania ND (Athnasiou *et al.*, 2014 ; Dantas-Torres *et al.*, 2018 ; Ferroglio *et al.*, 2007 ; Marcondes *et al.*, 2011 ; Rodríguez-Cortés *et al.*, 2013). Ferroglio *et al.* (2007) le compare à deux méthodes, l'immunofluorescence indirecte et le western blot, ainsi qu'à leur association lors de résultat douteux à l'immunofluorescence. Les sensibilités obtenues par tous ces articles sont variées (Fig. 18 ; Tab. XIX) : bonnes (89.2 à 94.7%) pour Athnasiou *et al.* (2014), Ferroglio *et al.* (2007) et Marcondes *et al.* (2011) ou moyennes (66 à 73.3%) pour Dantas-Torres *et al.* (2018) et Rodríguez-Cortés *et al.* (2013). Dantas-Torres *et al.* (2018) n'utilisent pas un standard idéal car il s'agit d'un test qualitatif, ce

qui entraîne des risques de biais. Seuls deux articles utilisent le même standard de référence dans leurs études (Athanasidou *et al.*, 2014 ; Ferroglio *et al.*, 2007), à savoir l'immunofluorescence indirecte. Il est donc difficile de comparer tous ces articles entre eux, cependant celui d'Athanasidou *et al.* (2014) semble d'assez bonne qualité avec 3 risques de biais faibles malgré un risque fort sur la sélection des patients (Tab. IV). De plus, par rapport aux autres études, Rodríguez-Cortés *et al.* (2013) évaluent le SNAP Leishmania ND sur moins d'échantillons (n=60 ; Tab. XVIII) qui ne proviennent que de 6 chiens différents prélevés plusieurs fois, avant et après avoir été infectés expérimentalement.

Les spécificités sont toutes excellentes et supérieures à 98% sauf pour Marcondes *et al.* en 2011 (90.9% ; Fig. 18, Tab. XIX). Dans cet article, une partie des animaux non infectés par *L. infantum* (31/117) était séropositifs pour d'autres pathogènes susceptibles d'entraîner des réactions croisées (*Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii*, *Babesia canis*, *Ehrlichia canis* ou *Neospora caninum*). Les seuls « faux positifs » obtenus dans cette étude correspondent à des animaux de cette catégorie : 4 séropositifs à *T. cruzi*, 3 à *T. gondii*, 3 à *B. canis* et *E. canis* et 1 à *T. gondii* et *N. caninum*. Ceci montre que des réactions croisées sont possibles avec ces agents pathogènes et explique la spécificité plus faible obtenue.

#### Speed Leish K ND :

Deux articles étudient ce test (Ferroglio *et al.*, 2013 ; Solano-Gallego *et al.*, 2014) en comparaison avec deux standards différents (Tab. XIX). De plus, chacun de ces articles a un risque élevé de biais dans la catégorie « flux et timing » car les échantillons n'ont pas tous eu les mêmes examens en tant que standard de référence (Tab. IV). En effet, Ferroglio *et al.* (2013) utilisent l'immunofluorescence indirecte et le western blot seulement en cas de doute avec la première méthode. Pour Solano-Gallego *et al.* (2014), les échantillons sont soumis à un ELISA et éventuellement d'autres techniques comprenant la PCR ou des analyses biochimiques donnant des résultats concordants avec une infection par *L. infantum*.

Les sensibilités obtenues sont très disparates (Fig. 18 ; Tab. XIX) : Ferroglio *et al.* (2013) obtiennent 96.3%, ou un intervalle de 53.3 à 93.7% sur les échantillons au résultat douteux à l'immunofluorescence indirecte, alors que Solano-Gallego *et al.* (2014) obtiennent 63.6%. Les spécificités sont par contre excellentes dans les deux cas, même pour Solano-Gallego *et al.* (2014) qui comportaient quelques animaux négatifs pour *L. infantum* mais séropositifs pour d'autres agents pathogènes, laissant penser qu'il n'y aurait pas de réactions croisées avec ce test.

### Autres tests :

Les 5 autres tests évalués ne l'ont été que dans une étude chacun.

Le test **Anigen Rapid Leishmania ND** a été évalué par Proverbio *et al.* (2016) en comparaison avec l'immunofluorescence indirecte (Tab. XIX). La sensibilité obtenue est bonne (89.74%) en association avec une excellente spécificité (100%). De plus, il ne semble pas y avoir de réaction croisée avec les 10 échantillons séropositifs à *E. canis* présents dans cette étude.

Athanasίου *et al.* (2014) ont évalué le test **ImmunoRun Canine Leishmania ND** par rapport à l'immunofluorescence indirecte (Tab. XIX). Comme ci-dessus, la sensibilité obtenue est bonne (86.15%) et la spécificité est excellente (100%). Les deux articles précédents sont d'assez bonne qualité car ils n'ont que des risques de biais faibles, sauf pour la sélection des patients où le risque est élevé. Nous pouvons tout de même considérer leurs résultats comme relativement fiables.

Rodríguez-Cortés *et al.* (2013) ont évalué deux tests, **Ingezim Leishma-CROM ND** et **Witness Leishmania ND**, en comparaison avec la méthode PCR associée à un ELISA (Tab. XIX). La sensibilité est moyenne pour le premier test (75%) et mauvaise pour le second (58%), mais les deux ont une spécificité de 100% d'après l'article. Cependant, ces tests ont été évalués sur relativement peu d'échantillons (n=60) appartenant à seulement 6 chiens différents.

Le test **Kalazar Canine Rapid ND** a été évalué par Proverbio *et al.* (2013) en comparaison avec la PCR associée à la cytologie ou une méthode sérologique (Tab. XIX). Les sensibilités et spécificités obtenues sont bonnes, 92.1% et 97.14% respectivement. Les résultats « faux positifs » obtenus ne correspondent pas aux 10 animaux séropositifs à *E. canis* présents dans l'étude.

En comparant tous les tests entre eux, nous pouvons constater qu'ils ont tous de très bonnes spécificités d'après les articles (Fig. 18). Les sensibilités, elles, sont plus dispersées et il est difficile de faire ressortir une tendance, d'autant plus avec autant de standard différents utilisés. Les tests Anigen Rapid Leishmania ND, SNAP Leishmania ND et Kalazar Canine Rapid ND semblent avoir de meilleures sensibilités autour de 90%. Les tests ImmunoRun Canine Leishmania ND et Kalazar Detect Canine ND ont des valeurs un peu inférieures (80-90%) tandis que les sensibilités des tests Ingezim Leishma-CROM ND et Witness Leishmania ND sont respectivement moyenne et mauvaise. Concernant le test Speed Leish K ND, il est plus difficile de trancher car les deux seules études l'évaluant obtiennent des valeurs très différentes.

Comme le montre la figure 18, les sensibilités données par les fabricants sont toutes supérieures aux valeurs obtenues par les études. Les spécificités sont cependant à peu près du même ordre entre fabricants et articles.

Les **spécificités** des tests évalués sont **très bonnes** dans l'ensemble. D'après les associations sensibilité-spécificité, les tests Anigen rapid Leishmania ND, Kalazar Canine rapid test ND et SNAP Leishmania ND semblent les **plus fiables**. A l'inverse, les tests Ingezim LeishmaCROM ND et Witness Leishmania ND ont des sensibilités **mauvaises** et seraient à **éviter**. Les **sensibilités** données par les **fabricants** sont **meilleures que** celles obtenues dans **les articles**.

Il semblerait que des **réactions croisées** soient **possibles** avec le kit SNAP Leishmania ND pour les pathogènes suivants : *B. canis*, *E. canis*, *N. caninum*, *T. cruzi*, *T. gondii*.

**Tableau XVIII :** Résumé des caractéristiques des articles portant sur *Leishmania infantum*.

NP : non précisé. \*Article évaluant les réactions croisées avec d'autres parasites. ✕ Article évaluant les réactions croisées sur quelques échantillons.

Articles	Pays	Espèce(s)	Nombre d'échantillons	Stat infectieux connu lors de l'inclusion ?	Présence de signes cliniques ?	Conflit d'intérêt
Athanasίου <i>et al.</i> , 2014	Grèce	CN	109	Oui	NP	Dons des kits par Biogal.
Dantas-Torres <i>et al.</i> , 2018	Brésil	CN	95	Non	NP	En partie financé par Bayer et Idexx.
Ferroglio <i>et al.</i> , 2013	Italie	CN	250	Oui	NP	Non
Ferroglio <i>et al.</i> , 2007	Italie	CN	175 vs IFI 183 vs WB	Oui	NP	1 auteur employé chez Idexx.
✕ Lauricella <i>et al.</i> , 2016	Argentine, Brésil.	CN	447	Oui	NP	NP
✕ Lemos <i>et al.</i> , 2008	Brésil	CN	134	Oui	En partie	1 auteur employé chez InBios.
✕ Marcondes <i>et al.</i> , 2011	Brésil	CN	400	Oui	NP	Non
Mendonça <i>et al.</i> , 2017	Brésil	CN	257	Oui	En partie	Non
✕ Proverbio <i>et al.</i> , 2016	Italie	CN	76	Oui	En partie	Non
✕ Proverbio <i>et al.</i> , 2013	Italie	CN	89	Oui	En partie	Non
Quinnell <i>et al.</i> , 2013	Brésil	CN	389 (120 chiens)	Oui	En partie	NP

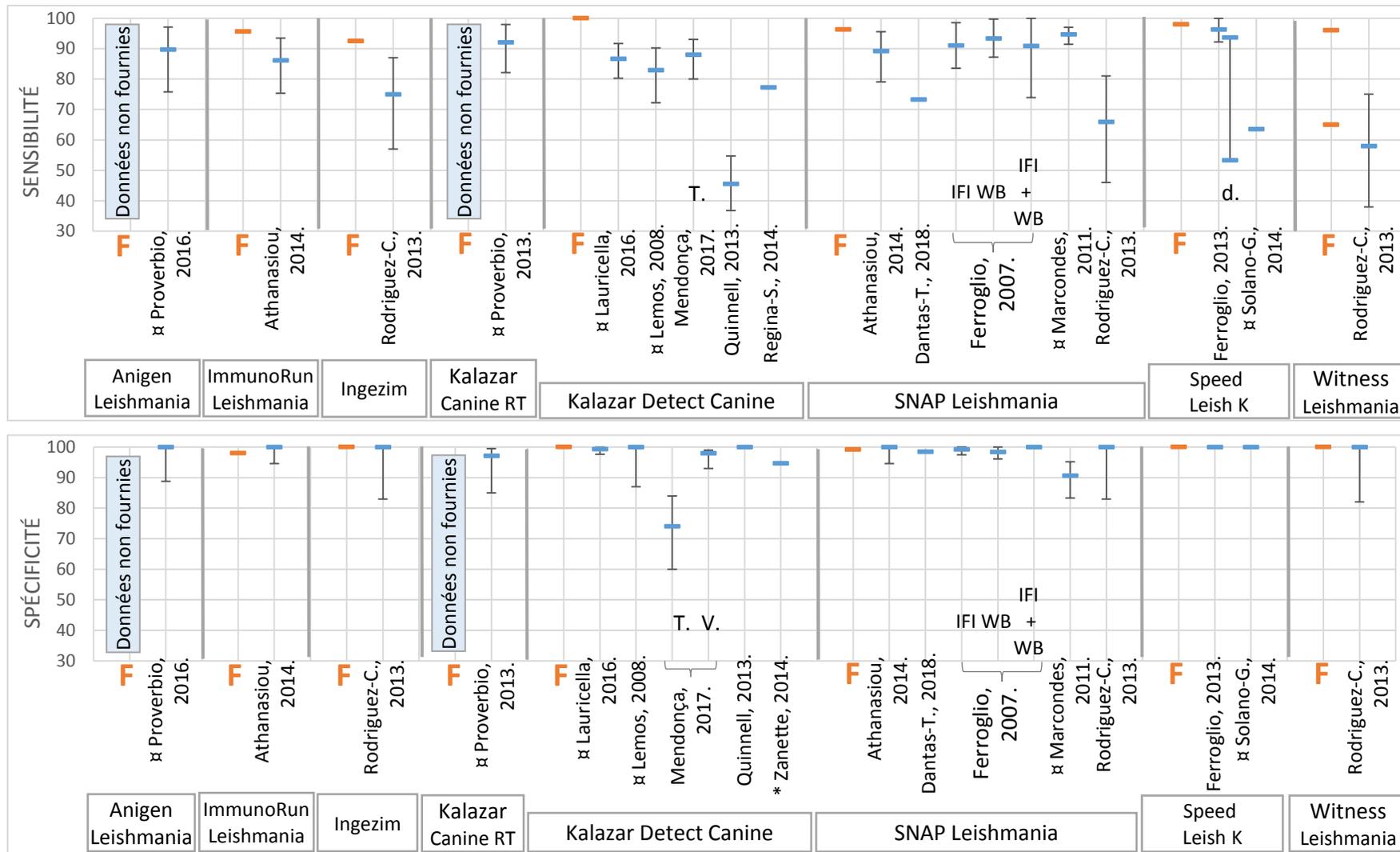
<b>Regina-Silva <i>et al.</i>, 2014</b>	Brésil	CN	44	séropositifs	En partie	Non
<b>Rodríguez-Cortés <i>et al.</i>, 2013</b>	Espagne	CN	60 (6 chiens)	Oui (infection expérimentale)	NP	Financements par « Laboratorios del Dr Esteve S.A. »
<b>¤ Solano-Gallego <i>et al.</i>, 2014</b>	Europe	CN	203	Oui	En partie	Non
<b>*Zanette <i>et al.</i>, 2014</b>	Brésil	CN	57	Oui ( <i>infectés par T. cruzi, B. canis, E. canis, T. gondii ou N. caninum</i> )	En partie, selon le parasite correspondant.	Non

**Tableau XIX :** Résumé des résultats des articles portant sur *Leishmania infantum*.

Intervalles de confiance à 95% entre parenthèses. **En gras** : valeurs calculées à partir des données présentes dans l'article. \*Article évaluant les réactions croisées avec d'autres parasites. ✕ Articles évaluant les réactions croisées sur quelques échantillons.

Articles	Tests rapides	Se	Sp	VPP	VPN	Prévalence	Kappa Concordance	Gold standard
<b>Athanasίου et al., 2014</b>	ImmunoRun Leishmania ND	86.15% (75.33-93.45)	100% (94.6-100)	<b>100%</b>	<b>83%</b>	<b>59.6%</b>	k=0.83 (0.73-0.94) <i>excellente</i>	Immunofluorescence indirecte
	SNAP Leishmania ND	89.23% (79.05-95.54)	100% (94.6-100)	<b>100%</b>	<b>86.3%</b>		k=0.87 (0.78-0.96) <i>excellente</i>	
<b>Dantas-Torres et al., 2018</b>	SNAP Leishmania ND	<b>73.3%</b>	<b>98.5%</b>	<b>95.8%</b>	<b>88.9%</b>	<b>31.6%</b>	k=0.77 (0.62-0.91) <i>forte</i>	IC (DPP Biomanguinhos ND)
<b>Ferroglio et al., 2013</b>	Speed Leish K ND	96.3% (92.18-100)	100% (100-100)	<b>100%</b>	<b>97.7%</b>	<b>39.3%</b>	k=0.97 <i>excellente</i>	Immunofluorescence indirecte ( <b>n=206</b> )
	<i>échantillons douteux</i>	53.33 à 93.75%		<b>100%</b>	<b>58.8 à 75.4%</b>	<b>60 à 84%</b>	k=0.48 à 0.83	IFI (1/40 ou 1/80) + WB ( <b>n=44</b> )
<b>Ferroglio et al., 2007</b>	SNAP Leishmania ND	91.1% (83.6-98.5)	99.2% (97.5-100)	<b>98.2%</b>	<b>95.9%</b>	<b>32%</b>	k= 0.92 <i>excellente</i>	Immunofluorescence indirecte ( <b>n=175</b> )
		93.4% (87.2-99.7)	98.4% (96.1-100)	<b>96.7%</b>	<b>96.8%</b>	<b>33.3%</b>	k=0.92 <i>excellente</i>	Western Blot ( <b>n=183</b> )
		90.9% (73.9-100)	100% (100-100)	<b>100%</b>	<b>97.6%</b>	<b>21.6%</b>	k=0.94 <i>excellente</i>	IFI (1/40-1/80) + WB ( <b>n=51</b> )
<b>✕ Lauricella et al., 2016</b>	Kalazar Detect Canine ND	86.7% (80.3-91.7)	99.3% (97.6-99.9)	<b>98.4%</b>	<b>93.6%</b>	<b>33.8%</b>	-	Culture ou observation sur tissus ou zone non endémique

⌘ Lemos <i>et al.</i> , 2008	Kalazar Detect Canine ND		83% (72.2-90.2)	100% (87.0-100)	94%	80%	57%	-	Observation sur moelle osseuse +/- ELISA.
⌘ Marcondes <i>et al.</i> , 2011	SNAP Leishmania ND		94.7% (91.41-97.01)	90.6% (83.80-95.21)	96.1%	87.6%	70.8%	k=0.8445	Observation directe + ELISA + IFI
Mendonça <i>et al.</i> , 2017	Kalazar Detect	Teresina (n=157)	88% (80-93)	74% (60-84)	-	-	-	-	Culture et observation microscopique
	Canine ND	Vitoria (n=100)	-	98% (93-99)	-	-	-	-	
⌘ Proverbio <i>et al.</i> , 2016	Anigen Rapid Leishmania ND		89.74% (75.8-97.1)	100% (88.8-100)	100%	86.4%	60.5%	k=0.853 <i>excellente</i>	Immunofluorescence indirecte
⌘ Proverbio <i>et al.</i> , 2013	Kalazar Canine rapid test ND		92.1% (82.1-97.9)	97.14% (85-99.5)	98% (88.2-99.8)	89.4% (74.2-96.5)	-	-	PCR + cytologie ou IFI ou détection IgG
Quinnell <i>et al.</i> , 2013	Kalazar Detect Canine ND		45.6% (36.8-54.7)	100%	-	-	-	-	ELISA/PCR ou animaux contrôles
Regina-Silva <i>et al.</i> , 2014	Kalazar Detect ND		77.3%	-	-	-	-	-	ELISA + IFI
Rodríguez-Cortés <i>et al.</i> , 2013	Ingezim Leishmacrom ND		75% (57-87)	100% (83-100)	100% (100-100)	66% (48-87)	-	-	PCR quantitative + ELISA
	SNAP Leishmania ND		66% (46-81)	100% (83-100)	100% (100-100)	59% (42-81)	-	-	
	Witness Leishmania ND		58% (38-75)	100% (82-100)	100% (100-100)	50% (33-74)	-	-	
⌘ Solano-Gallego <i>et al.</i> , 2014	Speed Leish K ND		63.6%	100%	100% 100%	96.1% 89.2%	10% 25%	k=0.622 <i>forte</i>	ELISA (+/- autres méthodes)
*Zanette <i>et al.</i> , 2014	Kalazar Detect Canine ND		-	94.7%	-	-	-	-	Zone non endémique, sans vecteurs.



**Figure 18 :** Comparaison des sensibilités et spécificités des tests diagnostiquant *L. infantum* entre la littérature scientifique et les données des fabricants. F = Fabricant ; T = Teresina ; V = Vitoria ; d. = échantillons douteux. Ingezim = Ingezim Leishmacrom ; Kalazar Canine RT = Kalazar Canine rapid test.

\*Article évaluant les réactions croisées avec d'autres parasites. x Articles évaluant les réactions croisées sur quelques échantillons.

---

## 6. NEOSPORA CANINUM

*Neospora caninum* est un protozoaire dont l'hôte définitif est le chien. Les cas de néosporose clinique sont généralement présents chez les jeunes chiots de moins de 6 mois. Les signes sont neurologiques et musculaires. Le diagnostic peut être fait par sérologie (ELISA, IFI) ou par PCR sur liquide céphalo-rachidien ou biopsie musculaire. (ESCCAP *et al.*, 2013)

Un seul test rapide a été recensé, détectant la présence d'anticorps par immunochromatographie. D'après le fabricant la sensibilité et la spécificité sont très bonnes (Tab. XX). Lors de la recherche des articles, aucun n'a été trouvé sur *N. caninum* et correspondant à nos critères.

Un **seul test** a été recensé pour le diagnostic de néosporose. Les **sensibilités et spécificités** sont **très bonnes selon le fabricant** mais **aucune étude n'a été trouvée** lors des recherches pour faire une comparaison.

**Tableau XX :** Test rapide recensé permettant le diagnostic de néosporose.

**En gras :** Valeurs fournies après prise de contact auprès du fabricant.

Nom déposé	Nombre d'articles	Marque	Espèce cible	Élément recherché	Méthode	Se	Sp	VPP	VPN	Prix unitaire
<b>Neospora ND</b>	0	Kitvia	CN, BV	Ac	IC	<b>96.2%</b>	<b>100%</b>	-	-	-

### 1. ANAPLASMA PHAGOCYTOPHILUM

*Anaplasma phagocytophilum* est une bactérie Gram négatif intracellulaire transmise par morsure de tiques du genre *Ixodes*. Plusieurs espèces mammifères peuvent être atteintes : chiens, chats, homme, cheval, bovins, moutons... Le diagnostic d'anaplasmose repose sur l'association de plusieurs éléments : probabilité d'exposition aux tiques, signes cliniques et résultats d'analyses (sérologie et/ou PCR). Il est possible de visualiser des morulas intracellulaires sur un frottis sanguin mais cette méthode requiert du temps et de l'expérience. De plus, les morulas d'*Anaplasma* ne sont pas différenciables de celles d'*Ehrlichia*. (ESCCAP *et al.*, 2011 ; Sainz *et al.*, 2015)

Six tests ont été recensés disponibles en France (Tab. XXI). Ils recherchent tous les anticorps anti-*Anaplasma* par immunochromatographie, sauf le SNAP 4Dx Plus ND qui utilise la technique ELISA. D'après les fabricants, ces tests ont de bonnes sensibilités et spécificités avec des valeurs toutes supérieures à 90%. VetAll ne nous a pas communiqué les valeurs pour ses kits.

Lors de la recherche d'articles, 7 correspondaient aux critères mais deux d'entre eux ont été éliminés à leur lecture. En effet, leur description des résultats ne permettait pas de reconstituer le tableau 2x2 permettant de calculer les valeurs caractéristiques des tests. Dans les tableaux résumés ci-après (Tab. XXII et XXIII), l'article de Stillman *et al.* est divisé en 3 études : l'étude A était destinée à évaluer la sensibilité et la spécificité du SNAP 4Dx Plus ND, tandis que les études B et C avaient plutôt pour but d'évaluer la reproductibilité du test. Les échantillons provenaient respectivement de cliniques vétérinaires et de la banque d'échantillons du laboratoire Idexx et étaient testés avec 3 kits ayant des numéros de lot différents par les cliniques vétérinaires participantes pour être en condition de « terrain ». Les tableaux 2x2 étant disponibles, les sensibilité et spécificités ont été calculées pour ces deux études.

Les 5 articles restants ont tous une bonne applicabilité (Tab. IV). L'article de Goldstein *et al.* (2014) comporte un risque de biais faible pour la sélection des patients et le test index. Celui de Stillman *et al.* (2014) a également un risque faible pour le test index, de même que pour le standard de référence, mais seulement pour l'étude A. Les autres catégories pour ces deux articles, ainsi que toutes les catégories pour les 3 autres articles (Barth *et al.*, 2014a ; Chandrashekar *et al.*, 2010 ; Wong *et al.*, 2011) ont un risque peu clair de biais car il manque des informations.

Pour le diagnostic d'anaplasmose, **6 tests rapides** ont été recensés. **Un seul est évalué** par les **5 articles conservés** lors des recherches, dans sa version actuelle (SNAP 4Dx Plus ND) ou antérieure (SNAP 4Dx ND). **Aucune étude** n'a été trouvée **concernant les 5 autres tests** recensés.

**Deux études** parmi les 5 semblent de **bonne qualité**, les **autres** étant de **qualité moyenne** avec de nombreux risques « peu clair ».

Trois études ont évalué le **SNAP 4Dx ND** (Barth *et al.*, 2014a ; Chandrashekar *et al.*, 2010 ; Wong *et al.*, 2011), ancienne version du SNAP 4Dx Plus ND. Barth *et al.* (2014a) et Wong *et al.* (2011) l'ont fait dans des conditions similaires (Tab. XXII) avec utilisation du même standard de référence. Cependant, les résultats sont très différents (Tab. XXIII) : le premier obtient une excellente sensibilité mais une mauvaise spécificité, et inversement pour le second. Wong *et al.* (2011) ont réalisé un séquençage de l'ADN après amplification par la PCR révélant que l'espèce détectée est en réalité *Anaplasma platys* et non *A. phagocytophilum*. Les calculs ont tout de même été réalisés en considérant comme « vrai positif » les échantillons PCR positifs et SNAP 4Dx ND positifs comme semblait l'indiquer l'article. Les résultats ne sont donc pas très fiables puisqu'il ne s'agit pas de la bactérie ciblée par le test rapide. L'article de Chandrashekar *et al.* (2010) a évalué ce même test en comparaison avec l'immunofluorescence (Tab. XXIII). Les valeurs obtenues sont excellentes avec une sensibilité de 99.1% et une spécificité de 100%.

Goldstein *et al.* (2014) et Stillman *et al.* (2014) ont évalué le **SNAP 4Dx Plus ND** en comparaison avec l'immunofluorescence. Les résultats de l'étude C de Stillman *et al.* (2014) sont excellents (Fig. 19 ; Tab. XXIII) mais ils ne correspondent qu'à 20 échantillons différents (Tab. XXII). Les sensibilités sont bonnes pour les deux articles avec des valeurs entre 83.3% et 93.2%. La spécificité est très bonne chez Stillman *et al.* (2014) mais un peu plus faible chez Goldstein *et al.* (2014). L'échantillonnage de ce dernier ayant un risque faible de biais, ses résultats sont donc préférés. Sur la figure 19, nous pouvons également remarquer que les valeurs des articles sont inférieures à celles indiquées par le fabricant.

Les SNAP 4Dx et 4Dx Plus ND ont de **bonnes sensibilités et spécificités** bien que les résultats en comparaison avec la PCR soient variables. Ces tests semblent **adéquats pour la détection d'anticorps anti-*A. phagocytophilum***.

Les **valeurs du fabricant** sont **supérieures** à celles obtenues dans les articles.

**Tableau XXI :** Tests rapides recensés permettant le diagnostic d'anaplasmose.

\*Comparaison avec IFI/WB. Dans la colonne « nombre d'articles », le chiffre entre parenthèse correspond au nombre d'articles évaluant la version précédente du test (ici, SNAP 4Dx ND).

Nom déposé	Nombre d'articles	Marque	Espèce cible	Élément recherché	Méthode	Se	Sp	VPP	VPN	Prix unitaire
<b>Bilan parasites ND</b>	0	Kitvia	CN	Ac	IC	96.1%	99.3%	-	-	12.75 €
<b>SensPERT Anaplasma Ab test kit ND</b>	0	VetAll	CN	Ac	IC	-	-	-	-	-
<b>SensPERT Anaplasma Ab/Ehrlichia Ab test kit ND</b>	0	VetAll	CN	Ac	IC	-	-	-	-	-
<b>SNAP 4Dx Plus ND</b>	2 (+ 3)	Idexx	CN	Ac	ELISA	99.1 % *	100% *	-	-	15.40 €
<b>VetScan canine anaplasma rapid test ND</b>	0	Abaxis	CN	Ac	IC	92.6%	93.6%	-	-	-
<b>VetScan canine Flex4 rapid test ND</b>	0	Abaxis	CN	Ac	IC	90%	97.8%	-	-	-

**Tableau XXII :** Résumé des caractéristiques des articles portant sur *Anaplasma phagocytophilum*.

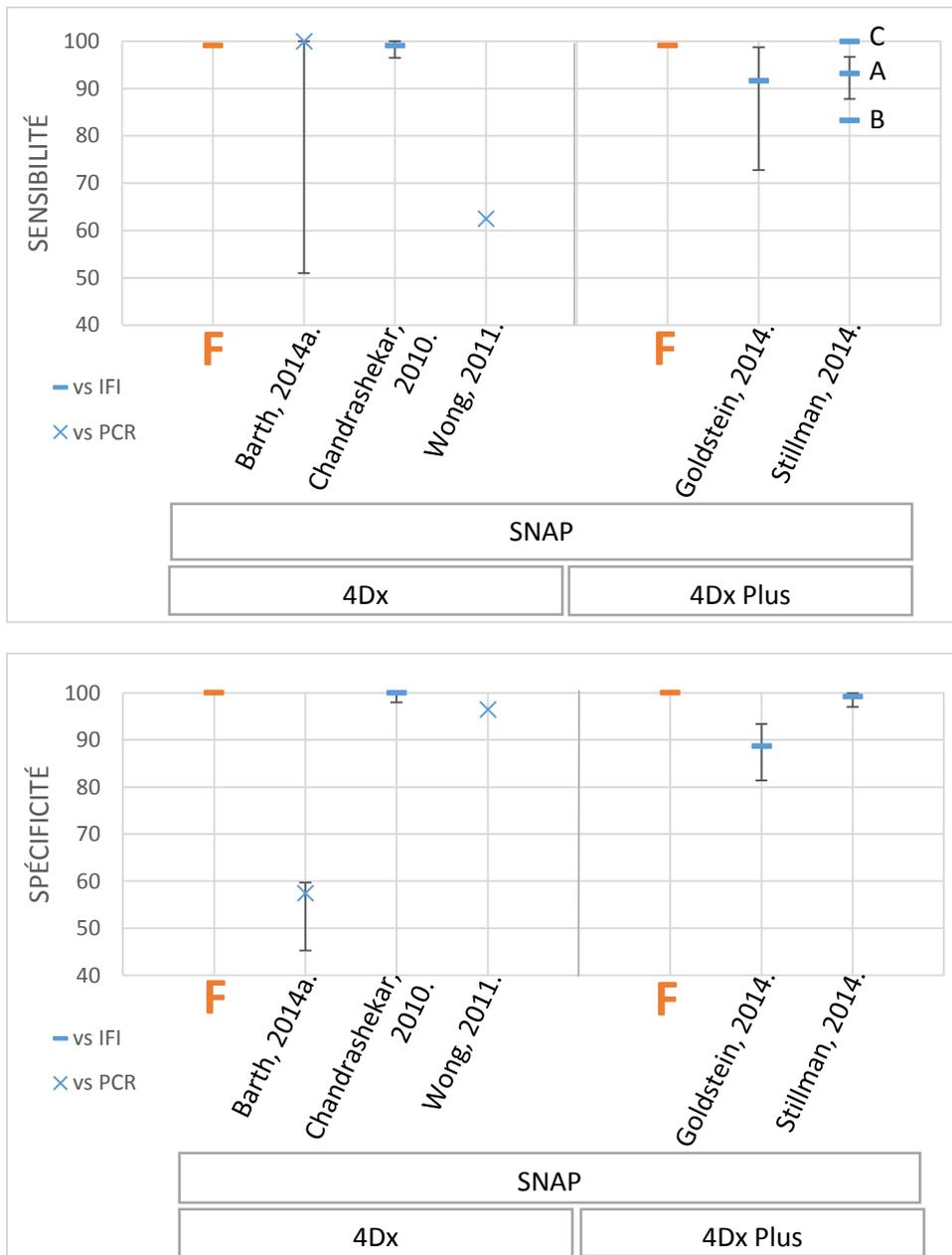
NP = non précisé.

Articles	Pays	Espèce(s)	Nombre d'échantillons	Stat infectieux connu lors de l'inclusion ?	Présence de signes cliniques ?	Conflit d'intérêt
<b>Barth <i>et al.</i>, 2014a</b>	Allemagne	CN	200	Non	En partie, signes variés.	Non
<b>Chandrashekar <i>et al.</i>, 2010</b>	Etats-Unis	CN	455	Oui	NP	3 auteurs employés chez Idexx
<b>Goldstein <i>et al.</i>, 2014</b>	Etats-Unis	CN	139	Oui	NP	3 auteurs employés chez Idexx.
<b>Stillman <i>et al.</i>, 2014</b>	Etats-Unis, Caraïbes	CN	Etude A : 386	Oui	NP	7 auteurs employés chez Idexx.
			Etude B : 120, testés en triplicata. (n=360)	Non	NP	
			Etude C : 20, testés 6 fois en triplicata (n=360)	Oui	NP	
<b>Wong <i>et al.</i>, 2011</b>	Chine	CN	200	Non	NP	Non

**Tableau XXIII :** Résumé des résultats des articles portant sur *Anaplasma phagocytophilum*.

Intervalles de confiance à 95% entre parenthèses. **En gras** : valeurs calculées à partir des données présentes dans l'article.

Articles	Tests rapides	Se	Sp	VPP	VPN	Prévalence	Kappa Concordance	Gold standard	
<b>Barth et al., 2014a</b>	SNAP 4Dx ND	100% (51.0-100)	57.4% (45.3-59.70)	4.6% (1.63-10.23)	100% (96.04-100)	2%	-	PCR	
<b>Chandrashekar et al., 2010</b>	SNAP 4Dx ND	99.1% (96.5-100)	100% (98-100)	<b>100%</b>	<b>98.6%</b>	<b>61.4%</b>	k=0.99 <i>excellente</i>	Immunofluorescence indirecte	
<b>Goldstein et al., 2014</b>	SNAP 4Dx Plus ND	91.7% (72.8-98.7)	88.7% (81.4-93.4)	<b>62.9%</b>	<b>98.1%</b>	<b>17.3%</b>	-	Immunofluorescence indirecte	
<b>Stillman et al., 2014</b>	SNAP 4Dx Plus ND	Etude A	93.2% (87.8-96.7)	99.2% (97.06-99.9)	<b>98.6%</b>	<b>96.0%</b>	<b>37.8%</b>	k=0.93 <i>excellente</i>	Immunofluorescence indirecte
		Etude B	<b>83.3%</b>	<b>99.4%</b>	<b>93.9%</b>	<b>98.2%</b>	<b>10%</b>	-	
		Etude C	<b>100%</b>	<b>99.7%</b>	<b>98.8%</b>	<b>100%</b>	<b>20%</b>	-	
<b>Wong et al., 2011</b>	SNAP 4Dx ND	<b>62.5%</b>	<b>96.4%</b>	<b>42%</b>	<b>98.4%</b>	<b>4%</b>	-	PCR	



**Figure 19** : Comparaison des sensibilités et spécificités des tests diagnostiquant *A. phagocytophilum* entre la littérature scientifique et les données des fabricants.

F = fabricant. Les valeurs étant proches et pour des raisons de lisibilité, seule la spécificité de l'étude A de Stillman *et al.* (2014) est reportée sur la figure.

---

## 2. BORRELIA BURGdorFERI

*Borrelia burgdorferi* (sensu lato) est un complexe de plusieurs bactéries spirochètes responsables de la maladie de Lyme ou borréliose. Ces bactéries sont transmises par les tiques du genre *Ixodes* principalement, après plusieurs heures de fixation sur l'hôte (chien, chat ou homme par exemple). La détection des bactéries est très difficile pour le diagnostic. Les différentes méthodes possibles (PCR, culture, cytologie) sont longues et coûteuses, c'est pourquoi la détection des anticorps anti-*B. burgdorferi* est généralement préférée. Cependant, pour établir le diagnostic de borréliose, il est recommandé d'associer la clinique et le contexte épidémiologique au résultat sérologique car les carnivores domestiques ne déclenchent pas toujours la maladie de Lyme et peuvent rester asymptomatiques. (CAPC ; ESCCAP *et al.*, 2011)

Huit tests rapides ont été trouvés (Tab. XXIV) : ils permettent la détection des anticorps anti-*Borrelia burgdorferi*. La plupart est basée sur la méthode d'immunochromatographie sauf le SNAP 4Dx Plus ND qui utilise la technique ELISA. Ces tests sont tous annoncés comme très spécifiques par les fabricants avec des valeurs supérieures à 98%. Leur sensibilité est bonne pour les tests fournis par Kitvia (92-93%) et très bonne pour les autres (Se > 98.8%).

Les recherches sur Web of Science ont permis de sélectionner 9 articles. Lors de leur lecture, 2 de ces articles ont été éliminés car les résultats exprimés n'étaient pas exploitables. En effet, l'un deux associait les résultats du test rapide évalué avec ceux d'une autre méthode sérologique pour faire une comparaison « méthodes sérologiques »/méthode de référence. Les résultats du test rapide seul n'étaient pas décrits. Le deuxième article évaluait le SNAP 4Dx ND et exprimait la concordance globale de ce test avec la référence, sans distinction entre les différentes maladies parasitaires diagnostiquées.

La qualité des 7 articles restants est évaluée grâce à la grille QUADAS 2, dont les résultats sont synthétisés dans le tableau IV. Deux articles ont un faible risque de biais pour la sélection des patients (Gerber *et al.*, 2009 ; Goldstein *et al.*, 2014), 5 pour la conduite du test index (Barth *et al.*, 2014b ; Goldstein *et al.*, 2014 ; 2007 ; Levy *et al.*, 2002 ; Stillman *et al.*, 2014) et 2 pour la conduite du standard de référence (Goldstein *et al.*, 2014 ; 2007). Dans cette catégorie, 3 autres articles ont un risque élevé de biais (Chandrashekar *et al.*, 2010 ; Levy *et al.*, 2002 ; Stillman *et al.*, 2014, études B et C). Aucun des articles ne mentionne un intervalle de temps entre la réalisation des tests index et de référence, ce qui implique un risque de biais « peu clair » dans la catégorie « flux et timing », sauf pour Goldstein *et al.* (2007) qui ont un risque de biais fort car le nombre d'échantillons inclus dans l'étude est différent du nombre d'échantillons dans l'analyse des résultats. L'applicabilité des articles est bonne pour toutes les catégories.

Deux articles sont « peu clair » quant à la classification correcte du statut infectieux par la référence (Chandrashekar *et al.*, 2010 ; Stillman *et al.*, 2014). Le standard utilisé est l'immunofluorescence indirecte sans précision sur l'élément recherché. En effet, il est possible de faire la recherche d'anticorps sur cellule entière ou visant certaines protéines particulières. Les recherches sur cellules entières ne sont pas recommandées car elles peuvent entraîner des réactions croisées. De même, des anticorps dirigés contre des protéines particulières signent plutôt un profil immunologique vaccinal qu'une infection (Littman *et al.*, 2018). Considérant l'absence de précision dans les deux articles concernés, il a été décidé de répondre « peu clair » à la question.

**Huit tests rapides** permettent la **détection des anticorps** contre *Borrelia burgdorferi*. **Tous sauf un** utilisent l'**immunochromatographie**. Seul le SNAP 4Dx Plus ND ou ses versions antérieures sont **étudiés dans les 7 articles** trouvés lors des recherches bibliographiques.

La **majorité des études** est de **qualité moyenne**, **sauf une** ayant 3 risques de biais « faible ».

Les articles sélectionnés évaluent tous le SNAP vendu par Idexx (Tab. XXVI) dans sa version actuelle (SNAP 4Dx Plus ND) ou bien précédentes (SNAP 4Dx ND et SNAP 3Dx ND). Trois articles évaluent le **SNAP 3Dx ND** (Gerber *et al.*, 2009 ; Goldstein *et al.*, 2007 ; Levy *et al.*, 2002) en comparaison avec l'association ELISA/Western blot (Tab. XXVI). Ils donnent des valeurs de sensibilités et spécificités très différentes. Les sensibilités de Gerber *et al.* (2009) et Goldstein *et al.* (2007) sont moyennes ; leurs spécificités sont respectivement moyenne et très bonne. Levy *et al.* (2002) obtiennent d'excellentes valeurs dans les deux cas. Cependant, les deux premiers articles ont évalué le SNAP 3Dx ND sur beaucoup plus d'échantillons que Levy *et al.* (2002), rendant leurs valeurs plus précises (Tab. XXV). De plus, Goldstein *et al.* (2007) ont un risque faible de biais quant à la conduite des tests index et de référence. Les échantillons de Gerber *et al.* (2009) correspondent à seulement 83 chiens de grandes races, prélevés une ou deux fois chacun. L'étude de Goldstein *et al.* (2007) semble être plus représentative et avoir un meilleur protocole, nous permettant de se fier préférentiellement à ses résultats

La version suivante du test, le **SNAP 4Dx ND**, est évaluée dans deux articles (Tab. XXVI) : Chandrashekar *et al.* (2010) donnent de très bonnes valeurs de sensibilité et spécificité (>98%) et Barth *et al.* (2014) mentionne une très bonne spécificité mais une sensibilité plus faible (84.2%). Cependant, ces deux articles n'utilisent pas le même standard de référence : Barth *et al.* (2014) utilisent un Western blot, avec nécessité d'identifier plusieurs bandes dont

une spécifique d'une exposition à *B. burgdorferi* et prise en compte d'un résultat évoquant un profil immunologique vaccinal, alors que Chandrashekar *et al.* (2010) se réfèrent à l'immunofluorescence indirecte sans autre précision (cf ci-dessus). De plus, Barth *et al.* (2014) testent le SNAP 4Dx ND en aveugle, ce qui n'est pas précisé par Chandrashekar *et al.* (2010). Ces éléments nous amènent à favoriser les résultats obtenus par Barth *et al.* (2014).

Le **SNAP 4Dx Plus ND**, dernière version du test, est comparée par Goldstein *et al.* (2014) et Stillman *et al.* (2014) avec un western blot et l'immunofluorescence indirecte, respectivement (Tab. XXVI). Les valeurs de sensibilités et spécificités obtenues dans ces articles sont très bonnes (valeurs toutes supérieures à 95%). L'étude de Goldstein *et al.* (2014) est, a priori, de meilleure qualité (Tab. IV) car le risque de biais est faible pour toute les catégories évaluée dans la grille QUADAS 2, sauf « flux et timing » (risque peu clair). Compte tenu des remarques précédentes sur l'immunofluorescence choisie comme standard, les valeurs données par Goldstein *et al.* (2014) sont préférées, bien qu'elles soient du même ordre que celles de Stillman *et al.* (2014).

La sensibilité du SNAP 4Dx Plus ND annoncée par Idexx est du même ordre que celle trouvée dans les articles (Fig. 20). La spécificité donnée, cependant, est meilleure que celle obtenue réellement dans les études ; le risque d'obtenir des résultats faux positifs semble plus important que celui indiqué par le fabricant. C'est pourquoi il est nécessaire de relier le résultat du test à la clinique de l'animal, comme recommandé par le *Companion Animal Parasite Council* (CAPC). Néanmoins, le SNAP 4Dx Plus ND semble très sensible et très spécifique avec des valeurs supérieures à 95%.

La sensibilité du test semble s'améliorer au fil des versions, jusqu'à atteindre une **très bonne sensibilité (> 95%) associée à une très bonne spécificité** pour le SNAP 4Dx Plus ND. Ces valeurs sont proches de celles annoncées par le fabricant.

**Tableau XXIV :** Tests rapides recensés permettant le diagnostic de borréliose.

Comparaison avec : \*IFI/WB ; † IFI ; § kit ELISA. **En gras** : Informations fournies après prise de contact auprès du fabricant. Dans la colonne « nombre d'articles », le chiffre entre parenthèse correspond au nombre d'articles évaluant les versions précédentes du test (ici, SNAP 3Dx et 4Dx ND).

Nom déposé	Nombre d'articles	Marque	Espèce cible	Élément recherché	Méthode	Se	Sp	VPP	VPN	Prix unitaire
<b>Bilan parasites ND</b>	0	Kitvia	CN	Ac	IC	93%	98%	-	-	12.75 €
<b>Ingezim LYME-CROM ND</b>	0	Ingenasa	CN	Ac	IC	96.1% de corrélation avec IFI.			-	
<b>Maladie de Lyme Ac ND</b>	0	Kitvia	CN	Ac	IC	92%	100%	-	-	29.22 €
<b>SensPERT canine Lyme Ab test kit ND</b>	0	VetAll	CN	Ac	IC	93% †	100% †	-	-	-
<b>SNAP 4Dx Plus ND</b>	2 (+ 5)	Idexx	CN	Ac	ELISA	98.8% *	100% *	-	-	15.40 €
<b>Test-it Borrelia dog ND</b>	0	Prodivet	CN	Ac	IC	<b>100% §</b>	<b>100% §</b>	-	-	<b>14.19 €</b>
<b>VetScan canine Lyme rapid test ND</b>	0	Abaxis	CN	Ac	IC	100%	100%	-	-	-
<b>VetScan canine Flex4 rapid test ND</b>	0	Abaxis	CN	Ac	IC	100%	98%	-	-	-

**Tableau XXV** : Résumé des caractéristiques des articles portant sur *Borrelia burgdorferi*.

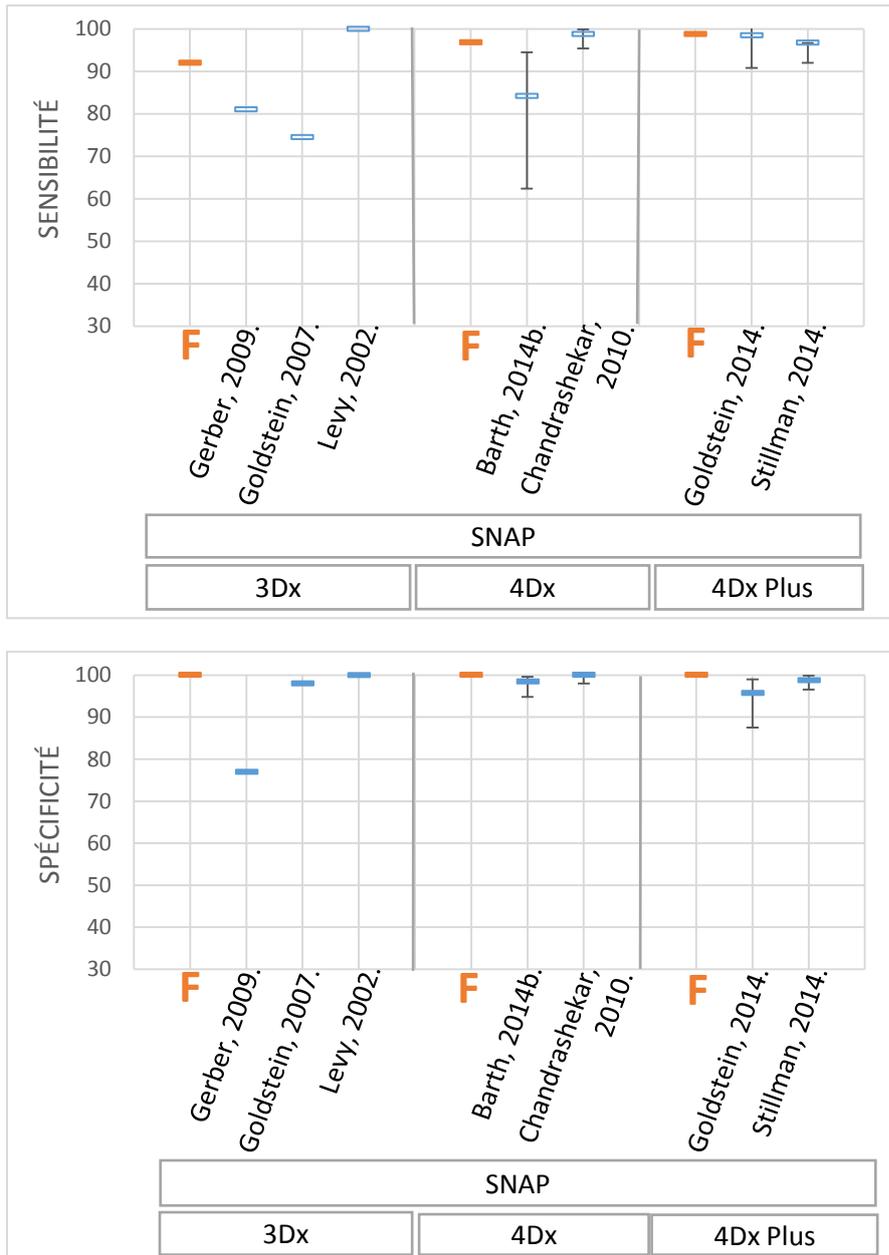
NP = non précisé.

Articles	Pays	Espèce(s)	Nombre d'échantillons	Stat infectieux connu lors de l'inclusion ?	Présence de signes cliniques ?	Conflit d'intérêt
Barth <i>et al.</i> , 2014b	Allemagne	CN	200	Non	En partie, clinique variée (animaux présentés aux différents services de médecine)	NP
Chandrashekar <i>et al.</i> , 2010	Etats-Unis	CN	404	Oui	NP	3 auteurs employés chez Idexx
Gerber <i>et al.</i> , 2009	Suisse	CN	159 (83 chiens)	Non	Non	NP
Goldstein <i>et al.</i> , 2014	Etats-Unis	CN	135	En partie.	NP	3 auteurs employés chez Idexx
Goldstein <i>et al.</i> , 2007	Etats-Unis	CN	259	Non	Non	Financements par Heska
Levy <i>et al.</i> , 2002	Etats-Unis	CN	30 (18 chiens)	Non	NP	Financements + 3 auteurs employés par Idexx
Stillman <i>et al.</i> , 2014	Etats-Unis, Caraïbes.	CN	Etude A : 375	Oui	NP	7 auteurs employés chez Idexx
			Etude B : 120 testés en triplicat (n=360)	Non	NP	
			Etude C : 20 testés 6 fois en triplicat (n=360)	Oui	NP	

**Tableau XXVI :** Résumé des résultats des articles portant sur *Borrelia burgdorferi*.

Intervalles de confiance à 95% entre parenthèses. **En gras** : valeurs calculées à partir des données présentes dans l'article.

Articles	Tests rapides	Se	Sp	VPP	VPN	prévalence	Kappa Concordance	Gold standard
Barth <i>et al.</i> , 2014b	SNAP 4Dx ND	84.2% (62.4-94.5)	98.5% (94.8-99.6)	88.9% (67.2-96.9)	97.8% (93.8-99.3)	10.5%	-	Western Blot
Chandrashekar <i>et al.</i> , 2010	SNAP 4Dx ND	98.8% (95.4-99.9)	100% (98-100)	<b>100%</b>	<b>99.2%</b>	<b>41.6%</b>	k=0.99 <i>excellente</i>	Immunofluorescence indirecte
Gerber <i>et al.</i> , 2009	SNAP 3Dx ND	81%	77%	<b>73%</b>	<b>84%</b>	<b>43%</b>	k=0.571 <i>modérée</i>	ELISA (cellule entière) + Western Blot
Goldstein <i>et al.</i> , 2014	SNAP 4Dx Plus ND	98.5% (90.8-100.5)	95.7% (87.5-99.0)	<b>95.5%</b>	<b>98.6%</b>	<b>48.1%</b>	-	Western Blot
Goldstein <i>et al.</i> , 2007	SNAP 3Dx ND	<b>74.5%</b>	<b>98.0%</b>	<b>90.9%</b>	<b>93.5%</b>	<b>21.2%</b>	k=0.78 <i>bonne</i>	ELISA + Western Blot
Levy <i>et al.</i> , 2002	SNAP 3Dx ND	100%	100%	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>50%</b>	-	ELISA (cellule entière) + Western Blot
Stillman <i>et al.</i> , 2014	SNAP 4Dx Plus ND	96.7% (92.0-96.7)	98.8% (96.6-99.9)	<b>79.7%</b>	<b>98.4%</b>	<b>32.8%</b>	k=0.96 <i>excellente</i>	Immunofluorescence indirecte
		<b>100%</b>	<b>99.1%</b>	<b>79.3%</b>	<b>100%</b>	<b>3.33%</b>	-	
		<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>20%</b>	-	



**Figure 20 :** Comparaison des sensibilités et spécificités des tests diagnostiquant *B. burgdorferi* entre la littérature scientifique et les données du fabricant.

F = fabricant. Pour plus de lisibilité, seules les valeurs de l'étude A de Stillman *et al.* (2014) sont reportées sur le graphique.

---

### 3. EHRLICHIA CANIS

*Ehrlichia canis* est une bactérie Gram négatif intracellulaire de la famille des Anaplasmataceae (même famille qu'*A. phagocytophilum*). Elle est transmise aux chiens par les tiques de l'espèce *Rhipicephalus sanguineus*. Le diagnostic d'ehrlichiose peut se faire en détectant des morulas intracytoplasmiques au sein des macrophages, des monocytes ou des lymphocytes mais cette méthode est difficile et chronophage. Une autre méthode est la détection d'*E. canis* par PCR qui témoigne d'une infection en cours. Les méthodes sérologiques sont également utilisées dans le diagnostic mais leur résultat est à associer au contexte clinique. L'immunofluorescence indirecte est la méthode sérologique considérée comme « gold standard ». (ESCCAP *et al.*, 2011 ; Mylonakis et Theodorou, 2017 ; Sainz *et al.*, 2015)

Quinze tests ont été recensés (Tab. XXVII). Ils détectent tous les anticorps anti-*E. canis*. Deux des 14 tests utilisent la technique ELISA (SNAP 4Dx Plus ND et ImmunoComb canine Ehrlichia Ab ND) ; les autres utilisent l'immunochromatographie. D'après les fabricants, ces tests ont une bonne sensibilité (87% à 100%) et une très bonne spécificité (95% à 100%). Ces informations n'ont pas été obtenues pour 3 des tests.

Les recherches sur Web of Science ont révélées 14 articles correspondants à nos critères. Deux d'entre eux ont été éliminés à leur lecture car les résultats donnés dans l'article ne permettaient pas de calculer la sensibilité et la spécificité du test évalué. Parmi les 12 articles restants, ces valeurs ont été calculées pour 8 d'entre eux, dont deux en utilisant deux standards de référence différents (immunofluorescence indirecte et PCR) car les données étaient disponibles pour les deux méthodes sans qu'une des deux ne soit désignée gold standard par les auteurs. Concernant la qualité des articles (Tab. IV), 4 ont un risque fort de biais pour la sélection des patients (Harrus *et al.*, 2002 ; Hegarty *et al.*, 2009 ; Nakaghi *et al.*, 2008 ; O'Connor *et al.*, 2006). Pour la partie « test index », trois ont un risque faible (Carlos *et al.*, 2011 ; Harrus *et al.*, 2002 ; Stillman *et al.*, 2014) et deux ont un risque fort de biais (Davoust *et al.*, 2006 ; Nakaghi *et al.*, 2008). Au sujet du standard de référence, 3 articles (Davoust *et al.*, 2006 ; Harrus *et al.*, 2002 ; O'Connor *et al.*, 2006) et l'étude A de Stillman *et al.* (2014) ont un risque faible de biais. Enfin, 2 articles ont un risque élevé de biais concernant le « flux et timing » (Carlos *et al.*, 2011 ; Harrus *et al.*, 2002). L'applicabilité est globalement bonne pour tous les articles sauf pour deux d'entre eux (Nakaghi *et al.*, 2008 ; Seaman *et al.*, 2004) au sujet du test index car ils ne donnent aucune indications concernant la conduite du test.

**Quinze tests rapides** ont été recensés, dont **deux utilisant** la technique **ELISA**. Seuls **trois** tests parmi les 15 sont **évalués dans les 12 articles** sélectionnés lors des recherches.

**Une étude** est de **bonne qualité** tandis que **deux** ont des **risques totaux de biais élevés**. Les **autres études** sont de **qualité moyenne**.

**Tableau XXVII :** Tests rapides recensés permettant le diagnostic d'ehrlichiose.

Comparaison avec : \*IFI ; † IFI/WB. **En gras** : informations fournies après prise de contact auprès du fabricant. Dans la colonne « nombre d'articles », le chiffre entre parenthèse correspond au nombre d'articles évaluant les versions précédentes du test (ici, SNAP 3Dx et 4Dx ND).

Nom déposé	Nombre d'articles	Marque	Espèce cible	Élément recherché	Méthode	Se	Sp	VPP	VPN	Prix unitaire
Bilan parasites ND	0	Kitvia	CN	Ac	IC	98.2%	100%	-	-	12.75 €
DigaVet Ehrlichia canis ND	0	Diga trading	CN	Ac	-	-	-	-	-	-
Ehrlichiose (E. canis) ND	0	Kitvia	CN	Ac	IC	97.6%	99%	-	-	12.02 €
ImmunoComb canine Ehrlichia Ab ND	3	Biogal	CN	Ac	ELISA	-	-	-	-	-
Ingezim Ehrli CROM ND	0	Ingenasa	CN	Ac	IC	-	-	-	-	-
Leish-Ehrlich Ac ND	0	Kitvia	CN	Ac	IC	95.6% *	98% *	-	-	26.17 €
SensPERT Anaplasma Ab/ E. canis Ab test kit ND	0	VetAll	CN	Ac	IC	-	-	-	-	-
SensPERT Ehrlichia canis test kit ND	0	VetAll	CN	Ac	IC	97.7%*	100%*	-	-	-
SNAP 4Dx Plus ND	1 (+8)	Idexx	CN	Ac	ELISA	96.2% †	100% †	-	-	15.40 €
Speed Ehrli ND	0	Virbac	CN	Ac	IC	87% *	95% *	-	-	13.03 €
Speed duo Leish/Ehrli ND	0	Virbac	CN	Ac	IC	87% *	95% *	-	-	15.58 €
Test-it Ehrlichia dog ND	0	Prodivet	CN	Ac	IC	<b>94% *</b>	<b>100% *</b>	-	-	<b>15.79 €</b>
VetScan canine ehrlichia rapid test ND	0	Abaxis	CN	Ac	IC	97.8% *	96.7% *	-	-	-
VetScan canine Flex4 rapid test ND	0	Abaxis	CN	Ac	IC	97%	97%	-	-	-
Witness Ehrlichia ND	1	Zoetis	CN	Ac	IC	100%	96.6%	-	-	12.91 €

Neuf articles ont évalués les différentes versions du test SNAP : 6 concernent le SNAP 3Dx ND, 2 sont sur le SNAP 4Dx ND et le dernier porte sur le SNAP 4Dx Plus ND. Le **SNAP 3Dx ND** est comparé à l'immunofluorescence indirecte dans 5 articles (Davoust *et al.*, 2006 ; Harrus *et al.*, 2002 ; Hegarty *et al.*, 2009 ; O'Connor *et al.*, 2006 ; Seaman *et al.*, 2004). Tous obtiennent une excellente spécificité (Fig. 21 ; Tab. XXIX) sauf Hegarty *et al.* (2009) qui a une spécificité nulle. Cependant, la sélection des patients de cette étude comporte un énorme biais car les individus sont inclus s'ils ont un résultat positif au SNAP 3Dx ND préalable. Le résultat du test index étant forcément positif, il n'y a pas de résultat « vrai négatif » possible, conduisant à une spécificité nulle. Seaman *et al.* (2004) ont une sensibilité nulle car le test rapide n'a donné qu'un seul résultat positif qui était un « faux positif ». N'ayant donc aucun résultat « vrai positif », la sensibilité est nulle. Les sensibilités des autres articles sont moyennes à bonnes (71% à 93.1%). Les deux plus faibles sensibilités sont obtenues par Harrus *et al.* (2002) et O'Connor *et al.* (2006) mais ils ont des risques élevés de biais concernant la sélection des patients et le flux et timing pour Harrus *et al.* (2002). La plus forte sensibilité est donnée par Davoust *et al.* (2006) qui a évalué le test sur environ 5 fois plus d'échantillons que les autres études (Tab. XXVIII). Le SNAP 3Dx ND est également comparé à la PCR dans deux études (Carlos *et al.*, 2011 ; Hegarty *et al.*, 2009). Les valeurs obtenues sont meilleures chez Carlos *et al.* (2011) : la sensibilité est bonne (81.8%) mais la spécificité est mauvaise (53.9%). La PCR détecte la présence de la bactérie, signifiant une infection en cours alors que le SNAP 3Dx ND détecte la présence des anticorps qui peuvent résulter d'une exposition antérieure à *E. canis*. Ceci peut conduire à une augmentation des résultats faux négatifs, diminuant la spécificité, par rapport à une comparaison avec l'immunofluorescence indirecte qui détecte elle aussi les anticorps.

Le **SNAP 4Dx ND** est évalué dans deux articles (Chandrashekar *et al.*, 2010 ; Wong *et al.*, 2011). Les deux obtiennent une très bonne spécificité associée à une bonne sensibilité pour le premier et une mauvaise pour le second. Cependant, ils n'utilisent pas le même standard de référence : Chandrashekar *et al.* (2010) utilise l'immunofluorescence indirecte et Wong *et al.* (2011) la PCR (Tab. XXIX). Cette dernière a potentiellement détectée des infections récentes non détectables encore par le test. Le **SNAP 4Dx Plus ND**, lui, n'est évalué que dans une seule étude en comparaison avec l'immunofluorescence indirecte (Stillman *et al.*, 2014). Les valeurs calculées sont bonnes voire excellente pour l'étude C, mais à prendre avec des pincettes car elles ne correspondent qu'à 20 échantillons différents.

**L'ImmunoComb canine Ehrlichia ND** est testé dans trois articles. En comparaison avec l'immunofluorescence indirecte, Harrus *et al.* (2002) et Nakaghi *et al.* (2008) obtiennent une bonne sensibilité associée respectivement à une bonne et moyenne spécificité. Cependant, ces articles ont des risques de biais élevés pour 2 des 4 catégories du QUADAS 2 (Tab. IV). L'ImmunoComb canine Ehrlichia ND est également comparé à la PCR par Nakaghi *et al.* (2008) et Parmar *et al.* (2013). Le premier donne de mauvais résultats contrairement au second qui montre une spécificité moyenne mais une excellente sensibilité (Fig. 21 ; Tab. XXIX). Parmar

*et al.* (2013) n'ayant pas de forts risques de biais, ses résultats sont préférés à ceux de Nakaghi *et al.* (2008).

Un article (Davoust *et al.*, 2014) teste le **Witness Ehrlichia ND** sur 528 échantillons en comparaison avec l'immunofluorescence indirecte (Tab. XXVIII et XXIX). Les valeurs obtenues sont très bonnes avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 100%.

En comparant les valeurs des différents tests évalués par rapport à l'immunofluorescence, il semble que le SNAP 4Dx Plus ND et le Witness Ehrlichia ND soient meilleurs que l'ImmunoComb canine Ehrlichia ND (Fig. 21). Par rapport aux données du fabricant, les valeurs du Witness Ehrlichia ND sont du même ordre, avec une sensibilité un peu plus faible et une spécificité un peu plus élevée que celles annoncées. Concernant le SNAP 4Dx Plus ND, la spécificité trouvée par l'article est plus faible que celle du fabricant et la sensibilité est un peu plus forte.

En comparaison avec l'immunofluorescence, les résultats des tests sont généralement bons, indiquant a priori une bonne détection des anticorps anti-*Ehrlichia canis*. Cependant, leurs résultats en comparaison avec la PCR sont moins bons, dus aux « faux négatifs » à cause d'infections trop récentes ou aux « faux positifs » à cause d'une exposition antérieure à *Ehrlichia canis*. Il est donc nécessaire d'associer le résultat du test avec le contexte clinique pour établir le diagnostic final.

Les tests SNAP 4Dx Plus ND et Witness Ehrlichia ND semblent être les **meilleurs** parmi les tests évalués. Les versions SNAP 3Dx et 4Dx ND ainsi que l'ImmunoComb canine Ehrlichia ND donnent des **résultats variables**, notamment **selon le standard** utilisé (IFI ou PCR).

Les **valeurs des fabricants** sont globalement **proches des valeurs obtenues** dans les articles.

### **EHRlichia EWINGII :**

*Ehrlichia ewingii* est une autre espèce du genre *Ehrlichia* qui peut infecter les chiens. Cette espèce n'est a priori pas présente en Europe. (Sainz *et al.*, 2015)

D'après les fabricants, deux des tests cités ci-avant détectent les anticorps contre *E. ewingii* (Tab. XXX). Stillman *et al.* (2014) ont évalué la capacité du SNAP 4Dx Plus ND à détecter ces anticorps, en comparaison avec un ELISA (Tab. XXXI). La sensibilité et la spécificité obtenues dans l'article sont bonnes mais nous n'avons pas les données du fabricant pour comparer.

**Tableau XXVIII :** Résumé des caractéristiques des articles portant sur *Ehrlichia canis*.

NP = non précisé.

Articles	Pays	Espèce(s)	Nombre d'échantillons	Statut infectieux connu lors de l'inclusion ?	Présence de signes cliniques ?	Conflit d'intérêt
Carlos <i>et al.</i> , 2011	Brésil	CN	100	Non	Possible	NP
Chandrashekar <i>et al.</i> , 2010	Etats-Unis	CN	340	Oui	NP	3 auteurs employés chez Idexx
Davoust <i>et al.</i> , 2014	Afrique (Sénégal, Djibouti, Soudan, Côte d'Ivoire)	CN	528	Non	Non	Non.
Davoust <i>et al.</i> , 2006	Côte d'Ivoire et Gabon	CN	390	Non	Non	Non
Harrus <i>et al.</i> , 2002	Israël	CN	48 + 19 (5 chiens)	Oui, pour une partie (infection expérimentale)	NP	NP
Hegarty <i>et al.</i> , 2009	Etats-Unis	CN	86	Chiens séropositifs au SNAP 3Dx ND	Non	1 auteur employé chez Idexx
Nakaghi <i>et al.</i> , 2008	Brésil	CN	30	Oui	Oui	NP
O'Connor <i>et al.</i> , 2006	Etats-Unis	CN	70	Oui	Oui ? (suspicion clinique)	3 auteurs employés chez Idexx
Parmar <i>et al.</i> , 2013	Inde	CN	40	Non	Oui	NP
Seaman <i>et al.</i> , 2004	Etats-Unis	CN	90	Non	NP	NP

Stillman <i>et al.</i> , 2014	Etats-Unis, Caraïbes.	CN	Etude A : 369 ( <i>E. canis</i> ) 277 ( <i>E. ewingii</i> )	Oui	NP	7 auteurs employés chez Idexx
			Etude B : 120, testés en triplicat (n=360)	Non	NP	
			Etude C : 20, testés 6 fois en triplicat (n=360)	Oui	NP	
Wong <i>et al.</i> , 2011	Hong Kong	CN	200	Non	NP	Non

**Tableau XXIX :** Résumé des résultats des articles portant sur *Ehrlichia canis*.

Intervalles de confiance à 95% entre parenthèses. **En gras** : valeurs calculées à partir des données présentes dans l'article.

Articles	Tests rapides	Se	Sp	VPP	VPN	prévalence	Kappa Concordance	Gold standard
<b>Carlos et al., 2011</b>	SNAP 3Dx ND	<b>81.8%</b>	<b>53.9%</b>	<b>18%</b>	<b>96%</b>	<b>11%</b>	-	PCR
<b>Chandrashekar et al., 2010</b>	SNAP 4Dx ND	96.2% (90.1-98.8)	100% (98-100)	<b>100%</b>	<b>98.4%</b>	<b>30.6%</b>	K=0.97 <i>excellente</i>	Immunofluorescence indirecte.
<b>Davoust et al., 2014</b>	Witness Ehrlichia ND	CN natifs	97% (94.2-98.7)	100% (98.5-100)	93.8% (86-97.9)	76.5 %	-	Immunofluorescence indirecte
		CN militaires		100% (71.5-100)	98.4% (95.4-99.7)	7%		
<b>Davoust et al., 2006</b>	SNAP 3Dx ND	93.1% (86.2-97.2)	97.9% (95.5-99.2)	94%	97.6%	34.9%	-	Immunofluorescence indirecte
<b>Harrus et al., 2002</b>	ImmunoComb canine Ehrlichia ND	86%	98%	<b>95%</b>	<b>94%</b>	<b>31%</b>	-	Immunofluorescence indirecte
	SNAP 3Dx ND	71%	100%	<b>100%</b>	<b>88%</b>		-	
<b>Hegarty et al., 2009</b>	SNAP 3Dx ND	<b>84%</b>	<b>0%</b>	<b>82%</b>	<b>0%</b>	<b>84%</b>	-	Immunofluorescence indirecte
		<b>14%</b>	<b>0%</b>	<b>2%</b>	<b>0%</b>	<b>14%</b>	-	PCR
<b>Nakaghi et al., 2008</b>	ImmunoComb canine Ehrlichia ND	<b>94.7%</b>	<b>72.7%</b>	<b>85.7%</b>	<b>88.8%</b>	<b>63.3%</b>	-	Immunofluorescence indirecte
		<b>56.3%</b>	<b>14.3%</b>	<b>42.9%</b>	<b>22.3%</b>	<b>53.3%</b>	-	PCR
<b>O'Connor et al., 2006</b>	SNAP 3Dx ND	<b>76%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>55%</b>	<b>77%</b>	-	Immunofluorescence indirecte
<b>Parmar et al., 2013</b>	ImmunoComb canine Ehrlichia ND	<b>100%</b>	<b>59.4%</b>	<b>38.1%</b>	<b>100%</b>	<b>20%</b>	-	PCR

<b>Seaman <i>et al.</i>, 2004</b>	SNAP 3Dx ND		0%	99%	0%	89%	11%	-	Immunofluorescence indirecte
<b>Stillman <i>et al.</i>, 2014</b>	SNAP 4Dx Plus ND	Etude A	97.8% (93.6-99.2)	92.3% (88.2-95.4)	<b>87.9%</b>	<b>98.7%</b>	<b>36.3%</b>	K=0.97 <i>excellente</i>	Immunofluorescence indirecte
		Etude B	<b>97.4%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>99.7%</b>	<b>10.8%</b>	-	
		Etude C	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>20%</b>	-	
<b>Wong <i>et al.</i>, 2011</b>	SNAP 4Dx ND		42.9%	96.8%	50.2%	95.7%	7%	-	PCR

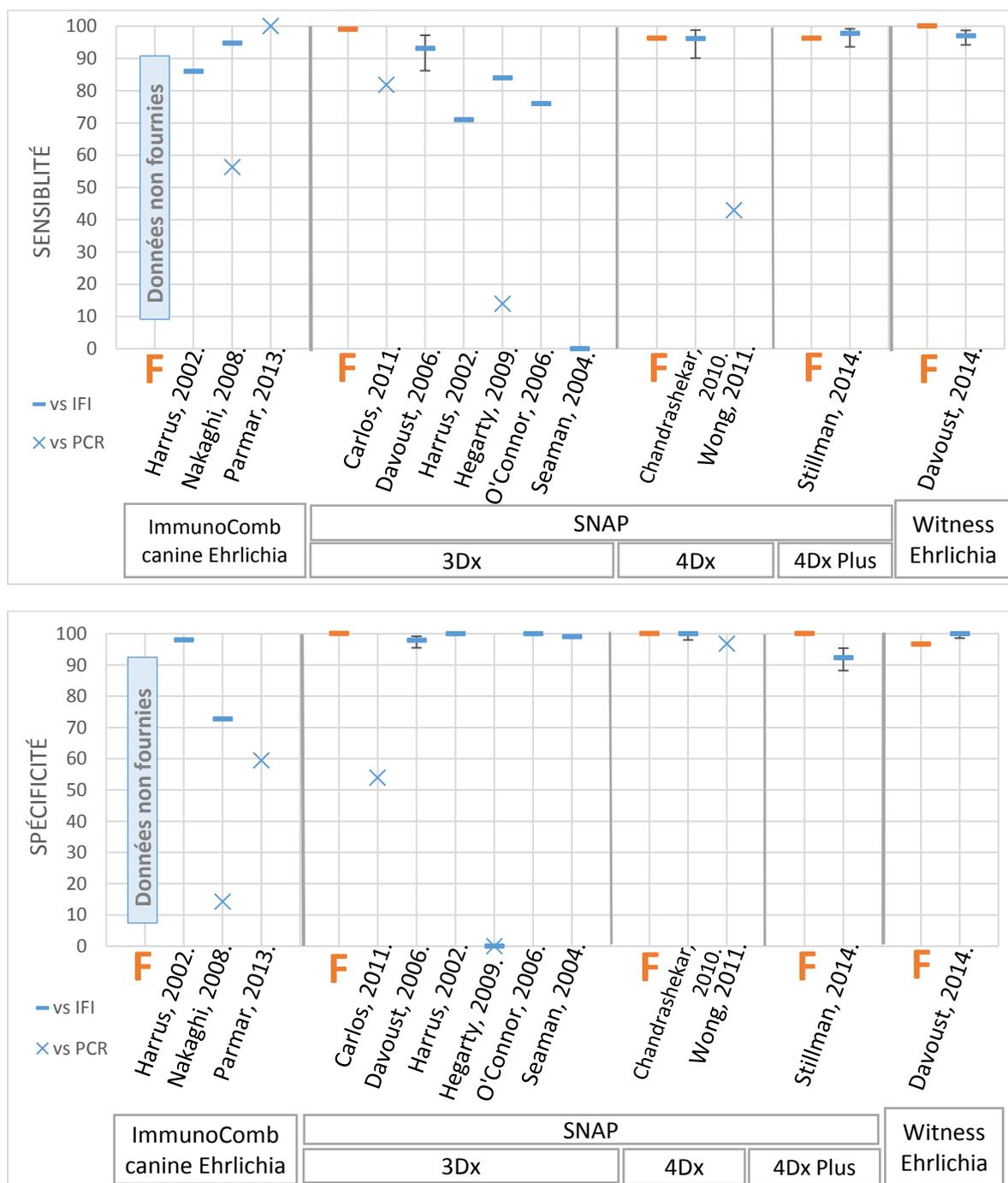
**Tableau XXX :** Tests rapides indiquant la détection d'*Ehrlichia ewingii* parmi ceux détectant *Ehrlichia canis*.

Nom déposé	Nombre d'articles	Marque	Espèce cible	Élément recherché	Méthode	Se	Sp	VPP	VPN	Prix unitaire
<b>SNAP 4Dx Plus ND</b>	1	Idexx	CN	Ac	ELISA	-	-	-	-	15.40 €
<b>VetScan canine ehrlichia rapid test ND</b>	0	Abaxis	CN	Ac	IC	97.9%	96.7%	-	-	-

**Tableau XXXI :** Résumé des résultats de l'article portant sur *Ehrlichia ewingii*.

Intervalles de confiance à 95% entre parenthèses. **En gras** : valeurs calculées à partir des données présentes dans l'article.

Articles	Tests rapides	Se	Sp	VPP	VPN	Prévalence	Kappa Concordance	Gold standard	
<b>Stillman <i>et al.</i>, 2014</b>	SNAP 4Dx Plus ND	Etude A	96.5% (91.2-98.9)	93.9% (89.1-97.0)	<b>91.6%</b>	<b>97.5%</b>	40.8%	k=0.98 <i>excellente</i>	ELISA
		Etude B	<b>93.9%</b>	<b>98.6%</b>	<b>93.8%</b>	<b>98.6%</b>	<b>18.3%</b>	-	
		Etude C	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>25%</b>	-	



**Figure 21 :** Comparaison des sensibilités et spécificités des tests diagnostiquant *E. canis* entre la littérature scientifique et les données des fabricants.

F = fabricant. Pour plus de lisibilité, seules les valeurs de l'étude A de Stillman *et al.* (2014) sont reportées sur le graphique.

## E. DISCUSSION GENERALE

Le but de cette revue systématique était de recenser les tests rapides disponibles en France pour diagnostiquer les maladies parasitaires et bactériennes vectorisées et de synthétiser leur performance d'après la littérature scientifique. Une revue systématique est une méthode rigoureuse et efficace pour répondre à une question mais a tout de même des limites. Elle permet, cependant, ici, d'éclairer nos choix dans l'utilisation des tests rapides. Il est à noter que l'évaluation de ces tests repose sur le choix du standard de référence, et que les informations disponibles ne sont pas équivalentes pour tous les tests. Nous allons développer ces points dans cette partie.

---

### 1. LIMITES D'UNE REVUE SYSTEMATIQUE

La médecine factuelle est une très bonne méthode pour recueillir des informations scientifiques. La méthodologie rigoureuse, employée notamment dans l'élaboration d'une revue systématique, intègre une évaluation qualitative permettant de s'informer tout en gardant un esprit critique.

La sélection de données fiables et validées repose sur une recherche à base de mots-clés. Dans notre revue, nos deux recherches ont affiché plus de 3000 résultats chacune, entraînant un processus de tri chronophage. Les mots-clés utilisés ici étaient volontairement larges pour récupérer un maximum d'articles publiés, au risque d'avoir de nombreux articles inutiles dans les résultats. En précisant la recherche, le nombre de résultats total serait réduit, permettant un tri plus rapide mais le risque de passer à côté d'un article intéressant augmente, ce qui peut, au final, entraîner un manque de données.

De plus, les articles répondant aux critères d'inclusion de la revue ne sont pas toujours en libre accès. Ceci complique la compilation des données, notamment si un praticien lambda souhaite utiliser cette méthodologie pour compléter ses connaissances.

---

### 2. QUELS TESTS UTILISER ?

Nous avons pu constater qu'il existe de nombreux tests pour chaque maladie parasitaire ou bactérienne vectorisée étudiée ici. Nous avons choisi de nous appuyer sur les résultats des articles analysés pour déterminer les tests, a priori, à favoriser dans l'utilisation en routine.

D'après les résultats décrits dans les parties précédentes, les tests Anigen rapid one-step canine heartworm ND, SNAP 4Dx Plus ND, SNAP Dirofilaria ND et Witness Dirofilaria ND semblent les meilleurs pour diagnostiquer une **dirofilariose** (Fig. 15). Les kits Speed Diro ND et VetScan canine Heartworm ND donnent également de très bon résultats d'après Genchi *et al.* (2018) et Henry *et al.* (2018) bien que d'autres études, récentes mais biaisées, obtiennent des résultats moyens voire mauvais (Tab. X). D'autres publications seraient utiles pour confirmer ou non les bons résultats trouvés en 2018 pour ces deux tests.

L'AngioDetect ND semble assez performant pour diagnostiquer une **angiostrongylose** avec une excellente spécificité et une bonne sensibilité (Tab. VII). Cependant, seuls deux articles ont été trouvés lors des recherches, d'autres études seraient également les bienvenues pour corroborer ces résultats.

Concernant la **cryptosporidiose**, une seule étude évaluée, chez les chats, deux tests destinés à l'espèce humaine (ImmunoCard STAT Giardia/Cryptosporidium ND et Xpect Giardia/Cryptosporidium ND). Les résultats associés ne sont pas très bons (Fig. 16), il vaudrait donc mieux éviter d'utiliser ces tests.

Pour **Giardia duodenalis**, 3 tests humains et 5 tests vétérinaires sont évalués. Les sensibilités varient entre 50 et 90% environ (Fig. 17) et les spécificités entre 70 et 100%. Le test SNAP Giardia ND peut être utile en cas de résultat positif (animal a priori infecté) mais aucune information ne peut être obtenue sur le statut infectieux de l'animal en cas de résultat négatif compte tenu de la sensibilité très variable selon les études. Les tests Anigen Giardia ND, VetScan canine Giardia ND et Witness Giardia ND sont à éviter compte tenu de leurs valeurs moyennes voire mauvaises.

Sur les 8 tests évalués pour le diagnostic de **leishmaniose**, les tests Anigen rapid Leishmania ND, Kalazar Canine Rapid Test ND et SNAP Leishmania ND semblent les meilleurs avec une sensibilité autour de 90-95% (Fig. 18). A l'inverse, Witness Leishmania ND a une très mauvaise sensibilité, il vaut donc mieux éviter son utilisation. Les kits ImmunoRun ND et Kalazar Detect Canine ND ont une sensibilité correcte entre 80 et 90% mais il reste préférable d'utiliser les tests avec les meilleures performances possibles.

Le SNAP 4Dx Plus ND est assez performant pour détecter les anticorps contre **A. phagocytophilum**, **B. burgdorferi** et **E. canis** (Fig. 19, 20 et 21). Pour cette dernière bactérie, le test Witness Ehrlichia ND est également utilisable compte tenu des bons résultats obtenus par Davoust *et al.* en 2014. Le test ImmunoComb canine Ehrlichia ND donne des résultats variés selon les études et serait donc à éviter.

Pour les tests dont nous avons réussi à obtenir les prix de ventes, ils sont globalement tous dans la même gamme de prix, entre 10 et 15€ environ, exception faite des tests censés être utilisés chez les veaux (Tab. V, VIII, XI, XIV, XVII, XXI, XXIV et XXVII). En effet ces tests recherchent de nombreux pathogènes notamment *C. parvum* et/ou *G. duodenalis* mais sont beaucoup plus coûteux (de 25 à 57€). Il n'est donc pas forcément judicieux de les utiliser, bien que théoriquement utile chez le chien ou le chat. D'autres tests sont également un peu plus chers entre 20 et 25€ mais recherchent plusieurs pathogènes, notamment dans les tests détectant *Giardia duodenalis*. Quelques tests coûtent moins de 10€ à l'unité mais recherchent 1 seul pathogène, or il est parfois intéressant d'avoir un test combiné recherchant plusieurs agents responsables de symptômes similaires et inclus dans notre diagnostic différentiel.

---

### 3. STANDARDS DE REFERENCE

L'évaluation des tests rapides dans les articles reposent sur le choix du standard de référence auquel ils sont comparés. Si le standard est inadapté, les performances des tests seront alors faussées.

La plupart des articles évaluant les tests rapides pour la **dirofilariose** se reposent sur l'autopsie (Tab. X), avec dénombrement et identification des vers, ce qui idéal et assure la certitude du diagnostic. La méthode ELISA, également utilisée en tant que standard pour détecter les antigènes des femelles, est la méthode la plus sensible mais elle ne détecte pas les infestations uniquement par les mâles. De plus, des complexes antigènes-anticorps peuvent parfois se former et donnent de faux résultats négatifs. La méthode de Knott est considérée comme la méthode de référence pour détecter les microfilaires. Cependant, elle ne détecte pas les infections occultes, c'est-à-dire sans microfilaires dans la circulation sanguine. En dehors de l'autopsie, ces méthodes, bien que couramment utilisées peuvent engendrer des résultats erronés dans certaines situations. (AHS ; ESCCAP *et al.*, 2011)

Pour **A. vasorum**, la méthode la plus répandue, et utilisé dans les deux articles (Tab. VII), est la coproscopie de Baermann qui détecte les larves 1. Une coproscopie sur des selles récoltées 3 jours d'affilés augmente la sensibilité de la méthode car l'excrétion des larves est intermittente et peut conduire à de faux négatifs. (Morgan et Shaw, 2010)

Concernant la **leishmaniose**, il est recommandé en médecine humaine comme en médecine vétérinaire, d'associer plusieurs méthodes pour établir un diagnostic dans un contexte clinique favorable. Il est nécessaire de combiner les méthodes parasitologiques (cytologie sur ponction de nœud lymphatique, rate, moelle osseuse ou sur raclage cutané) avec la PCR et une sérologie quantitative de préférence (IFI, ELISA ou DAT). Il y a donc de nombreuses associations possibles d'examens complémentaires permettant d'aboutir à un diagnostic de leishmaniose, ce qui explique les nombreux standards retrouvés dans nos articles (Tab. XIX). Cependant, comparer les résultats des tests rapides évalués par rapport à différentes associations d'examens complémentaires n'est pas correct, d'où notre difficulté à comparer les tests rapides entre eux. (Noli et Saridomichelakis, 2014 ; OIE ; WHO)

**A. phagocytophilum** et **E. canis** sont 2 bactéries proches avec des méthodes de diagnostic similaires. Que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire, la visualisation des morulas intracellulaires sur frottis n'est pas la méthode la plus sensible. Il est recommandé d'associer la méthode PCR avec une méthode sérologique. Les sérologies quantitatives sont préférées afin de différencier une exposition antérieure d'une infection en cours par le taux d'anticorps présents. La PCR et l'immunofluorescence indirecte sont effectivement utilisées dans les différents articles mais seules et non associées (Tab. XXIII et XXIX), entraînant de grandes différences de sensibilités. (Sainz *et al.*, 2015 ; Thomas *et al.*, 2009)

Le diagnostic de **borréliose** en médecine humaine repose sur des méthodes indirectes car la détection de *B. burgdorferi* par PCR ou en culture est difficile. De même qu'en médecine vétérinaire, les méthodes de détection des anticorps à partir de cellules entières ne sont pas recommandées car entraînent des faux positifs par réactions croisées. Il est préconisé de réaliser un ELISA ou une IFI suivi d'un Western blot pour déterminer si la réponse immunitaire est due à une exposition à la bactérie ou une vaccination. (Littman *et al.*, 2006 ; Marques, 2010)

Pour *C. parvum* et *G. duodenalis*, l'immunofluorescence directe est généralement utilisée dans nos articles (Tab. XIII et XVI), très sensible et parfois considérée comme gold standard (OIE ; Tangtrongsup et Scorza, 2010). La coproscopie avec une coloration de Ziehl-Neelsen permet de bien mettre en évidence les oocystes de cryptosporidies (Scorza et Tangtrongsup, 2010). Plusieurs techniques peuvent être associées pour le diagnostic de giardiose comme un frottis direct, une coproscopie au sulfate de zinc, un ELISA ou une PCR. Le Companion Animal Parasite Council (CAPC) conseille de combiner les trois premières techniques chez les animaux symptomatiques bien que l'immunofluorescence soit généralement plus sensible que l'ELISA (OIE).

Différents standards sont utilisés et il est difficile de comparer les résultats des tests rapides évalués par rapport à des références différentes. Parmi tous les articles étudiés ici, 3 utilisent une méthode statistique (Tab. XVI), pour évaluer la sensibilité et la spécificité des tests. Dans les cas où un gold standard n'est pas disponible, il est possible d'estimer les valeurs caractéristiques des tests par la **méthode Bayésienne**. La première étape consiste à rassembler les informations déjà connues sur les valeurs recherchées et indiquer les incertitudes restantes sur ces valeurs. Les inconnues sont la prévalence de la maladie étudiée et les sensibilités et spécificités de chaque test évalué. Le modèle statistique intègre ensuite ces informations avec les résultats des tests sur les échantillons de l'étude et permet d'obtenir une estimation des valeurs, sans besoin de gold standard. Il existe des modèles pouvant évaluer un ou deux tests voire plus. Cette méthode pourrait être une solution pour s'affranchir des problèmes de gold standard, lorsqu'il n'existe pas ou lorsqu'il est difficile à mettre en place dans l'étude. (Joseph *et al.*, 1995 ; Kruschke, 2010)

---

#### 4. INFORMATIONS SUR LES TESTS ET CONFLIT D'INTERET

Par ailleurs, nous avons remarqué que très peu de tests sont évalués dans les articles par rapport au nombre de tests recensés lors des recherches (Tab. XXXII). Dans le meilleur des cas, mis à part *A. vasorum* pour lequel il n'existe qu'un test, seulement 57.1% des tests sont évalués. Ce qui veut dire qu'il n'y a aucune information pour presque la moitié des tests vendus.

**Tableau XXXII :** Nombre de tests évalués par les articles par rapport au nombre de tests recensés par maladie.

\*Les tests SNAP 3Dx, 4Dx et 4Dx Plus sont comptés comme un seul test car correspondent à l'évolution du même test.

Parasite/ bactérie vectorisée	Nombres de tests recensés	Nombre de tests évalués par les articles	% de tests évalués par maladie
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	6	1*	16.7 %
<i>Angiostrongylus vasorum</i>	1	1	100 %
<i>Borrelia burgdorferi</i>	8	1*	12.5 %
<i>Cryptosporidium parvum</i>	11	2	18.2 %
<i>Dirofilaria immitis</i>	15	8*	53.3 %
<i>Ehrlichia canis</i>	15	3*	20 %
<i>Giardia duodenalis</i>	19	8	42.1 %
<i>Leishmania infantum</i>	14	8	57.1 %
<i>Neospora caninum</i>	1	0 (aucun article)	0 %

De plus, certaines gammes de tests sont beaucoup plus étudiées que d'autres. Le tableau XXXIII représente, par laboratoire, le pourcentage de tests étudiés dans les articles par rapport au nombre de tests proposés. Ces pourcentages varient de 0 à 100%. Les valeurs des laboratoires n'ayant qu'un ou deux tests ne sont pas forcément représentatives mais nous pouvons constater que certains laboratoires proposant de nombreux tests, Kitvia ou VetAll par exemple, n'ont pas ou peu d'articles évaluant leur performance. A l'inverse, comme le laboratoire Idexx, tous leurs tests ont au moins un article étudiant leurs valeurs caractéristiques.

**Tableau XXXIII :** Nombre de tests proposés, par chaque laboratoire, par rapport au nombre de tests évalués par la littérature scientifique.

*Italique :* laboratoire pour lesquels seuls des tests non destinés aux chiens et aux chats ont été recensés.

Laboratoire	Nombre de tests proposés	Nombre de tests évalués	% de tests évalués par laboratoire
Abaxis	6	2	16.7 %
<i>Bio-X diagnostics</i>	2	0	0 %
Biogal	2	2	100 %
Bionote	4	4	100 %
<i>Ceva</i>	1	0	0 %
DigaVet	5	0	0 %
Idexx	6	6	100 %
ImmunoSpec	1	1	100 %
InBios	1	1	100 %
Ingenasa	5	1	20 %
Kitvia	11	0	0 %
Life assays	1	0	0 %
<i>Meridian</i>	1	1	100 %
Prodivet	5	0	0 %
<i>R-biopharm</i>	1	1	100 %
<i>Techlab</i>	1	0	0 %
<i>ThermoFisher</i>	3	1	33.3 %
VetAll	8	1	12.5 %
Virbac	6	2	33.3 %
Zoetis	6	5	83.3 %

Cependant, il est important de noter que de nombreux articles comportent des conflits d'intérêts et ce pour presque toutes les maladies étudiées ici. D'après le tableau XXXIV, au moins un quart des études pour chaque parasite comporte un conflit d'intérêt. Nous pouvons également noter que le laboratoire Idexx est représenté dans chaque cas. Ceci est à mettre en lien avec les tests proposés et les nombreux articles les concernant. Nous avons donc beaucoup d'informations sur ces tests pour estimer leur utilité en clinique mais il faut garder à l'esprit que l'impartialité nécessaire dans ce type d'étude peut éventuellement être

compromise par ces conflits d'intérêts. Néanmoins, certaines de ces études sont très bien conduites et de très bonne qualité d'après la grille QUADAS 2 (Henry *et al.*, 2018 ou Starkey *et al.*, 2017 par exemple).

**Tableau XXXIV :** Nombre d'articles avec conflit d'intérêt par rapport au nombre total d'articles portant sur une même maladie.

\*Les dons des kits utilisés dans l'étude ne sont pas considérés comme un conflit d'intérêt. Entre parenthèses, nombre d'articles par laboratoire. *Italique* : laboratoires n'étant pas les fabricants des tests nous intéressant dans les articles concernés. Nb = Nombre.

<b>Maladie</b>	<b>Nb d'article avec conflit d'intérêt*</b>	<b>Nb d'article total</b>	<b>%</b>	<b>Laboratoires concernés</b>
<i>Angiostrongylose</i>	1	2	100%	Idexx (1).
<i>Dirofilariose</i>	7	23	30.4%	Idexx (5), Virbac (1), Zoetis (2).
<i>Cryptosporidiose</i>	0	1	0%	-
<i>Giardiose</i>	0	8	0%	-
<i>Leishmaniose</i>	4	15	26.7%	<i>Bayer (1), Idexx (2), InBios (1), Laboratorios del Dr Esteve S.A (1).</i>
<i>Anaplasmosse</i>	3	5	60%	Idexx (3)
<i>Borréliose</i>	5	7	71.4%	<i>Heska (1), Idexx (4).</i>
<i>Ehrlichiose</i>	4	12	33.3%	Idexx (4).

A l'inverse, très peu d'informations sont disponibles pour certains tests, que ce soit par le manque d'articles publiés sur le sujet ou par le manque d'informations fournies par les fabricants. Par exemple, concernant les tests de DigaVet, aucune information n'est disponible sur les valeurs caractéristiques ni même sur la technique employé au sein de leurs tests. Souvent, il est mentionné que la précision du test est très bonne sans aucune mention de valeur.

De plus, lors des échanges par mail avec les laboratoires, certains ont mentionné qu'ils revendaient des tests fabriqués par d'autres entreprises (Kitvia et LifeAssays). Il pourrait donc tout à fait être possible que plusieurs tests aux noms différents, disponibles sur le marché, proviennent d'un seul et même fabricant. Ceci n'est pas mentionné au premier abord et est une information importante.

---

## 5. TESTS RAPIDES D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

D'après les résultats et pour la plupart des tests étudiés, ceux-ci détectent correctement la présence ou l'exposition à un pathogène, par recherche d'antigènes ou d'anticorps respectivement. Cependant, notamment pour les tests à recherche d'anticorps, un résultat positif seul ne peut confirmer une infection en cours ou la maladie. Il faut associer le résultat au contexte clinique et épidémiologique. Ces tests ne sont donc pas réellement « diagnostique » mais aide à confirmer ou non une hypothèse.

En médecine humaine, les examens permettant le diagnostic d'une maladie sont classés en plusieurs catégories : les examens de biologie médicale délocalisés, les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et les autotests (Académie nationale de pharmacie, 2017). Les TROD correspondent à nos tests rapides. Ils sont réalisés par le personnel médical (médecin, infirmière, pharmacien ou sage-femme) sous leur responsabilité et visent à dépister une maladie, orienter un diagnostic ou adapter une thérapeutique. Il est précisé dans la réglementation française que ces tests ne se substituent pas au diagnostic réalisé par les examens de biologie médicale. Il pourrait être intéressant d'introduire cette appellation pour les tests rapides vétérinaires afin de mieux préciser le fait que leurs résultats n'impliquent pas forcément la maladie associée.



## CONCLUSION

Le but de cette revue systématique, s'appuyant sur le principe de la médecine factuelle, était double : recenser, dans un premier temps, les tests rapides diagnostiquant les maladies parasitaires et bactériennes vectorisées disponibles en France, et synthétiser, dans un second temps, les données d'articles publiés évaluant les performances de ces tests.

Nous avons pu observer qu'il existe de nombreux tests sur le marché et disponibles en France, entre 1 et 19 selon les maladies. Il y a cependant relativement peu d'études évaluant ces tests et tous ne sont pas représentés dans ces études. Pour la plupart des maladies étudiées ici, moins de 50% des tests disponibles sont représentés dans les articles. Les gammes de certains laboratoires sont très présentes dans les études, ce qui apporte de nombreuses informations, alors que d'autres laboratoires ne sont représentés dans aucun article.

L'évaluation de la qualité des études est une étape essentielle de la médecine factuelle. Les articles sont de qualité variable car nous avons très peu d'articles avec des risques de biais faibles dans plus de deux catégories. Très souvent les réponses dans la grille QUADAS 2 sont notées « peu clair » car les informations nécessaires ne sont pas précisées ou mal retranscrites et ne permettent pas de répondre clairement aux questions.

Les tests rapides pour lesquels nous avons des informations sont généralement utiles au diagnostic d'une maladie parasitaire ou bactérienne vectorisée, notamment dans le cas de tests ciblant les antigènes. Les résultats des tests recherchant les anticorps doivent être associés au contexte clinique et à d'autres examens complémentaires pour confirmer ou non le diagnostic. Ils permettent cependant d'orienter le diagnostic avant l'obtention de résultats d'examens envoyés au laboratoire, par exemple, et aident à la prise de décision pour le choix du traitement de l'animal.

Il serait intéressant de poursuivre le travail de cette revue systématique par une étude expérimentale évaluant les différents kits recensés. Cela permettrait de compléter les données existantes sur les performances des tests déjà évalués, et d'obtenir des informations sur ceux qui ne l'ont jamais été pour l'instant.



## BIBLIOGRAPHIE

ABAXIS. *VETSCAN Rapids* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.abaxis.com/veterinary/products/vetscan-vue/rapid-tests>.

ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE, 2017. *Autotests-TROD, rôle du pharmacien d'officine*. [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/Rapport\\_autotests\\_TROD\\_VF9\\_2018.03.22.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_autotests_TROD_VF9_2018.03.22.pdf).

American Heartworm Society. *Heartworm guidelines, official guidelines from the american heartworm society*. [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.heartwormsociety.org/veterinary-resources/american-heartworm-society-guidelines>.

ANCELLE, T., 2011. *Statistique épidémiologie*. 3ème édition. Paris : Maloine.

AROCH, I., ROJAS, A., SLON, P., LAVY, E., SEGEV, G. et BANETH, G., 2015. Serological cross-reactivity of three commercial in-house immunoassays for detection of *Dirofilaria immitis* antigens with *Spirocerca lupi* in dogs with benign esophageal spirocercosis. In : *Veterinary Parasitology*. Vol. 211, p. 303-305. DOI 10.1016/j.vetpar.2015.06.010.

ATHANASIOU, L.V., PETANIDES, T.A., CHATZIS, M.K., KASABALIS, D., APOSTOLIDIS, K.N. et SARIDOMICHELAKIS, M.N., 2014. Comparison of two commercial rapid in-clinic serological tests for detection of antibodies against *Leishmania* spp. in dogs. In : *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. Vol. 26, p. 286-290. DOI 10.1177/1040638714523614.

ATKINS, C.E., 2003. Comparison of results of three commercial heartworm antigen test kits in dogs with low heartworm burdens. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 222, p. 1221-1223. DOI 10.2460/javma.2003.222.1221.

ATWELL, R., SHERIDAN, A. et BALDOCK, F., 1988. An evaluation of the *Dirochek*® test for detection of *Dirofilaria immitis* antigen in dogs. In : *Australian Veterinary Journal*. Vol. 65, p. 161-162. DOI 10.1111/j.1751-0813.1988.tb14451.x.

BARBECHO, J.M., BOWMAN, D.D. et LIOTTA, J.L., 2018. Comparative performance of reference laboratory tests and in-clinic tests for *Giardia* in canine feces. In : *Parasites & Vectors* [en ligne]. Vol. 11. [Consulté le 29 octobre 2018]. DOI 10.1186/s13071-018-2990-6. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6090814/>.

BARTH, C., STRAUBINGER, R. K., KRUPKA, I., MÜLLER, E., SAUTER-LOUIS, C. et HARTMANN, K., 2014b. Comparison of different diagnostic assays for the detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antibodies in dogs. In : *Veterinary Clinical Pathology*. Vol. 43, p. 496-504. DOI 10.1111/vcp.12213.

BARTH, C., STRAUBINGER, R.K., MÜLLER, E., SAUTER-LOUIS, C. et HARTMANN, K., 2014a. Comparison of different diagnostic tools for the detection of *Anaplasma phagocytophilum* in dogs. In : *Veterinary Clinical Pathology*. Vol. 43, p. 180-184. DOI 10.1111/vcp.12131.

BENE, M.C., DROUET, C., FISSON, S. et SEILLES, E., 2014. *Méthodes en immunologie. Des principes aux bonnes applications*. [en ligne]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/book/9782294740220>.

BERDOULAY, P., LEVY, J.K., SNYDER, P.S., PEGELOW, M.J., HOOKS, J.L., TAVARES, L.M., GIBSON, N.M. et SALUTE, M.E., 2004. Comparison of Serological Tests for the Detection of Natural Heartworm Infection in Cats. In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. Vol. 40, p. 376-384. DOI 10.5326/0400376.

BIOGAL. *Our Products* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.biogal.co.il/products>.

BIONOTE. *Diagnostics Canine* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <http://en.bionote.co.kr/canine/>.

BIO-X DIAGNOSTICS. *Tous les produits* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.biox.com/fr/produits/>.

CAPC. *CAPC Guidelines* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <https://capcvet.org/guidelines/>.

CARLOS, R.S.A., CARVALHO, F.S., WENCESLAU, A.A., ALMOSNY, N.R.P. et ALBUQUERQUE, G.R., 2011. Risk factors and clinical disorders of canine ehrlichiosis in the South of Bahia, Brazil. In : *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*. Vol. 20, p. 210-214. DOI 10.1590/S1984-29612011000300006.

CEVA France. *Liste des produits (EMA, ANSES-ANMV)* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.ceva-santeanimale.fr/Produits-Services/Liste-des-produits-EMA-ANSES-ANMV/>.

CHANDRASHEKAR, R., MAINVILLE, C.A., BEALL, M.J., O'CONNOR, T., EBERTS, M.D., ALLEMAN, A.R., GAUNT, S.D. et BREITSCHWERDT, E.B., 2010. Performance of a commercially available in-clinic ELISA for the detection of antibodies against *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia canis*, and *Borrelia burgdorferi* and *Dirofilaria immitis* antigen in dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 71, p. 1443-1450. DOI 10.2460/ajvr.71.12.1443.

COCKCROFT, P.D. et HOLMES, M.A., 2003. *Handbook of Evidence-Based Veterinary Medicine*. [en ligne]. Malden : Blackwell Publishing. Disponible à l'adresse : <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9780470690833>.

COSTA, M., CLARKE, C., MITCHELL, S. et PAPASOULIOTIS, K., 2016. Diagnostic accuracy of two point-of-care kits for the diagnosis of *Giardia* species infection in dogs. In : *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 57, p. 318-322. DOI 10.1111/jsap.12475.

COURTNEY, C.H. et ZENG, Q-Y., 2001. Comparison of heartworm antigen test kit performance in dogs having low heartworm burdens. In : *Veterinary Parasitology*. Vol. 96, p. 317-322. DOI 10.1016/S0304-4017(01)00374-0.

DANTAS-TORRES, F., SALES, K.G.S., DA SILVA, L.G., OTRANTO, D. et FIGUEREDO, L.A., 2018. Level of agreement between two commercially available rapid serological tests and the official screening test used to detect Leishmania seropositive dogs in Brazil. In : *The Veterinary Journal*. Vol. 234, p. 102-104. DOI 10.1016/j.tvjl.2018.02.007.

DAVOUST, B., BOURRY, O., GOMEZ, J., LAFAY, L., CASALI, F., LEROY, E. et PARZY, D., 2006. Surveys on Seroprevalence of Canine Monocytic Ehrlichiosis among Dogs Living in the Ivory Coast and Gabon and Evaluation of a Quick Commercial Test Kit Dot-ELISA. In : *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol. 1078, p. 464-469. DOI 10.1196/annals.1374.086.

DAVOUST, B., PARZY, D., DEMONCHEAUX, J-P., TINE, R., DIARRA, M., MARIÉ, J-L. et MEDIANNIKOV, O., 2014. Usefulness of a rapid immuno-migration test for the detection of canine monocytic ehrlichiosis in Africa. In : *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. Vol. 37, p. 31-37. DOI 10.1016/j.cimid.2013.10.005.

DIGA TRADING. *Kits de diagnostic pour chien* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.digavet.be/kits-de-diagnostique/>.

DOHOO, I., MARTIN, W. et STRYHN, H., 2009. *Veterinary epidemiologic research*. 2nd edition. Charlottetown : VER Inc.

EBERTS, M.D., 2013. Performance of SNAP® 4Dx® Plus and AccuPlex™4 in Dogs with different Heart- worm Burdens. In : *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*. Vol. 11, p. 3.

ESCCAP, BOUDOISEAU, G., POLACK, B., GUILLOT, J., CHERMETTE, R., LOSSON, B., BLAGA, R., SERVONNET, M., VALOURD, M. et MORET, E., 2013. *Guide de recommandations volume 5. Traitement et prévention des parasitoses des carnivores domestiques. Protozoaires parasites digestifs du chien et du chat*. [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.esccap.fr/protozoaires-parasites-digestifs-du-chien-et-du-chat.html>.

ESCCAP, BOURDOISEAU, G., GUILLOT, J., BOURDEAU, P., CHABANNE, L., SERVONNET, M., DECROUY, D. et LEGEAY, Dominique, 2011. *Guide de recommandations volume 4. Traitement et prévention des parasitoses des carnivores domestiques. La lutte vis-à-vis des agents pathogènes vectorisés chez le chien et le chat*. [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.esccap.fr/parasites-maladies-vectorielles.html>.

FERROGLIO, E., CENTARO, E., MIGNONE, W. et TRISCIUOGLIO, A., 2007. Evaluation of an ELISA rapid device for the serological diagnosis of Leishmania infantum infection in dog as compared with immunofluorescence assay and Western blot. In : *Veterinary Parasitology*. Vol. 144, p. 162-166. DOI 10.1016/j.vetpar.2006.09.017.

FERROGLIO, E., ZANET, S., MIGNONE, W., POGGI, M., TRISCIUOGLIO, A. et BIANCIARDI, P., 2013. Evaluation of a rapid device for serological diagnosis of Leishmania infantum infection in dogs as an alternative to immunofluorescence assay and Western blotting. In : *Clinical and vaccine immunology: CVI*. Vol. 20, p. 657-659. DOI 10.1128/CVI.00719-12.

GENCHI, M., MANGIA, C., FERRARI, N. et LOUKERI, S., 2018. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for the detection of low burden *Dirofilaria immitis* (heartworm) in dogs and cats. In : *Parasitology Research*. Vol. 117, p. 31-34. DOI 10.1007/s00436-017-5709-2.

GERBER, B., HAUG, K., EICHENBERGER, S., REUSCH, C.E. et WITTENBRINK, M.M., 2009. Comparison of a rapid immunoassay for antibodies to the C6 antigen with conventional tests for antibodies to *Borrelia burgdorferi* in dogs in Europe. In : *The Veterinary Record*. Vol. 165, p. 594-597. DOI 10.1136/vr.165.20.594.

GEURDEN, T., BERKVEN, D., CASAERT, S., VERCRUYSSSE, J. et CLAEREBOU, E., 2008. A Bayesian evaluation of three diagnostic assays for the detection of *Giardia duodenalis* in symptomatic and asymptomatic dogs. In : *Veterinary Parasitology*. Vol. 157, p. 14-20. DOI 10.1016/j.vetpar.2008.07.002.

GOLDSTEIN, R.E., CORDNER, A.P., SANDLER, J.L., BELLOHUSEN, B.A. et ERB, H.N., 2007. Microalbuminuria and Comparison of Serologic Testing for Exposure to *Borrelia burgdorferi* in Nonclinical Labrador and Golden Retrievers. In : *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. Vol. 19, p. 294-297. DOI 10.1177/104063870701900312.

GOLDSTEIN, R.E., EBERTS, M.D., BEALL, M., THATCHER, B., CHANDRASHEKAR, R. et ALLEMAN, A.R., 2014. Performance comparison of SNAP® 4Dx® plus and AccuPlex®4 for the detection of antibodies to *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum*. In : *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*. Vol. 12, p. 141-147.

GRAMICCIA, M., 2011. Recent advances in leishmaniosis in pet animals: Epidemiology, diagnostics and anti-vectorial prophylaxis. In : *Veterinary Parasitology*. Vol. 181, p. 23-30. DOI 10.1016/j.vetpar.2011.04.019.

HARRUS, S., ALLEMAN, A.R., BARK, H., MAHAN, S.M. et WANER, T., 2002. Comparison of three enzyme-linked immunosorbent assays with the indirect immunofluorescent antibody test for the diagnosis of canine infection with *Ehrlichia canis*. In : *Veterinary Microbiology*. Vol. 86, p. 361-368. DOI 10.1016/S0378-1135(02)00022-6.

HEGARTY, B.C., DE PAIVA DINIZ, P.P.V., BRADLEY, J.M., LORENTZEN, L. et BREITSCHWERDT, E., 2009. Clinical Relevance of Annual Screening Using a Commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (SNAP 3Dx) for Canine Ehrlichiosis. In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. Vol. 45, p. 118-124. DOI 10.5326/0450118.

HENRY, L.G., BRUNSON, K.J., WALDEN, H.S., WENZLOW, N., BEACHBOARD, S.E., L BARR, K. et LONG, M. T., 2018. Comparison of six commercial antigen kits for detection of *Dirofilaria immitis* infections in canines with necropsy-confirmed heartworm status. In : *Veterinary Parasitology*. Vol. 254, p. 178-182. DOI 10.1016/j.vetpar.2018.02.037.

IDEXX LABORATOIRES. *Tests de dépistage à la clinique SNAP* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.idexx.fr/smallanimal/inhouse/snap-in-house-tests.html>.

IMMUNOSPEC. *Products Veterinary* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.immunospec.com/products-Veterinary.htm>.

INBIOS INTERNATIONAL, INC. *Kalazar Detect Plus Rapid Test Canine* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.inbios.com/kalazar-detecttm-plus-rapid-test-canine-intl/>.

INGENASA. *Veterinary diagnosis, Pets diagnosis* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.ingenasa.eu/index.php?esp=Mascotas>.

IONICĂ, A.M., MATEI, I.A., MIRCEAN, V., DUMITRACHE, M.O., D'AMICO, G., GYŐRKE, A., PANTCHEV, N., ANNOSCIA, G., ALBRECHTOVÁ, K., OTRANTO, D., MODRÝ, D. et MIHALCA, A.D., 2015. Current surveys on the prevalence and distribution of *Dirofilaria* spp. and *Acanthocheilonema reconditum* infections in dogs in Romania. In : *Parasitology Research*. Vol. 114, p. 975-982. DOI 10.1007/s00436-014-4263-4.

JOSEPH, L., GYORKOS, T.W. et COUPAL, L., 1995. Bayesian Estimation of Disease Prevalence and the Parameters of Diagnostic Tests in the Absence of a Gold Standard. In : *American Journal of Epidemiology*. Vol. 141, p. 263-272. DOI 10.1093/oxfordjournals.aje.a117428.

KITVIA. *Tests rapides* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.kitvia.com/tests-rapides>.

KRUSCHKE, J.K., 2010. What to believe: Bayesian methods for data analysis. In : *Trends in Cognitive Sciences*. Vol. 14, p. 293-300. DOI 10.1016/j.tics.2010.05.001.

LAURICELLA, M.A., MAIDANA, C.G., FRIAS, V.F., ROMAGOSA, C.M., NEGRI, V., BENEDETTI, R., SINAGRA, A.J., LUNA, C., TARTAGLINO, L., LAUCELLA, S., REED, S.G. et RIARTE, A.R., 2016. An rK28-Based Immunoenzymatic Assay for the Diagnosis of Canine Visceral Leishmaniasis in Latin America. In : *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Vol. 95, p. 92-98. DOI 10.4269/ajtmh.13-0768.

LEE, A.C.Y., BOWMAN, D.D., LUCIO-FORSTER, A., BEALL, M.J., LIOTTA, J.L. et DILLON, R., 2011. Evaluation of a new in-clinic method for the detection of canine heartworm antigen. In : *Veterinary Parasitology*. Vol. 177, p. 387-391. DOI 10.1016/j.vetpar.2010.11.050.

LEMONS, E.M., LAURENTI, M.D., MOREIRA, M.A.B., REIS, A.B., GIUNCHETTI, R.C., RAYCHAUDHURI, S. et DIETZE, R., 2008. Canine visceral leishmaniasis: Performance of a rapid diagnostic test (Kalazar Detect™) in dogs with and without signs of the disease. In : *Acta Tropica*. Vol. 107, p. 205-207. DOI 10.1016/j.actatropica.2008.04.023.

LEVY, S., O'CONNOR, T.P., HANSCOM, J.L. et SHIELDS, P., 2002. Utility of an in-office C6 ELISA test kit for determination of infection status of dogs naturally exposed to *Borrelia burgdorferi*. In : *Veterinary therapeutics : research in applied veterinary medicine*. Vol. 3, p. 308-315.

LIFEASSAYS. *Other Canine rapid & easy tests* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.lifeassays.com/canine-other-product/>.

LITTMAN, M.P., GERBER, B., GOLDSTEIN, R.E., LABATO, M.A., LAPPIN, M.R. et MOORE, G.E., 2018. ACVIM consensus update on Lyme borreliosis in dogs and cats. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 32, p. 887-903. DOI 10.1111/jvim.15085.

LITTMAN, M.P., GOLDSTEIN, R.E., LABATO, M.A., LAPPIN, M.R. et MOORE, G.E., 2006. ACVIM small animal consensus statement on Lyme disease in dogs: diagnosis, treatment, and prevention. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 20, p. 422-434. DOI 10.1892/0891-6640(2006)20[422:ASACSO]2.0.CO;2.

LIU, J., SCHNYDER, M., WILLESEN, J.L., POTTER, A. et CHANDRASHEKAR, R., 2017. Performance of the Angio Detect™ in-clinic test kit for detection of *Angiostrongylus vasorum* infection in dog samples from Europe. In : *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*. Vol. 7, p. 45-47. DOI 10.1016/j.vprsr.2016.12.007.

MARCONDES, M., BIONDO, A.W., GOMES, A.A.D., SILVA, A.R.S., VIEIRA, R. F. C., CAMACHO, A.A., QUINN, J. et CHANDRASHEKAR, R., 2011. Validation of a *Leishmania infantum* ELISA rapid test for serological diagnosis of *Leishmania chagasi* in dogs. In : *Veterinary Parasitology*. Vol. 175, p. 15-19. DOI 10.1016/j.vetpar.2010.09.036.

MARQUES, A.R., 2010. Lyme Disease: A Review. In : *Current Allergy and Asthma Reports*. Vol. 10, p. 13-20. DOI 10.1007/s11882-009-0077-3.

MARTINI, M., CAPELLI, G., POGLAYEN, G., BERTOTTI, F. et TURILLI, C., 1996. The validity of some haematological and elisa methods for the diagnosis of canine heartworm disease. In : *Veterinary Research Communications*. Vol. 20, p. 331-339. DOI 10.1007/BF00366539.

MCINNES, M.D.F., MOHER, D., THOMBS, B.D., MCGRATH, T.A., BOSSUYT, P.M., CLIFFORD, T., COHEN, J.F., DEEKS, J.J., GATSONIS, C., HOOFT, L., HUNT, H.A., HYDE, C.J., KOREVAAR, D.A., LEEFLANG, M.M.G., MACASKILL, P., REITSMA, J.B., RODIN, R., RUTJES, A.W.S., SALAMEH, J-P., STEVENS, A., TAKWOINGI, Y., TONELLI, M., WEEKS, L., WHITING, P. et WILLIS, B.H., 2018. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. In : *Journal of the American Medical Association*. Vol. 319, p. 388-396. DOI 10.1001/jama.2017.19163.

MEKARU, S.R., MARKS, S.L., FELLE, A.J., CHOUICHA, N. et KASS, P.H., 2007. Comparison of Direct Immunofluorescence, Immunoassays, and Fecal Flotation for Detection of *Cryptosporidium* spp. and *Giardia* spp. in Naturally Exposed Cats in 4 Northern California Animal Shelters. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 21, p. 959-965. DOI 10.1111/j.1939-1676.2007.tb03049.x.

MENDONÇA, I.L., BATISTA, J.F., SCHALLIG, H., CRUZ, M.S.P., ALONSO, D.P., RIBOLLA, P.E.M., COSTA, D.L. et COSTA, C.H.N., 2017. The performance of serological tests for *Leishmania infantum* infection screening in dogs depends on the prevalence of the disease. In : *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* [en ligne]. Vol. 59. [Consulté le 29 octobre 2018]. DOI 10.1590/s1678-9946201759039. Disponible à l'adresse : [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-46652017005000221&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652017005000221&lng=en&tlng=en).

MERIDIAN BIOSCIENCE, INC. *Products : ImmunoCard STAT!* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.meridianbioscience.com/diagnostic-products/cryptosporidium-and-giardia/immunocard-stat/immunocard-stat-crypto-and-giardia.aspx>.

MORGAN, E. et SHAW, S., 2010. Angiostrongylus vasorum infection in dogs: continuing spread and developments in diagnosis and treatment. In : *The Journal of Small Animal Practice*. Vol. 51, p. 616-621. DOI 10.1111/j.1748-5827.2010.01000.x.

MYLONAKIS, M.E. et THEODOROU, K.N., 2017. Canine Monocytic Ehrlichiosis: An Update on Diagnosis and Treatment. In : *Acta Veterinaria*. Vol. 67, p. 299-317. DOI 10.1515/acve-2017-0025.

NAKAGHI, A.C.H., MACHADO, R.Z., COSTA, M.T., ANDRÉ, M.R. et BALDANI, C.D., 2008. Canine ehrlichiosis: clinical, hematological, serological and molecular aspects. In : *Ciência Rural*. Vol. 38, p. 766-770. DOI 10.1590/S0103-84782008000300027.

NOLI, C. et SARIDOMICHELAKIS, M.N., 2014. An update on the diagnosis and treatment of canine leishmaniosis caused by *Leishmania infantum* (syn. *L. chagasi*). In : *The Veterinary Journal*. Vol. 202, p. 425-435. DOI 10.1016/j.tvjl.2014.09.002.

O'CONNOR, T.P., HANSCOM, J.L., HEGARTY, B.C., GROAT, R.G. et BREITSCHWERDT, E.B., 2006. Comparison of an indirect immunofluorescence assay, western blot analysis, and a commercially available ELISA for detection of *Ehrlichia canis* antibodies in canine sera. In : *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 67, p. 206-210. DOI 10.2460/ajvr.67.2.206.

OIE - World Organisation for Animal Health. *Informations sur les maladies des animaux terrestres et aquatiques*. [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.oie.int/fr/sante-animale-dans-le-monde/maladies-animales/>.

PAPINI, R. et CARDINI, G., 2006. Evaluation of a rapid *Cryptosporidium*/*Giardia* immunochromatographic test for diagnosis of giardiasis in dogs. In : *Revue de Médecine Vétérinaire*. Vol. 10, p. 4.

PAPINI, R., CARRERAS, G., MARANGI, M., MANCIANTI, F. et GIANGASPERO, A., 2013. Use of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for rapid detection of *Giardia duodenalis* in dog stools in the environment: a Bayesian evaluation. In : *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. Vol. 25, p. 418-422. DOI 10.1177/1040638713485583.

PARMAR, C., PEDNEKAR, R., JAYRAW, A. et GATNE, M., 2013. Comparative diagnostic methods for canine ehrlichiosis. In : *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. Vol. 37, p. 282-290. DOI 10.3906/vet-1201-12.

PRODIVET PHARMACEUTICALS. *Produits, Kits de diagnostics* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.prodivet.com/fr-BE/Produits/Kits-de-diagnostics>.

PROVERBIO, D., SPADA, E., BAGGIANI, L., BAGNAGATTI DE GIORGI, G. et PEREGO, R., 2013. Comparison of a Clinic-Based ELISA Test Kit with the Immunofluorescence Antibody Test for Assaying *Leishmania infantum* Antibodies in Dogs. In : *BioMed Research International* [en ligne]. Vol. 2013. [Consulté le 29 octobre 2018]. DOI 10.1155/2013/249010. Disponible à l'adresse : <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/249010/cta/>.

PROVERBIO, D., SPADA, E., PEREGO, R., BAGGIANI, L., GIORGI, G.B., MIGLIAZZO, A. et VITALE, F., 2016. Comparison of a rapid immunochromatographic assay with an immunofluorescent antibody test for detection of *Leishmania infantum* antibodies in dogs. In : *Veterinary Clinical Pathology*. Vol. 45, p. 623-626. DOI 10.1111/vcp.12408.

QUINNELL, R.J., CARSON, C., REITHINGER, R., GARCEZ, L.M. et COURTENAY, O., 2013. Evaluation of rK39 Rapid Diagnostic Tests for Canine Visceral Leishmaniasis: Longitudinal Study and Meta-Analysis. In : *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Vol. 7, p. e1992. DOI 10.1371/journal.pntd.0001992.

RANJBAR-BAHADORI, S., ESLAMI, A. et BOKAIC, S., 2007. Evaluation of different methods for diagnosis of *Dirofilaria immitis*. In : *Pakistan Journal of Biological Sciences*. Vol. 10, p. 1938-1940. DOI 10.3923/pjbs.2007.1938.1940.

R-BIOPHARM. *Clinical Diagnostics, RIDA QUICK Cryptosporidium/Giardia Combi* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <https://clinical.r-biopharm.com/products/ridaquick-cryptosporidiumgiardia-combi-dipsticks/>.

REGINA-SILVA, S., FORTES-DIAS, C.L., MICHALSKY, E.M., FRANÇA-SILVA, J.C., QUARESMA, P.F., ROCHA LIMA, A.C.V.M., TEIXEIRA-NETO, R.G. et DIAS, E.S., 2014. Evaluation of parasitological examination, kDNA polymerase chain reaction and rK39-based immunochromatography for the diagnosis of visceral leishmaniasis in seropositive dogs from the screening-culling program in Brazil. In : *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Vol. 47, p. 462-468. DOI 10.1590/0037-8682-0064-2014.

RISHNIW, M., LIOTTA, J., BELLOSA, M., BOWMAN, D. et SIMPSON, K.W., 2010. Comparison of 4 *Giardia* Diagnostic Tests in Diagnosis of Naturally Acquired Canine Chronic Subclinical Giardiasis. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 24, p. 293-297. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0475.x.

RODRÍGUEZ-CORTÉS, A., OJEDA, A., TODOLÍ, F. et ALBEROLA, J., 2013. Performance of commercially available serological diagnostic tests to detect *Leishmania infantum* infection on experimentally infected dogs. In : *Veterinary Parasitology*. Vol. 191, p. 363-366. DOI 10.1016/j.vetpar.2012.09.009.

ROJAS, A., ROJAS, D., MONTENEGRO, V.M. et BANETH, G., 2015. Detection of *Dirofilaria immitis* and other arthropod-borne filarioids by an HRM real-time qPCR, blood-concentrating techniques and a serological assay in dogs from Costa Rica. In : *Parasites & Vectors*. Vol. 8, p. 170. DOI 10.1186/s13071-015-0783-8.

ROTH, L., BROWN, L., BRUM, S., NELSON, L.F.M., RECZECK, D. et VON SCHANTZ, D., 1993. Comparison of Three Diagnostic Tests for *Dirofilaria Immitis* in a Low-Incidence Area. In : *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. Vol. 5, p. 647-648. DOI 10.1177/104063879300500431.

SACKETT, D.L., ROSENBERG, W.M., GRAY, J.A., HAYNES, R.B. et RICHARDSON, W.S., 1996. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. In : *BMJ (Clinical research ed.)*. Vol. 312, p. 71-72. DOI 10.1136/bmj.312.7023.71.

SAINZ, A., ROURA, X., MIRÓ, G., ESTRADA-PEÑA, A., KOHN, B., HARRUS, S. et SOLANO-GALLEGO, L., 2015. Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. In : *Parasites & Vectors*. Vol. 8, p. 75. DOI 10.1186/s13071-015-0649-0.

SCHNYDER, M. et DEPLAZES, P., 2012. Cross-reactions of sera from dogs infected with *Angiostrongylus vasorum* in commercially available *Dirofilaria immitis* test kits. In : *Parasites & Vectors*. Vol. 5, p. 258. DOI 10.1186/1756-3305-5-258.

SCHNYDER, M., STEBLER, K., NAUCKE, T.J., LORENTZ, S. et DEPLAZES, P., 2014. Evaluation of a rapid device for serological in-clinic diagnosis of canine angiostrongylosis. In : *Parasites & Vectors*. Vol. 7, p. 72. DOI 10.1186/1756-3305-7-72.

SCORZA, V. et TANGTRONGSUP, S., 2010. Update on the Diagnosis and Management of *Cryptosporidium* spp Infections in Dogs and Cats. In : *Topics in Companion Animal Medicine*. Vol. 25, p. 163-169. DOI 10.1053/j.tcam.2010.07.007.

SEAMAN, R.L., KANIA, S.A., HEGARTY, B.C., LEGENDRE, A.M. et BREITSCHWERDT, E.B., 2004. Comparison of results for serologic testing and a polymerase chain reaction assay to determine the prevalence of stray dogs in eastern Tennessee seropositive to *Ehrlichia canis*. In : *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 65, p. 1200-1203. DOI 10.2460/ajvr.2004.65.1200.

SNOWDEN, K.F., 2012. Immunodiagnostic and molecular diagnostic tests in veterinary parasitology. In : ZAJAC, A.M., CONBOY, G.A. et AMERICAN ASSOCIATION OF VETERINARY PARASITOLOGISTS, *Veterinary clinical parasitology*. 8th edition. Ames : Wiley-Blackwell. p. 354.

SNYDER, P.S., LEVY, J.K., SALUTE, M.E., GORMAN, S.P., KUBILIS, P.S., SMAIL, P.W. et GEORGE, L.L., 2000. Performance of serologic tests used to detect heartworm infection in cats. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 216, p. 693-700. DOI 10.2460/javma.2000.216.693.

SOLANO-GALLEGO, L., MIRÓ, G., KOUTINAS, A., CARDOSO, L., PENNISI, M., FERRER, L., BOURDEAU, P., OLIVA, G. et BANETH, G., 2011. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. In : *Parasites & Vectors*. Vol. 4, p. 86. DOI 10.1186/1756-3305-4-86.

SOLANO-GALLEGO, L., VILLANUEVA-SAZ, S., CARBONELL, M., TROTTA, M., FURLANELLO, T. et NATALE, A., 2014. Serological diagnosis of canine leishmaniosis: comparison of three commercial ELISA tests (Leiscan®, ID Screen® and Leishmania 96®), a rapid test (Speed Leish K®) and an in-house IFAT. In : *Parasites & Vectors*. Vol. 7, p. 111. DOI 10.1186/1756-3305-7-111.

STARKEY, L.A., BOWLES, J.V., PAYTON, M.E. et BLAGBURN, B.L., 2017. Comparative evaluation of commercially available point-of-care heartworm antigen tests using well-characterized canine plasma samples. In : *Parasites & Vectors*. Vol. 10, p. 475. DOI 10.1186/s13071-017-2447-3.

STILLMAN, B.A., MONN, M., LIU, J., THATCHER, B., FOSTER, P., ANDREWS, B., LITTLE, S., EBERTS, M., BREITSCHWERDT, E.B., BEALL, M.J. et CHANDRASHEKAR, R., 2014. Performance of a commercially available in-clinic ELISA for detection of antibodies against *Anaplasma phagocytophilum*, *Anaplasma platys*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis*, and *Ehrlichia ewingii* and *Dirofilaria immitis* antigen in dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 245, p. 80-86. DOI 10.2460/javma.245.1.80.

TANGTRONGSUP, S. et SCORZA, V., 2010. Update on the diagnosis and management of *Giardia* spp infections in dogs and cats. In : *Topics in Companion Animal Medicine*. Vol. 25, p. 155-162. DOI 10.1053/j.tcam.2010.07.003.

TECHLAB, INC. *Giardia/Cryptosporidium Quick Check* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.techlab.com/diagnostics/parasitology-diagnostics/giardia-and-cryptosporidium/giardiacryptosporidium-quik-chek/>.

THERMO FISCHER SCIENTIFIC. *Shop All Biochemical & Immunological Assays for Microbiology* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.thermofisher.com/search/browse/category/fr/fr/602413?navId=10787>.

THOMAS, R.J., STEPHEN DUMLER, J. et CARLYON, J.A., 2009. Current management of human granulocytic anaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis and *Ehrlichia ewingii* ehrlichiosis. In : *Expert review of anti-infective therapy*. Vol. 7, p. 709-722. DOI 10.1586/eri.09.44.

UEHLINGER, F.D., NAQVI, S.A., GREENWOOD, S.J., MCCLURE, J.T., CONBOY, G., O'HANDLEY, R. et BARKEMA, H.W., 2017. Comparison of five diagnostic tests for *Giardia duodenalis* in fecal samples from young dogs. In : *Veterinary Parasitology*. Vol. 244, p. 91-96. DOI 10.1016/j.vetpar.2017.07.030.

VANDEWEERD, J.M. et SAEGERMAN, C., 2009. *Guide pratique de médecine factuelle, de la preuve scientifique à la décision clinique*. Rueil-Malmaison : Editions du Point Vétérinaire.

VENCO, L., MANZOCCHI, S., GENCHI, M. et KRAMER, L.H., 2017. Heat treatment and false-positive heartworm antigen testing in ex vivo parasites and dogs naturally infected by *Dirofilaria repens* and *Angiostrongylus vasorum*. In : *Parasites & Vectors*. Vol. 10, p. 476. DOI 10.1186/s13071-017-2444-6.

VETALL. *Diagnostics for Companion animals, Product* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.vetall.com/>.

VEZZANI, D., FONTANARROSA, M.F. et EIRAS, D.F., 2008. Are antigen test kits efficient for detecting heartworm-infected dogs at the southern distribution limit of the parasite in South America? Preliminary results. In : *Research in Veterinary Science*. Vol. 85, p. 113-115. DOI 10.1016/j.rvsc.2007.08.001.

VIRBAC BVT. *Solutions diagnostiques pour le vétérinaire praticien* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <https://bvt.virbac.com/home/diagnostic-solutions/pour-le-veterinaire-praticien.html>.

WHITING, P., RUTJES, A.W.S., REITSMA, J.B., BOSSUYT, P.M.M. et KLEIJNEN, J., 2003. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. In : *BMC Medical Research Methodology*. Vol. 3, p. 25. DOI 10.1186/1471-2288-3-25.

WHITING, P.F., RUTJES, A.W.S., WESTWOOD, M.E., MALLETT, S., DEEKS, J.J., REITSMA, J.B., LEEFLANG, M.M.G., STERNE, J.A.C. et BOSSUYT, P.M.M., 2011. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. In : *Annals of Internal Medicine*. Vol. 155, p. 529-536. DOI 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.

World Health Organization. *Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of visceral leishmaniasis in South Sudan*. [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : [http://www.who.int/leishmaniasis/burden/Guidelines\\_for\\_diagnosis\\_treatment\\_and\\_prevention\\_of\\_VL\\_in\\_South\\_Sudan.pdf](http://www.who.int/leishmaniasis/burden/Guidelines_for_diagnosis_treatment_and_prevention_of_VL_in_South_Sudan.pdf).

WONG, S.S.Y., TENG, J.L.L., POON, R.W.S., CHOI, G.K.Y., CHAN, K-H., YEUNG, M.L., HUI, J.J.Y. et YUEN, K-Y., 2011. Comparative Evaluation of a Point-of-Care Immunochromatographic Test SNAP 4Dx with Molecular Detection Tests for Vector-Borne Canine Pathogens in Hong Kong. In : *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. Vol. 11, p. 1269-1277. DOI 10.1089/vbz.2010.0265.

ZANETTE, M.F., LIMA, V.M.F., LAURENTI, M.D., ROSSI, C.N., VIDES, J.P., COSTA VIEIRA, R.F., BIONDO, A.W. et MARCONDES, M., 2014. Serological cross-reactivity of Trypanosoma cruzi, Ehrlichia canis, Toxoplasma gondii, Neospora caninum and Babesia canis to Leishmania infantum chagasi tests in dogs. In : *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Vol. 47, p. 105-107. DOI 10.1590/0037-8682-1723-2013.

ZOETIS. *Diagnostic Solutions* [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : [https://www.zoetis.fr/pathologies/microsites/witness/notre\\_gamme.aspx](https://www.zoetis.fr/pathologies/microsites/witness/notre_gamme.aspx).



**Annexe 1 :** Grille PRSIMA-DTA (McInnes *et al.*, 2018) utilisée pour rédiger cette revue systématique.



## PRISMA-DTA Checklist

Section/topic	#	PRISMA-DTA Checklist Item	Reported on page #
<b>TITLE / ABSTRACT</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review (+/- meta-analysis) of diagnostic test accuracy (DTA) studies.	1
Abstract	2	Abstract: See PRISMA-DTA for abstracts.	Annexe 2
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	17
Clinical role of index test	D1	State the scientific and clinical background, including the intended use and clinical role of the index test, and if applicable, the rationale for minimally acceptable test accuracy (or minimum difference in accuracy for comparative design).	17
Objectives	4	Provide an explicit statement of question(s) being addressed in terms of participants, index test(s), and target condition(s).	17
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	NC
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (participants, setting, index test(s), reference standard(s), target condition(s), and study design) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	32-33
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	32-33
Search	8	Present full search strategies for all electronic databases and other sources searched, including any limits used, such that they could be repeated.	32-33
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	32-33
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	34
Definitions for data extraction	11	Provide definitions used in data extraction and classifications of target condition(s), index test(s), reference standard(s) and other characteristics (e.g. study design, clinical setting).	34
Risk of bias and applicability	12	Describe methods used for assessing risk of bias in individual studies and concerns regarding the applicability to the review question.	35-41
Diagnostic accuracy measures	13	State the principal diagnostic accuracy measure(s) reported (e.g. sensitivity, specificity) and state the unit of assessment (e.g. per-patient, per-lesion).	34
Synthesis of results	14	Describe methods of handling data, combining results of studies and describing variability between studies. This could include, but is not limited to: a) handling of multiple definitions of target condition. b) handling of multiple thresholds of test positivity, c) handling multiple index test readers, d) handling of indeterminate test results, e) grouping and comparing tests, f) handling of different reference standards	42



## PRISMA-DTA Checklist

Section/topic	#	PRISMA-DTA Checklist Item	Reported on page #
Meta-analysis	D2	Report the statistical methods used for meta-analyses, if performed.	NC
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	NC
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Provide numbers of studies screened, assessed for eligibility, included in the review (and included in meta-analysis, if applicable) with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	43-45
Study characteristics	18	For each included study provide citations and present key characteristics including: a) participant characteristics (presentation, prior testing), b) clinical setting, c) study design, d) target condition definition, e) index test, f) reference standard, g) sample size, h) funding sources	58, 68-73, 79, 86-88, 97-100, 107, 108, 114, 115, 121-124
Risk of bias and applicability	19	Present evaluation of risk of bias and concerns regarding applicability for each study.	48-55
Results of individual studies	20	For each analysis in each study (e.g. unique combination of index test, reference standard, and positivity threshold) report 2x2 data (TP, FP, FN, TN) with estimates of diagnostic accuracy and confidence intervals, ideally with a forest or receiver operator characteristic (ROC) plot.	58, 70-73, 79, 87-88, 99-100, 108, 115, 123-124
Synthesis of results	21	Describe test accuracy, including variability; if meta-analysis was done, include results and confidence intervals.	56-125
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression; analysis of index test: failure rates, proportion of inconclusive results, adverse events).	NC
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence.	126-127
Limitations	25	Discuss limitations from included studies (e.g. risk of bias and concerns regarding applicability) and from the review process (e.g. incomplete retrieval of identified research).	126, 128-129
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence. Discuss implications for future research and clinical practice (e.g. the intended use and clinical role of the index test).	135
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	For the systematic review, describe the sources of funding and other support and the role of the funders.	NC

Adapted From: McInnes MDF, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, The PRISMA-DTA Group (2018). Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. JAMA. 2018 Jan 23;319(4):388-396. doi: 10.1001/jama.2017.19163.

For more information, visit: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

**Annexe 2 :** Grille PRISMA-DTA pour abstract (McInnes *et al.*, 2018), appliquée sur le résumé de la thèse présent en quatrième de couverture.

Légendes : ✓ = présent dans le résumé ; X = absent du résumé ; « En partie » = une partie des informations correspondantes est présente dans le résumé ; NC = non concerné.



## PRISMA-DTA for Abstracts Checklist

Section/topic	#	PRISMA-DTA for Abstracts Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE and PURPOSE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review (+/- meta-analysis) of diagnostic test accuracy (DTA) studies.	✓
Objectives	2	Indicate the research question, including components such as participants, index test, and target conditions.	✓
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	3	Include study characteristics used as criteria for eligibility.	✓
Information sources	4	List the key databases searched and the search dates.	En partie
Risk of bias & applicability	5	Indicate the methods of assessing risk of bias and applicability.	✓
Synthesis of results	A1	Indicate the methods for the data synthesis.	X
<b>RESULTS</b>			
Included studies	6	Indicate the number and type of included studies and the participants and relevant characteristics of the studies (including the reference standard).	En partie
Synthesis of results	7	Include the results for the analysis of diagnostic accuracy, preferably indicating the number of studies and participants. Describe test accuracy including variability; if meta-analysis was done, include summary results and confidence intervals.	X
<b>DISCUSSION</b>			
Strengths and limitations	9	Provide a brief summary of the strengths and limitations of the evidence	X
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and the important implications.	En partie
<b>OTHER</b>			
Funding	11	Indicate the primary source of funding for the review.	NC
Registration	12	Provide the registration number and the registry name	NC

Adapted From: McInnes MDF, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, The PRISMA-DTA Group (2018). Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. JAMA. 2018 Jan 23;319(4):388-396. doi: 10.1001/jama.2017.19163.

For more information, visit: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).



**DAUPHIN Clélia**

**SENSIBILITE ET SPECIFICITE DES TESTS IMMUNODIAGNOSTIQUES RAPIDES UTILISES DANS LE CAS DE PARASITOSE ET MALADIES VECTORISEES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES : REVUE SYSTEMATIQUE.**

**Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, 21 décembre 2018**

**RESUME :**

De nombreux tests rapides sont présents sur le marché pour diagnostiquer les maladies parasitaires et bactériennes vectorisées. Le but de cette revue systématique est de recenser tous les tests disponibles en France et de synthétiser les données de performances obtenues par des études de la littérature scientifique.

Les tests rapides recensés utilisent la technique ELISA ou l'immunochromatographie. Leurs performances sont principalement évaluées par le calcul des valeurs de sensibilité et de spécificité, en comparaison avec un standard de référence. La médecine factuelle et sa méthodologie rigoureuse permettent de faire une recherche et une sélection efficaces des études pertinentes. La qualité des études sélectionnées est évaluée grâce à la grille QUADAS 2 spécifique aux études portant sur l'évaluation d'une méthode diagnostique.

Les tests recensés devaient être rapides, simples d'utilisation et destinés au chien ou au chat, excepté pour certains tests ciblant des antigènes. Entre 1 et 19 tests sont disponibles selon les maladies. Deux recherches d'articles sur « Web of Science » ont permis de référencer 67 articles, toutes maladies confondues. Les critères de sélection concernaient l'espèce animale étudiée (chien ou chat), le parasite (*A. vasorum*, *C. parvum*, *D. immitis*, *G. duodenalis*, *L. infantum*, *N. caninum*) ou la bactérie impliquée (*A. phagocytophilum*, *B. burgdorferi*, *E. canis*), le but de l'étude (évaluation d'une méthode diagnostique) et l'utilisation d'au moins un test rapide.

Les résultats pour les différents kits recensés sont inégaux car ils ne sont pas tous représentés dans les études trouvées. Lorsque le test repose sur la détection d'anticorps, les performances sont très différentes d'une étude à l'autre selon le standard de référence employé (méthode diagnostique directe ou indirecte). Les différents standards utilisés rendent difficile l'évaluation des tests. La méthode bayésienne, utilisée ici dans 3 des études, estime la sensibilité et la spécificité d'un test sans méthode de référence, ce qui pourrait permettre de s'affranchir des problèmes liés aux gold standard.

**MOTS CLES :**

- Diagnostic immunologique
- Sensibilité
- Spécificité
- Parasitoses chez les animaux
- Carnivores domestiques

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Jean MENOTTI

1er Assesseur : Monsieur le Professeur Lionel ZENNER

2ème Assesseur : Monsieur le Professeur Gilles BOURDOISEAU

**DATE DE SOUTENANCE : 21 décembre 2018**