



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RAPPORT  
D'ÉVALUATION**

# Intérêt des techniques d'amplifications des acides nucléiques (TAAN) multiplex dans la prise en charge médicale des infections gastro-intestinales

Validé par le Collège le 14 novembre 2024

---

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Intérêt des techniques d'amplifications des acides nucléiques (TAAN) multiplex dans la prise en charge médicale des infections gastro-intestinales</b>
<b>Méthode de travail</b>	Évaluation selon la méthode rapide (analyse critique de la littérature synthétique identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, point de vue à titre collectif des organismes professionnels et associations de patients/d'usagers, recueil des remarques des institutions publiques de santé)
<b>Objectif(s)</b>	Évaluation de l'intérêt médical de ces actes en vue d'apprécier l'opportunité de leur prise en charge financière par l'Assurance maladie
<b>Cibles concernées</b>	Professionnels de santé, patients/usagers, industriels, institutionnels
<b>Demandeur</b>	Direction générale de l'offre de soins (DGOS)
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Yannick MARC (chef de projet, service évaluation des actes professionnels - SEAP) sous la direction de Denis-Jean DAVID (adjoint au chef de service) et de Cédric CARBONNEIL (chef du SEAP) et avec la contribution de Suzie DALOUR (assistante, SEAP)
<b>Recherche documentaire</b>	Recherche conduite par Philippe CANET (documentaliste) et Sylvie LASCOLS (assistante-documentaliste) sous la responsabilité de Frédérique PAGES (cheffe du service documentation-veille)
<b>Auteurs</b>	Yannick MARC, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Cédric CARBONNEIL, chef de service, SEAP
<b>Validation</b>	Version du 14 novembre 2024
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – novembre 2024 - N°ISBN : 978-2-11-172681-9

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
1.1. Historique de la demande	5
1.2. Description de la technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex	5
1.2.1. Définitions	5
1.2.2. Intérêts potentiels des TAAN multiplex	6
1.3. Éléments généraux sur les infections gastro-intestinales	6
1.3.1. Physiopathologie	7
1.3.2. Diagnostic	7
1.3.3. Thérapeutique	8
1.3.4. Épidémiologie	8
<b>2. Méthode d'évaluation</b>	<b>11</b>
2.1. Périmètre et objectifs d'évaluation (questions d'évaluation)	11
2.2. Méthode de travail	12
2.3. Recherche et sélection documentaire	12
2.3.1. Stratégie de recherche et critères de sélection	12
2.3.2. Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée	13
2.4. Recueil du point de vue des parties prenantes et institutions publiques de santé	13
2.4.1. Structures consultées	13
2.4.2. Modalités de consultation	14
<b>3. Résultat de l'analyse critique de la littérature synthétique</b>	<b>15</b>
3.1. Revues systématiques (RS) avec méta-analyse (MA)	15
3.1.1. La RS avec méta-analyse de Freeman <i>et al.</i> , 2017.	15
3.1.2. La RS avec méta-analyse de Chang <i>et al.</i> , 2021.	16
3.2. Performances diagnostiques	17
3.3. Rapports d'évaluation technologique (HTA)	18
3.3.1. Québec	18
3.3.2. Royaume-Uni	26
3.4. Recommandations de bonne pratique (RBP) professionnelles	29
3.4.1. Etats-Unis	29
3.4.2. Royaume-Uni	31
3.4.3. Canada	32
<b>4. Synthèse des données des publications retenues</b>	<b>33</b>
4.1. Analyse des RS et HTA	33
4.2. Analyse des RBP	33
4.3. Informations tirées des documents analysés	34
4.3.1. La composition du panel d'agents infectieux à rechercher	34

4.3.2. La place de la TAAN multiplex dans les IGI	35
4.3.1. Les indications cliniques et le panel d'agents infectieux à rechercher	35
<b>5. Conclusions de l'analyse critique de la littérature</b>	<b>38</b>
<b>6. Synthèse des points de vue des parties prenantes sollicitées</b>	<b>40</b>
<b>7. Synthèse des points de vue des experts cliniciens interrogés</b>	<b>45</b>
<b>8. Conclusions</b>	<b>46</b>
<b>Participants</b>	<b>50</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>51</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>52</b>

# 1. Contexte

## 1.1. Historique de la demande

Le présent rapport répond à une saisine de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), en date du 27 octobre 2021, demandant à la Haute Autorité de santé (HAS) de se prononcer sur l'intérêt de l'identification par technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) d'agent infectieux, de manière simultanée (tests dits multiplex) ou isolée (tests dits simplex) pour toutes les maladies infectieuses. L'objectif est donc d'évaluer l'utilité clinique de ces actes en soins courants pour des indications définies et ainsi d'apprécier l'opportunité d'une prise en charge par l'Assurance maladie. En fonction du résultat de l'évaluation de la HAS, l'acte pourra être inscrit ou non sur la LAP : Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et/ou Classification commune des actes médicaux (CCAM).

Au préalable, la HAS a mené une enquête de pratique afin de cartographier les pratiques médicales actuelles en soins courants concernant les TAAN multiplex et simplex en infectiologie, puis de recueillir des données pertinentes pour la hiérarchisation de leurs évaluations par la HAS.

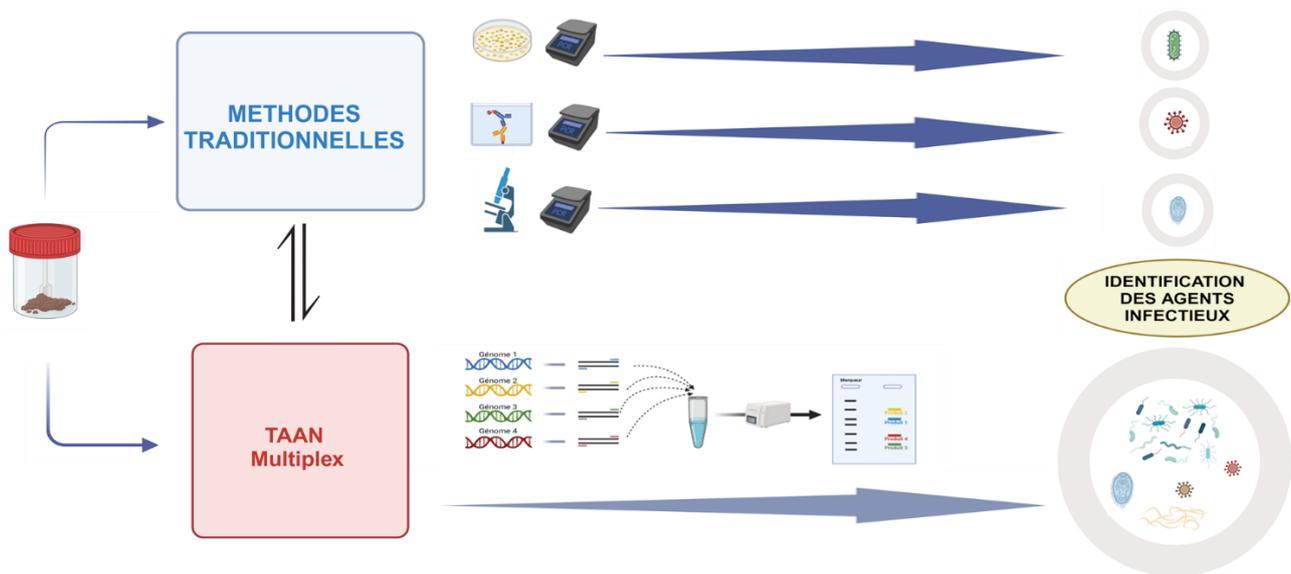
Cette enquête a mis en évidence l'importance des volumes des tests multiplex réalisés en France dans le cadre du diagnostic des infections gastro-intestinales (IGI) et a conduit à positionner les infections gastro-intestinales dans les évaluations prioritaires. Cette enquête de pratique a également permis de définir les principales situations cliniques relatives aux infections gastro-intestinales : diarrhée aiguë, diarrhée chez un patient immunodéprimé, diarrhée chez un patient immunocompétent, diarrhée sanglante, gastro-entérites aiguës, diarrhée de retour de voyage, recherche de parasites dans les selles, suspicion de protozooses digestives.

## 1.2. Description de la technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex

### 1.2.1. Définitions

L'identification d'agent infectieux par technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) habituellement de type PCR (*Polymerase Chain Reaction*) est de plus en plus réalisée en France dans le cadre du diagnostic en infectiologie (1). Cette technique de biologie moléculaire repose sur l'amplification génique d'une séquence génomique *in vitro* après extraction des acides nucléiques à partir de l'échantillon de selles prélevé chez le patient.

À la différence des TAAN « simplex », le test dit « multiplex » permet de détecter plusieurs agents pathogènes cibles (bactéries, virus, parasites, champignons) à partir du même prélèvement et dans la même réaction d'amplification : on parle alors de « diagnostic syndromique » (2).



### 1.2.2. Intérêts potentiels des TAAN multiplex

#### ➔ Performances diagnostiques

Les performances diagnostiques des méthodes moléculaires seraient supérieures aux méthodes conventionnelles, conférant une sensibilité et une spécificité de plus de 95 % pour la plupart des panels d'agents infectieux. Cependant, les TAAN multiplex présenteraient des performances diagnostiques de détection plus faibles pour certains agents pathogènes.

#### ➔ Utilité clinique

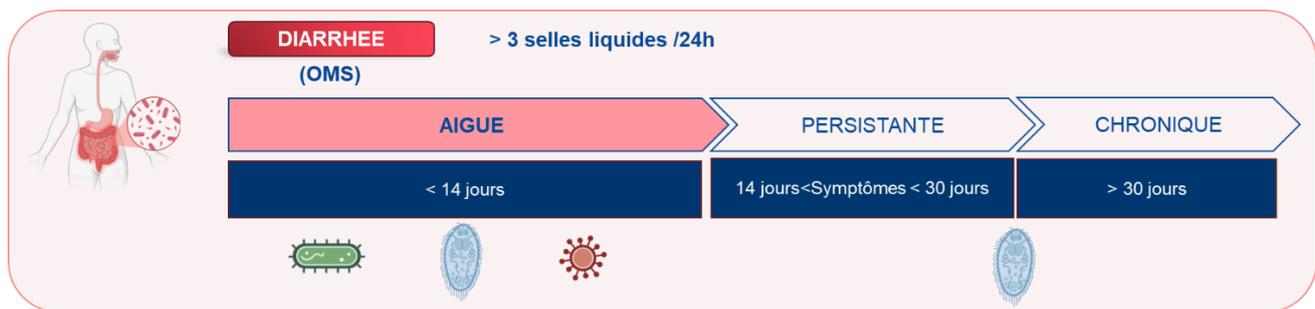
L'utilisation des techniques moléculaires syndromiques permettrait de réduire l'antibiothérapie et la durée d'hospitalisation en comparaison des techniques conventionnelles de microbiologie.

#### ➔ Rendu de résultats

L'approche syndromique moléculaire permettrait un rendu plus rapide des résultats en comparaison des méthodes traditionnelles.

### 1.3. Éléments généraux sur les infections gastro-intestinales

Les infections gastro-intestinales sont des infections du tractus gastro-intestinal caractérisées par la survenue de troubles digestifs dont la principale manifestation est la diarrhée. La diarrhée est définie par le passage d'au moins trois selles liquides par jour (ou des selles plus fréquentes que ce qui est habituel pour le sujet atteint) (3). On distingue la diarrhée aiguë évoluant en moins de 14 jours et dont la majorité des cas est d'étiologie infectieuse (virale ou bactérienne ou parasitaire) et les diarrhées persistantes ou chroniques, évoluant au-delà de 14 jours, dues à des causes non infectieuses (majoritaires) ou infectieuses (minoritaires) souvent d'origine parasitaire (après un retour de voyage en zone endémique ou chez des patients immunodéprimés). Une diarrhée aiguë est dite sévère en cas de diarrhée aqueuse profuse avec > 6 épisodes/24h et signes de déshydratation (muqueuses sèches, oligurie, tachycardie, hypotension orthostatique ou léthargie) (4).



### 1.3.1. Physiopathologie

La physiopathologie de la diarrhée dépend des facteurs de virulence de l'agent responsable et se répartit selon deux mécanismes distincts : sécrétoire et entéro-invasif. Associés à des agents infectieux spécifiques, ces deux mécanismes sont corrélés au syndrome cholériforme pour le premier, et au syndrome dysentérique ou gastro-entéritique pour le second (5).

Le syndrome cholériforme (diarrhée liquidienne habituellement sans fièvre) est retrouvé chez 90 % des patients et les principaux organismes responsables sont des virus dont les plus fréquents sont norovirus, rotavirus et adénovirus. *Vibrio cholerae*, l'agent du choléra, représente une cause rare mais importante de ce syndrome.

Le syndrome dysentérique est caractérisé par la présence de fièvre (sauf amébose colique), de douleurs abdominales et de selles glairo-sanglantes. Les principaux agents responsables sont des bactéries, comme *Shigella spp.*, *E. coli* entéro-hémorragique (EHEC) ou entéro-invasif (EIEC) et des parasites (amibes) (3, 5, 6).

Le syndrome gastro-entéritique (diarrhée aspécifique et vomissements parfois fébrile) peut être provoqué par des bactéries entéropathogènes de type *Campylobacter spp.*, *Salmonella enterica*, *Yersinia spp.*, et certains virus.

### 1.3.2. Diagnostic

Le diagnostic étiologique conventionnel des diarrhées aiguës est décrit dans les ouvrages de référence comme se fondant habituellement sur la réalisation d'examen des selles (coproculture, recherche de virus, parasitologie des selles ou recherche de *C. difficile*) ; ces examens étant orientés selon :

- le terrain du patient (âge, immunodéficience, antibiothérapie) ;
- le tableau clinique (caractère aigu ou chronique des diarrhées) ;
- la présence de signes de gravité (notamment fièvre > 40°C, présence de glaires et/ou de sang dans les selles, douleurs abdominales...) ;
- et la présence d'un contexte clinique particulier (toxi-infection alimentaire commune (TIAC), gastro-entérite nosocomiale, exposition identifiée à un agent pathogène...) (5, 7-9).

Dans ces ouvrages, la recherche étiologique est rarement décrite pour les diarrhées d'origine infectieuse (surtout présumée virale), hormis les formes sévères chez le nourrisson hospitalisé, chez l'immunodéprimé, les cas groupés et les infections nosocomiales (5, 9). À noter cependant que des publications mentionnent le recours aux nouvelles méthodes de détection moléculaire par TAAN multiplex en pratique courante lors du diagnostic étiologique d'une diarrhée aiguë, comme une alternative à la coproculture (6).

### 1.3.3. Thérapeutique

La grande majorité des diarrhées aiguës sont spontanément résolutive et ne nécessitent qu'un traitement symptomatique (7). Le traitement de la diarrhée aiguë repose sur la correction ou la prévention de la déshydratation par administration orale ou intraveineuse de solutions de réhydratation hydroélectrolytique (4, 5, 10). Selon le type de diarrhées, la prescription d'une antibiothérapie probabiliste est recommandée (syndrome cholériforme ou gastro-entéritique sévère, dysentérique fébrile, nourrissons < 3 mois ou immunodépression) en complément de la réhydratation et du traitement symptomatique, ou pas (syndrome cholériforme ou gastro-entéritique non sévère) (4, 5, 8), voire déconseillée.



**SYMPTOMATIQUE**  
Correction ou prévention de la déshydratation

**+/- Antibiothérapie probabiliste**



TRAITEMENT

### 1.3.4. Épidémiologie

#### Diarrhée aiguë et gastro-entérites aiguës (GEA) virales

En France, l'évolution épidémiologique des infections gastro-intestinales est surveillée dans le cadre des saisons hivernales par le réseau Sentinelles<sup>1</sup> en collaboration avec Santé publique France et le Centre national de référence des virus des gastro-entérites.

Le réseau Sentinelles est chargé du suivi des diarrhées aiguës vues en consultation de médecine générale. Pour la saison hivernale 2021/2022, le taux d'incidence a été faible (7 340 cas de diarrhée aiguë, correspondant à un taux d'incidence cumulé de 2 087 cas pour 100 000 habitants [IC à 95 % : 2 033 - 2 141], soit une incidence de 1 382 682 cas [1 347 035 - 1 418 329]). Aucune épidémie n'a été observée et le taux d'incidence maximal enregistré était de 126 cas pour 100 000 habitants (11).

Durant la saison hivernale 2022-2023, 6 611 cas de diarrhée aiguë ont été déclarés par les médecins Sentinelles, correspondant à un taux d'incidence cumulé de 2 002 cas pour 100 000 habitants [IC à 95 % : 1 947 - 2 057] vus en consultation de médecine générale, soit une incidence de 1 330 268 cas [1 293 770 - 1 366 766]. Ces taux d'incidence des cas de diarrhée aiguë vus en consultation de médecine générale sont restés faibles comparés aux saisons précédentes (12).

En complément de la surveillance du réseau Sentinelles, le suivi des consultations médicales pour les gastro-entérites aiguës (GEA) virales est suivi par Santé publique France (SpF). Une étude de SpF en population générale a estimé que plus de 21 millions d'épisodes de GEA virales survenaient chaque année en France métropolitaine (13). Les GEA hivernales sont principalement d'origine virale, avec une circulation dominante des norovirus et des rotavirus. Les norovirus sont responsables de GEA chez les personnes de tous âges, alors que les rotavirus touchent majoritairement les enfants de moins de cinq ans. En 2021, les norovirus sont présents dans la majorité (84 %) des épidémies de cas groupés de gastro-entérites et représentent la majorité (77 %) des virus isolés des selles analysées (14).

<sup>1</sup> Le réseau Sentinelles ([www.sentiweb.fr](http://www.sentiweb.fr)) est un réseau de recherche et de veille en soins de premier recours (médecine générale et pédiatrie) en France métropolitaine.

Chaque hiver, ces GEA virales sont à l'origine de 1,4 à 4,1 millions de consultations en médecine générale avec un pic début janvier correspondant à une incidence de consultations pour GEA estimée entre 200 et 600 consultations pour 100 000 personnes par semaine (15).

Tableau 1. Données épidémiologiques diarrhée aiguë et GEA virale en France.

Diarrhée aiguë	Taux d'incidence cumulé vus en consultation de médecine générale (saison 2021/2022)	2 087 cas pour 100 000 habitants [IC95 % : 2 033 - 2 141]
	Taux d'incidence cumulé vus en consultation de médecine générale (saison 2022/2023)	2 002 cas pour 100 000 habitants [IC95 % : 1 947 - 2 057]
GEA virale	Prévalence estimée en France par an	~ 21 millions
	Incidence GEA virale estimée de consultations par an	1,4 à 4,0 millions

### Gastro-entérites aiguës bactériennes à *Campylobacter* et *Salmonella*

Entre 2008 et 2013, le taux d'incidence communautaire annuel des infections en France a été estimé à 842 cas pour 100 000 [IC à 90 % : 525 - 1 690] pour *Campylobacter* et à 307 cas pour 100 000 [IC à 90 % : 173 - 611] pour *Salmonella*. Le nombre annuel d'hospitalisations est estimé à 5 182 pour *Campylobacter* et à 4 305 pour *Salmonella* (16). En France, les salmonelles, avec les infections à norovirus et *Campylobacter*, représentent la majorité des cas et des hospitalisations d'origine alimentaire. Les infections à *Salmonella* et *Listeria monocytogenes* représentent, quant à elles, la moitié des décès d'origine alimentaire (17).

Selon les données de SpF en 2021, l'infection à *Campylobacter* est l'une des causes les plus fréquentes de gastro-entérite bactérienne dans les pays développés. Une grande partie des infections à *Campylobacter* restent asymptomatiques. Pour les cas symptomatiques, les symptômes généralement observés sont ceux d'une gastro-entérite aiguë le plus souvent bénigne et spontanément guérie en moins d'une semaine. Les complications associées à une infection à *Campylobacter* sont rares, de même que les décès (< 0,1 %), et surviennent surtout chez les personnes fragiles (personnes âgées, patients immunodéprimés) (17).

Les données de surveillance montrent pour l'année 2021 :

- une prédominance de l'espèce *C. jejuni* ;
- un nombre de cas et une incidence plus élevée chez les enfants avec une incidence maximale chez les 0-9 ans (27 cas/100 000 habitants) ;
- une prédominance des infections chez les hommes 15 cas pour 100 000 habitants *versus* 11 cas pour 100 000 concernant les femmes (tendance moins marquée chez les personnes âgées de 20 à 39 ans) ;
- un pic saisonnier pendant la période estivale ;
- une consommation de produits de volaille en tant que premier aliment (incriminé ou suspecté) identifié comme source de contamination dans les épisodes de toxi-infections alimentaires collectives.

En 2022, le dispositif de surveillance des infections à *Salmonella*, basé sur la déclaration obligatoire des TIAC et les données du Centre national de référence permet de suivre l'évolution de cette infection. Le nombre de cas d'infections à *Salmonella* identifiés est stable et représente environ 10 000 cas par an (18). Les aliments les plus fréquemment à l'origine des épidémies sont les produits de charcuterie et fromages au lait cru. Il est à noter aussi la survenue d'épidémies de salmonellose chez des nourrissons en lien avec la consommation de lait en poudre contaminé.

Par ailleurs, la multirésistance aux antibiotiques des souches de *Salmonella* est en augmentation à l'échelon international cette dernière décennie.

### **Gastro-entérites aiguës parasitaires (cryptosporidiose, microsporidiose)**

Chaque année, au moins trois épidémies de cryptosporidiose sont investiguées en France et les données épidémiologiques révèlent *a posteriori* de fréquents clusters de petite envergure sans origine identifiée la plupart du temps. Les données de surveillance du CNR CMAP montrent par ailleurs que l'extension des recherches de microsporidiose par PCR dans la population générale s'accompagne d'un taux de positivité de 0,5 % à 1,3 % des EPS réalisés en laboratoire de ville pour cette classe d'agents infectieux. Ce taux peut atteindre 6 % dans les laboratoires hospitaliers chez les patients immunodéprimés. Bien que la guérison soit spontanée chez l'immunocompétent, les symptômes associés à ces infections (syndrome diarrhéique aigu) peuvent perdurer plusieurs semaines comme décrit lors des épidémies de Suède et du Danemark. Les données de la surveillance par le CNR montrent l'existence d'un pic de prévalence des microsporidioses digestives chez les patients de 0-4 ans. Enfin, 80 % des cas diagnostiqués de microsporidiose dans la population générale le sont sans qu'il n'y ait eu de voyage hors de France hexagonale. Les données sont similaires pour les cas de cryptosporidiose : en France, les populations les plus touchées par la cryptosporidiose sont les jeunes enfants (< 5 ans) et les jeunes adultes (20-34 ans). Par ailleurs, depuis la désignation du CNR, 73 % des cas ont été observés chez des sujets sans immunodépression connue (2 761/3 765 cas dont le statut immunitaire a été renseigné) et 79 % des cas de cryptosporidiose ont été diagnostiqués chez des patients sans notion de séjour récent hors de France hexagonale. Le taux de létalité n'est également pas négligeable puisqu'il atteint 8 % chez les sujets immunodéprimés (19).

## 2. Méthode d'évaluation

### 2.1. Périmètre et objectifs d'évaluation (questions d'évaluation)

L'objectif de cette évaluation est de déterminer l'intérêt actuel de l'utilisation de technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex pour l'identification d'agent infectieux dans le cadre des soins courants.

#### Question décisionnelle

Lors du diagnostic des IGI, quelle est l'utilité clinique de la TAAN dans la prise en charge du patient ?

Le périmètre d'évaluation consiste ainsi à définir les indications cliniques, les panels d'agents infectieux à rechercher et la place de cette technique dans la stratégie de prise en charge médicale (diagnostique et thérapeutique) au regard des techniques de références utilisées.

Les questions d'évaluation sont les suivantes :

- **Question d'évaluation 1** : Quelles sont les principales indications cliniques, les populations cibles à rechercher dans le cadre des IGI ?
- **Question d'évaluation 2** : Quelle est la place de la TAAN dans la prise en charge médicale du patient ?
- **Question d'évaluation 3** : Quels panels d'agents infectieux à rechercher et quelles performances diagnostiques justifieraient le recours préférentiel aux TAAN multiplex ?

Les questions d'évaluation ont été transposées dans un résumé tabulé au format PICOS afin de guider la sélection et l'analyse des documents publiés (cf. Tableau 2).

Tableau 2. PICOS<sup>2</sup> pour la question décisionnelle

<b>Population cible</b>	Patients adultes et enfants atteints d'infections gastro-intestinales
<b>Intervention à évaluer</b>	Technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex sur prélèvement de selles
<b>Comparateur</b>	Méthodes de références (culture bactérienne, microscopie, tests antigéniques, PCR simplex)
<b>Critères d'évaluation</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Utilité clinique, avec tout critère d'amélioration du devenir des patients ayant bénéficié du test et tout critère pertinent relatif au changement de la prise en charge entre la TAAN multiplex et les méthodes traditionnelles</li><li>– Performances diagnostiques TAAN/comparateur</li></ul>
<b>Schéma d'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Littérature synthétique : rapports d'évaluation technologique, revues systématiques avec ou sans méta-analyse</li><li>– Opinion d'experts : recommandations de bonne pratique professionnelles françaises, européennes et internationales.</li></ul>

<sup>2</sup> PICOS: *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design.*

## 2.2. Méthode de travail

L'évaluation de l'utilisation de TAAN multiplex pour l'identification d'agent infectieux entre dans le cadre de la méthode d'évaluation rapide<sup>3</sup> d'actes professionnels de la HAS et a consisté à :

- réaliser une analyse critique 1) de la littérature synthétique, notamment des revues systématiques (RS) avec ou sans méta-analyse (MA) ou des rapports d'évaluation technologique (ou HTA, pour *Health technology assessment*), et 2) des recommandations de bonne pratique (RBP) professionnelles françaises ou européennes, ou des principales sociétés savantes concernées par le sujet ; littérature identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites ;
- recueillir le point de vue à titre collectif des organismes professionnels (conseils nationaux professionnels et à défaut sociétés savantes), associations de patients/usagers et centres nationaux de référence concernés par le sujet et consultés en tant que partie prenante au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>4</sup>, sur une version provisoire du rapport contenant les éléments recueillis lors de l'analyse critique de la littérature synthétique et les conclusions provisoires établies ;
- recueillir le point de vue des institutions d'intérêt (l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) | Maladies infectieuses émergentes) ;
- réunir ces éléments dans un rapport d'évaluation présenté à la Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) pour examen, puis au Collège de la HAS pour validation.

## 2.3. Recherche et sélection documentaire

### 2.3.1. Stratégie de recherche et critères de sélection

La stratégie de recherche bibliographique est détaillée en Annexe 1. Les critères de sélection suivants ont été appliqués aux documents identifiés par la recherche documentaire :

- présence de critères selon la structuration PICOS (cf. Tableau 2) relatifs aux questions d'évaluation (voir chapitre 2.1) ;
- documents répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion du Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Critères de sélection documentaire.

<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Revues systématiques avec ou sans méta-analyse</li><li>- Rapports d'évaluation technologique</li><li>- RBP françaises ou européennes et internationales, et des principales sociétés savantes concernées par le sujet (ACG, IDSA, BMJBP, PHE&amp;NHS, BCMH)</li></ul>
<b>Critères d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Existence d'une RBP plus récente</li><li>- Publications non disponibles en français ou en anglais</li><li>- Publications antérieures à 2014</li></ul>

ACG : American college of gastroenterology ; IDSA : Infectious Diseases Society of America ; BMJBP : British Medical Journal Best Practice ; PHE& NHS : Public Health England & National Health Service ; BCMH : British Columbia Ministry of Health ; RBP : recommandation de bonne pratique.

<sup>3</sup> Haute Autorité de Santé. Procédure d'évaluation rapide d'actes professionnels : critères et modalités de mise en œuvre. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2832064/fr/procedure-d-evaluation-rapide-d-actes-professionnels-criteres-et-modalites-de-mise-en-oeuvre](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832064/fr/procedure-d-evaluation-rapide-d-actes-professionnels-criteres-et-modalites-de-mise-en-oeuvre).

<sup>4</sup> Décret n°2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027434015>.

Une première étape de sélection bibliographique a été réalisée sur titres et résumés. Une seconde étape de sélection a été menée sur lecture intégrale des publications conservées à l'issue de la première étape de sélection. L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma en Annexe 2 et les motifs de non-inclusion des documents examinés sur publication *in extenso* sont également présentés en Annexe 3.

### 2.3.2. Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

L'ensemble de la littérature sélectionnée a fait l'objet d'une critique méthodologique. La qualité de la littérature (revues systématiques (RS) avec et sans méta-analyse, HTA) a été évaluée avec l'outil AMSTAR 2 et les recommandations de bonne pratique ont été évaluées avec l'outil AGREE II (Annexe 4).

Tableau 4. Liste des types de documents et de la grille employée pour évaluer leur qualité méthodologique.

Types de documents	Grille
Revues systématiques avec ou sans méta-analyse (RS)	AMSTAR 2
Rapports d'évaluation technologique (HTA)	AMSTAR 2
Recommandations de bonne pratique	AGREE II

## 2.4. Recueil du point de vue des parties prenantes et institutions publiques de santé

### 2.4.1. Structures consultées

Le point de vue collectif des organismes professionnels et des associations de patients et usagers concernés par le sujet a été recueilli en tant que partie prenante.

Ont ainsi été sollicités, pour les professionnels de santé :

- CNP de biologie médicale
- CNP d'hépatogastroentérologie
- CNP de médecine d'urgence
- CNP microbiologie-hygiène hospitalière
- CNP de pédiatrie
- CNP de gériatrie
- CNP de maladies infectieuses et tropicales
  
- Société française de parasitologie
- Collège de la médecine générale
  
- CNR des cryptosporidioses, microsporidies et autres protozooses digestives
- CNR des virus des gastro-entérites
- CNR des *E. coli*, *Shigelles*, *Salmonelles*

Pour les associations de patients et d'usagers, a été sollicitée :

- France Assos Santé

Pour les institutions, a été sollicitée :

- ANRS | Maladies infectieuses émergentes

### 2.4.2. Modalités de consultation

Ces structures ont été sollicitées en tant que partie prenante au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>5</sup>, soit comme professionnel de santé, soit comme patient ou usager en tant que groupe concerné par les IGI. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>6</sup>.

En pratique, une première version du rapport d'évaluation de la HAS contenant une présentation du contexte, l'analyse bibliographique et les conclusions provisoires a été adressée aux présidents des organismes professionnels et associations de patients/usagers. Ceux-ci ont été sollicités afin que les structures qu'ils président, expriment leurs points de vue argumentés sous forme de retour d'un formulaire. Le formulaire précisait s'ils validaient le rapport de la HAS ou non, et les invitait à étayer leur point de vue d'arguments référencés.

En ce qui concerne les institutions publiques, il leur a été envoyé le rapport provisoire accompagné d'un courrier leur demandant de transmettre leurs remarques éventuelles.

Cette sollicitation a été envoyée le 15 mai 2024. Les organismes professionnels et associations de patients/usagers ont répondu entre le 24 mai 2024 et le 18 juin 2024.

Sur les 13 structures consultées, 10 ont répondu :

- sept ont répondu en remplissant le questionnaire envoyé par la HAS : une réponse commune pour la Société française de parasitologie (SFP) et le CNR des cryptosporidies, microsporidies et autres protozooses digestives (CNR-CMAP), le CNP de pédiatrie (CNPP), le CNP de maladies infectieuses et tropicales (CNP-MIT), le CNP microbiologie-hygiène hospitalière (CNP-MH), le Collège de la médecine générale (CMG), le CNP de biologie médicale (CNP-BM) et le CNR des virus des gastro-entérites (CNR-VGE) ;
- trois ont répondu sous la forme d'un courrier : le CNP de gériatrie (CNPG), le CNR des *E. coli*, *Shigelles*, *Salmonelles* (CNR-ECSS) et l'ANRS-MIE ;
- trois des structures sollicitées n'ont pas répondu : le CNP d'hépatogastroentérologie (CNP-HGE), le CNP de médecine d'urgence (CNP-MU) et France Assos Santé.

Les points de vue ainsi recueillis figurent *in extenso* en Annexe 8 et une synthèse, réalisée par la HAS, est présentée dans le chapitre 6 de ce rapport.

<sup>5</sup> Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027434015>

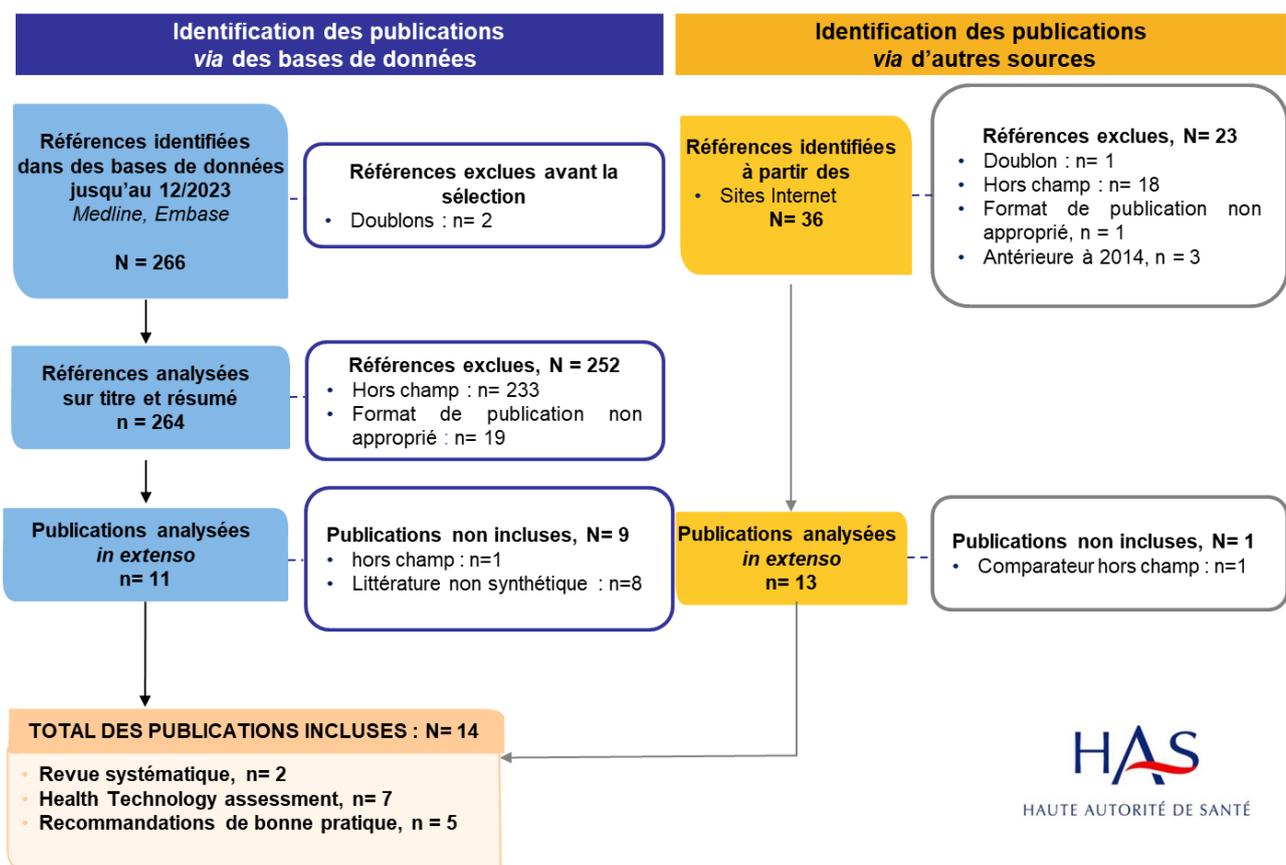
<sup>6</sup> Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

# 3. Résultat de l'analyse critique de la littérature synthétique

Quatorze publications ont été retenues dans le cadre de cette évaluation :

- deux revues systématiques avec méta-analyse ;
- sept rapports d'évaluation technologique (HTA) : six québécois, un britannique ;
- cinq recommandations de bonne pratique (RBP) : nord-américaines, britanniques et canadiennes.

Le processus de sélection bibliographique est présenté en Annexe 2.



## 3.1. Revues systématiques (RS) avec méta-analyse (MA)

### 3.1.1. La RS avec méta-analyse de Freeman *et al.*, 2017.

La revue systématique avec méta-analyse de Freeman *et al.* (20) a servi de support à l'élaboration du rapport d'évaluation technologique (HTA) du NICE en 2017. Son analyse figure dans la section 3.3.2.

### 3.1.2. La RS avec méta-analyse de Chang *et al.*, 2021.

#### Périmètre

La revue systématique avec méta-analyse de Chang *et al.*, publiée en 2021, porte sur la comparaison des performances diagnostiques de deux tests PCR multiplex (le test BioFire Film array et le test Luminex xTAG) dans la détection des agents infectieux dans les cas de gastro-entérites (21).

#### Méthodologie

La recherche documentaire a été réalisée de janvier 2016 à décembre 2019 dans les bases de données *PubMed*, *Embase*, *Ovid Medline*, *Web of Science*, et complétée par une recherche bibliographique manuelle d'articles originaux et de revues. Onze études contenant 7 085 échantillons ont été incluses dans cette analyse. La qualité des études sélectionnées, ainsi que le risque de biais ont été évalués par deux lecteurs indépendants à l'aide de l'outil QUADAS-2. Cette RS a été réalisée selon les standards internationaux en termes de recherche bibliographique, d'interprétation des données retenues, et de présentation des résultats (PRISMA).

#### Analyse de la qualité méthodologique

L'analyse détaillée de leur qualité méthodologique a été effectuée selon la grille AMSTAR 2 consultable en Annexe 4. Selon les critères analysés dans cette grille, cette RS remplit l'ensemble des critères de cotation (critères d'inclusions, stratégie de recherche documentaire, sélection, extraction des données, analyse des risques de biais).

#### Principaux résultats

Les résultats de performances diagnostiques obtenus pour les deux tests PCR multiplex sont présentés agent pathogène par agent pathogène (Annexe 5).

##### → Sensibilité (Se)

Le test BioFire Film array possède une sensibilité globale comprise entre  $0,90 < Se < 0,97$  pour l'ensemble des pathogènes. Cette sensibilité globale est supérieure au test Luminex xTAG qui présente une sensibilité globale comprise entre  $0,81 < Se < 0,95$  pour la plupart des pathogènes détectés. Toutefois, aucune analyse statistique n'a été réalisée sur la sensibilité globale entre les deux tests PCR multiplex.

Comparativement au test Luminex xTAG, le test BioFire Film array présente la plus faible sensibilité de  $0,90 [0,69-0,97]$  pour l'adénovirus 40/41 et la plus forte sensibilité de  $0,97 [0,90-0,99]$  pour *C. Difficile*, de  $0,96 [0,85-0,99]$  pour STEC stx1/stx2,  $0,96 [0,85-0,99]$ , pour astrovirus et de  $0,96 [0,83-0,99]$  pour sapovirus.

Le test BioFire Film array et le test Luminex xTAG présentent des sensibilités du même ordre pour le rotavirus A ( $0,93 [0,75-0,98]$  et  $0,93 [0,90-0,96]$  respectivement), avec toutefois une borne plus basse et un intervalle de confiance (IC) plus large pour le test BioFire Film array ( $0,23$  contre  $0,06$  respectivement).

À noter, le test luminex xTAG présente une sensibilité faible pour *Entamoeba histolytica* et adénovirus 40/41 ( $0,70 [0,42-0,88]$  et  $0,70 [0,33-0,92]$ ). La sensibilité de  $0,48 [0,31-0,65]$  pour *Y. enterocolitica* est clairement insuffisante.

##### → Spécificité (Spe)

Les tests BioFire Film array et luminex xTAG présentent une forte spécificité globale comprise entre  $0,97$  et  $1,00$  pour l'ensemble des pathogènes. Comparativement au test Luminex xTAG, le test BioFire Film array possède la spécificité la plus faible mais tout de même très élevée ( $0,97 [0,96-0,98]$ ) pour *C. difficile*. A l'inverse, le test Luminex xTAG présente la plus faible spécificité pour *Salmonella* ( $0,97$

[0,92-0,99]). Aucune analyse statistique n'a été réalisée sur la spécificité globale entre les deux tests PCR multiplex.

### → Aire sous courbe (AUC) ROC

Pour la détection globale de l'ensemble des pathogènes, les valeurs d'AUC ROC rapportées sont comprises entre  $0,96 < AUC < 1,00$  pour les deux tests PCR multiplex évalués. L'AUC ROC du test BioFire Film array est statistiquement supérieure à l'AUC ROC du test luminex xTAG (0,99 contre 0,98 ;  $p = 0,03$ ). Il est à noter une AUC ROC plus faible obtenue avec le test luminex xTAG pour *Yersinia enterocolitica* (0,91 [0,81-1,00]).

### → Rapport de vraisemblance

Les rapports de vraisemblance positifs (RVP) sont nettement supérieurs à 10 ( $RVP > 30$ ) pour les deux PCR multiplex évaluées dans la détection de chaque pathogène, traduisant un gain diagnostic important et une utilité globale avérée lors d'un diagnostic de confirmation.

Les rapports de vraisemblance négatifs (RVN) du test BioFire Film array sont tous inférieurs à 0,1 montrant un gain diagnostic important pour l'ensemble des agents pathogènes recherchés lors d'un diagnostic d'exclusion. Les RVN pour le test luminex xTAG sont compris entre 0,06 et 0,53 mettant en évidence un gain diagnostic plus hétérogène selon l'agent infectieux recherché.

Cette RS avec méta-analyse est la seule publication évaluant comparativement les performances diagnostiques de deux tests PCR multiplex dans la détection de chaque agent pathogène.

L'analyse réalisée est de bonne qualité méthodologique et les résultats obtenus sont fiables. Les données brutes indiquent que les deux PCR multiplex évaluées sont des techniques de précisions présentant globalement une forte sensibilité et une forte spécificité pour la plupart des pathogènes.

À noter que les valeurs de sensibilité peuvent diminuer fortement pour certains agents pathogènes, jusqu'à atteindre des valeurs faibles voire insuffisantes (inférieures à 50 %).

## 3.2. Performances diagnostiques

En termes de littérature synthétique, nous n'avons pas pu identifier d'autre littérature synthétique portant spécifiquement sur les performances diagnostiques des TAAN multiplex. La plupart des études non synthétiques sont de plus faibles niveaux de preuve, sans modifier les conclusions suivantes :

- la revue systématique avec méta-analyse de **Chang et al.** (21), publiée en 2021, est la première et la seule revue systématique disponible comparant les performances diagnostiques de deux des PCR multiplex entre elles et par rapport aux méthodes conventionnelles dans la détection de chaque agent pathogène ;
- les standards de référence sont i) la culture ou la PCR simplex pour la détection des bactéries, ii) les techniques immuno-enzymatiques ou PCR simplex pour les virus, et iii) la microscopie ou les techniques immuno-enzymatiques pour la détection des parasites ;
- ces deux PCR multiplex sont capables de cibler simultanément des agents pathogènes d'origine bactérienne, virale et parasitaire ;

- la comparaison de ces techniques a permis de mettre en évidence une très bonne sensibilité globale pour la première (> 90) et une sensibilité plus hétérogène pour la seconde comprise entre 0,81 et 0,95 ;
- les deux techniques présentent une sensibilité équivalente pour le rotavirus A (0,93 [0,75-0,98] et 0,93 [0,90-0,96] respectivement) ;
- l’une des techniques a montré une sensibilité exceptionnellement faible pour trois agents pathogènes : *Y. enterocolitica* 0,48 [0,31-0,65] ; adénovirus : 40/41 0,70 [0,42-0,88] et *Entamoeba histolytica* : 0,70 [0,33-0,92] ;
- les deux tests présentent globalement une forte spécificité comprise entre 98 et 100 pour la plupart des agents pathogènes. À l’exception de *Salmonella* pour le luminex xTAG avec une spécificité de 0,97 [0,92-0,99] et de *C. Difficile* pour le BioFire Film array avec une spécificité de 0,97 [0,96-0,98].

Bien que les PCR multiplex présentent de très bonnes performances diagnostiques par rapport aux méthodes de référence, leur utilisation nécessite quelques précautions :

- par rapport aux fournisseurs : la sensibilité et la spécificité sont très différentes d’un fournisseur à l’autre ;
- par rapport aux données du fournisseur : la sensibilité globale étant > 90 dans cette étude contre une valeur de sensibilité globale de 98,5 % donnée par le fournisseur ;
- par rapport aux variations de performances diagnostiques selon l’agent pathogène recherché.

### 3.3. Rapports d’évaluation technologique (HTA)

#### 3.3.1. Québec

L’agence québécoise de l’Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a émis six rapports entre 2014 et 2021 sur la détection moléculaire des entéropathogènes par PCR multiplex.

**En 2014, « Recherche de protozoaires intestinaux par PCR multiplex en temps réel » (22)**

#### **Périmètre**

**Le rapport de l’Institut québécois d’évaluation technologique (INESSS)**, publié en 2014, porte sur l’évaluation de la trousse commerciale RIDA®GENE *parasitic tool panel* dans la détection moléculaire de parasites intestinaux. L’INESSS a évalué les performances diagnostiques de cette PCR multiplex en vue de son éventuelle inscription au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale.

#### **Méthodologie**

La recommandation est basée sur les mesures de validité clinique et de validité analytique de la trousse commerciale RIDA®GENE. Ces données obtenues au Centre universitaire de santé MacGill (CUSM) ont été comparées aux données d’autres études de validation de PCR multiplex parasitaire disponibles dans la littérature.

## Analyse de la qualité méthodologique

L'analyse détaillée de leur qualité méthodologique a été effectuée selon la grille AMSTAR 2 consultable en Annexe 4. L'analyse montre que les méthodes de recherche et de sélection documentaire n'ont pas été décrites. L'analyse de risque de biais n'a pas été réalisée.

### Principaux résultats

L'INESSS a évalué la validité analytique et les performances diagnostiques de la PCR multiplex pour la détection de ces quatre parasites. L'utilisation de la PCR multiplex dans la recherche parasitaire a été préconisée sur les résultats obtenus localement au CUSM en utilisant la microscopie comme standard de référence. Et sur les données de la littérature avec la microscopie ou les PCR spécifiques à chacun des parasites comme standards de référence.

#### → Validité analytique

La PCR multiplex présente une sensibilité analytique  $\geq 94$  % et une spécificité analytique  $\geq 97$  % pour les quatre parasites.

Protozoaire	Sensibilité analytique (%) [IC]	Spécificité analytique % [IC]
<i>Cryptosporidium spp.</i>	100,0 [83,2-100,0]	100,0 [95,1-100,0]
<i>Dientamoeba fragilis</i>	94,4 [83,2-100,0]	98,3 [90,6-100,0]
<i>Entamoeba histolytica</i>	100,0 [71,5-100,0]	97,6 [91,5-99,7]
<i>Giardia lamblia</i>	96,2 [80,4-99,9]	98,5 [91,7-100,0]

#### → Seuil de détection et spécificité analytique

La PCR multiplex présente un seuil de détection pour *Cryptosporidium spp.* de 80 oocystes par gramme de selles et une absence de réactivité croisée avec 29 autres pathogènes.

#### → Performances diagnostiques cliniques

Pour la détection de l'ensemble des parasites chez 15 338 patients, la PCR multiplex présente : une sensibilité de 91 %, une spécificité de 100 %, une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive négative de 98,9 %. Les intervalles de confiance n'ont pas été précisés.

### Conclusions et recommandations

À l'issue de cette évaluation, l'INESSS a recommandé la détection de parasites par PCR multiplex en cas de :

- suspicion de diarrhée d'origine parasitaire.

Dans ces situations cliniques, l'INESSS a recommandé l'utilisation de la PCR multiplex pour la détection de quatre parasites :

- *Cryptosporidium spp.* ;
- *Dientamoeba fragilis* ;
- *Entamoeba histolytica* ;
- *Giardia lamblia*.

À l'issue de cette évaluation, l'INESSS a recommandé l'inscription de la PCR multiplex en temps réel dans la recherche de protozoaires intestinaux au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale.

## En 2018 et en 2020, « Détection moléculaire des entéropathogènes bactériens par PCR multiplexe » (23, 24)

### Périmètre

Les rapports de l'Institut québécois d'évaluation technologique (INESSS), publiés en 2018 et en 2020, portent sur l'évaluation d'une PCR multiplex « maison » permettant de détecter les entéropathogènes bactériens dans les cas de gastro-entérites. Dans son premier rapport, l'INESSS a évalué l'utilité clinique et l'impact budgétaire de la PCR multiplexe en vue de son éventuelle introduction au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale.

### Méthodologie

L'INESSS a procédé à une revue de la littérature sans précision sur son exhaustivité. Les méthodes de recherche et de sélection documentaire n'ont pas été renseignées. L'évaluation a également reposé sur des recommandations de l'Association of Public Health Laboratories (APHL), du Public Health England (PHE) et de l'American College of Gastroenterology (ACG). Dans le second rapport, l'INESSS a évalué les données complémentaires de validation et l'étude prospective du centre demandeur portant sur la détection des agents bactériens par PCR multiplex.

### Analyse de la qualité méthodologique

La qualité méthodologique du rapport d'évaluation de l'INESSS a été évaluée selon la grille AMSTAR 2 (Annexe 4). Les PICOTS retenus pour l'analyse ne sont pas clairement définis dans la partie méthodologie, et il est nécessaire de les extraire de la partie résultats. Le rapport ne décrit pas si la stratégie de recherche documentaire a été exhaustive. La méthodologie de sélection documentaire n'a pas été décrite. Aucune analyse de risque de biais ne figure dans ce rapport.

### Principaux résultats

Le rapport de l'INESSS porte sur la valeur analytique et sur les performances diagnostiques de la PCR multiplex dans la détection d'agents bactériens en cas de diarrhée. Les études intégrées dans le rapport d'évaluation de l'INESSS ont permis de caractériser la PCR multiplex en termes de :

#### → Validité analytique

- Une spécificité analytique de 100 % (absence de signaux faux-positifs ou de réaction croisée).
- L'absence de différence significative entre la sensibilité analytique des PCR individuelles et multiplexes selon le nombre de cycles d'amplification nécessaire à la détection de la bactérie ciblée (de l'anglais *threshold cycle* ou CT)<sup>7</sup>.
- Dans une étude portant sur l'identification des trois agents pathogènes (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) : une sensibilité analytique de 97,5 % pour *Campylobacter* et de 100 % pour *Salmonella* et *Shigella*. Une spécificité de 97,1 % a été obtenue, attribuable à une réaction croisée causant un faux-positif pour *Shigella*<sup>8</sup>.

#### → Performances diagnostiques cliniques

- Dans l'identification des bactéries : en regard du standard de référence (culture conventionnelle), la PCR multiplex a permis une augmentation significative de la sensibilité clinique de plus de 20 % (78,3 à 100 %,  $p < 0,0001$ )<sup>9</sup>.
- La spécificité clinique de la PCR multiplex est équivalente à la culture conventionnelle (99,4 % et 99,9 % respectivement).

<sup>7</sup> Cf. Étude de Wiemer *et al.* 2011 (25).

<sup>8</sup> Cf. Étude de Barletta *et al.*, 2013 (26).

<sup>9</sup> Cf. Étude de van Lint *et al.*, 2015 (27).

Méthode de détection	Sensibilité clinique % (IC à 95 %)	Spécificité clinique % (IC à 95 %)
PCR multiplex	100,0 [97,7-100,0]	99,4 [98,9-99,7]
Culture conventionnelle	78,3 [71,1-84,4]	99,9 [99,6-100,0]

### → Délais d'organisation et d'impact organisationnel

- La PCR multiplex permet un résultat rapide de 3 heures contre 48 à 72 heures pour la culture<sup>10,11</sup>.

### Conclusions et recommandations

Selon les résultats obtenus, l'INESSS a conclu à la sensibilité, la spécificité et à la robustesse de la PCR multiplex comparée à la culture conventionnelle. L'INESSS a reconnu l'utilité clinique de la PCR multiplex dans la détection des entéropathogènes bactériens. L'utilité clinique ayant été définie préalablement selon les critères suivants :

- optimisation du processus diagnostique (temps de réalisation par rapport à la culture, temps de réponse, amélioration de la sensibilité clinique) ;
- identification d'une cause infectieuse chez certains patients tout en évitant des examens plus invasifs ;
- diminution du temps de réponse pour ainsi permettre une meilleure prise en charge des patients avec pathologies gastro-intestinales entériques ;
- réduire le nombre ou la durée des traitements antibiotiques en absence d'entéropathogènes bactériens.

**NB** : les deux derniers critères ne sont pas documentés dans le rapport de l'INESSS.

L'INESSS a recommandé la détection d'agents bactériens par PCR multiplex dans les situations cliniques suivantes :

- diarrhées sanglantes ;
- diarrhées chroniques.

Dans ces situations cliniques, l'INESSS a recommandé l'utilisation de la PCR multiplex pour la détection de sept agents bactériens :

- *Salmonella spp.* ;
- *Shigella spp.* ;
- bactéries productrices de Shigatoxines ;
- *Yersinia enterocolitica* ;
- *Campylobacter* ;
- *Vibrio spp.* ;
- *Aeromonas spp.*

À l'issue de cette évaluation, l'INESSS a recommandé l'introduction de la PCR multiplex dans la recherche d'entéropathogènes bactériens au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale.

<sup>10</sup> Cf. Étude de Wiemer *et al.*, 2011 (25).

<sup>11</sup> Cf. Étude de Humphries *et al.*, 2015 (28).

## En 2018 et en 2020, « Détection moléculaire des entéropathogènes viraux par PCR multiplexe » (30, 31)

### Périmètre

Les rapports de l'Institut québécois d'évaluation technologique (INESSS), publiés en 2018 et en 2020, portent sur l'évaluation d'une PCR multiplex « maison » permettant de détecter les entéropathogènes viraux dans les cas de gastro-entérites. Dans son premier rapport, l'INESSS a évalué l'utilité clinique et l'impact budgétaire de la PCR multiplex en vue de son éventuelle inscription au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale.

### Méthodologie

L'INESSS a procédé à une revue de la littérature sans précision sur son exhaustivité. Les méthodes de recherche et de sélection documentaire n'ont pas été renseignées. L'évaluation a également reposé sur des recommandations de l'Association of Public Health Laboratories (APHL), du Public Health England (PHE), de l'American College of Gastroenterology (ACG) et du West Scotland Specialist Virology Center (WoSSVC). Dans le second rapport, l'INESSS a évalué les données complémentaires de validation fournies par le demandeur. L'INESSS a ensuite évalué l'étude comparative de la PCR multiplex « maison » à deux autres méthodes utilisant les TAAN pour la détection de virus entériques.

### Analyse de la qualité méthodologique

L'analyse détaillée de leur qualité méthodologique a été effectuée selon la grille AMSTAR 2 consultable en Annexe 4. Les PICOTS retenus pour l'analyse ne sont pas clairement définis dans la partie méthodologie, et il est nécessaire de les extraire de la partie résultats. Le rapport ne décrit pas si la stratégie de recherche documentaire a été exhaustive. La méthodologie de sélection documentaire n'a pas été décrite. Aucune analyse de risque de biais ne figure dans ce rapport.

### Principaux résultats

#### → Validité analytique

- La revue de la littérature sur la détection d'entéropathogènes viraux par PCR multiplexe a montré que comparé aux analyses de PCR individuelles, le multiplexage des tests n'a que peu ou pas d'effet sur les performances analytiques (concordance des résultats entre 98 % et 100 %) par rapport aux PCR individuelles, la sensibilité analytique de la PCR multiplexe varie de 75 à 100 % et la spécificité analytique de 99 à 100 % selon le virus ciblé.
- L'étude de la spécificité analytique de la PCR multiplexe a montré l'absence de réactivité croisée sur un panel de 25 agents pathogènes. Les limites de détection (LOD) de chacune des cibles de la PCR multiplexe sont comparables à celles des PCR individuelles. Une plus grande sensibilité analytique a même été obtenue pour l'adénovirus et l'astrovirus avec la PCR multiplexe comparé à la PCR individuelle (LOD adénovirus :  $10^{-4}$  et  $10^{-3}$ , LOD astrovirus :  $10^{-5}$  et  $10^{-3}$  respectivement)<sup>12</sup>.
- Le taux de corrélation entre les deux approches varie de 97,8 % à 100 %, avec un coefficient de corrélation (kappa) de 0,85 à 1,0. Les intervalles de confiance n'ont pas été précisés<sup>13</sup>.

#### → Performances diagnostiques

- L'étude de la spécificité analytique de la PCR multiplex est plus simple à mettre en œuvre, plus fiable et procure un taux de positivité significativement plus élevé que les techniques microbiologiques conventionnelles telles que la détection d'antigènes (45 % contre 14 %) à

<sup>12</sup> Cf. Étude de Bennett *et al.*, 2017 (32).

<sup>13</sup> Cf. Étude de Jiang *et al.*, 2014 (33).

cause du gain de sensibilité clinique et du nombre de cibles plus élevé. Aucun test statistique n'a été détaillé dans le rapport de l'INESSS<sup>14</sup>.

- La comparaison des performances diagnostiques entre la PCR multiplex et la PCR individuelle a été menée sur 812 échantillons cliniques de selles. Par rapport aux PCR individuelles, la sensibilité de la PCR multiplexe variait de 75 à 100 % et la spécificité de 99 à 100 % selon le virus ciblé. Le taux de corrélation entre les deux approches variait de 97,8 % à 100 %, avec un coefficient de corrélation (kappa) de 0,85 à 1,0.

### **Conclusions et recommandations**

L'INESSS a conclu à l'utilité clinique de la PCR multiplex dans la détection des entéropathogènes viraux dans les deux situations cliniques particulières : personnes greffées et début d'épidémie. L'utilité clinique étant définie préalablement selon les critères suivants :

- optimisation du processus diagnostique (temps de réalisation par rapport à la culture, temps de réponse, amélioration de la sensibilité clinique) ;
- identification d'une cause infectieuse chez certains patients tout en évitant des examens plus invasifs ;
- diminution du temps de réponse pour ainsi permettre une meilleure prise en charge des patients avec pathologies gastro-intestinales entériques ;
- réduire le nombre ou la durée des traitements antibiotiques en absence d'entéropathogènes bactériens.

**NB** : les deux derniers critères ne sont pas documentés dans le rapport de l'INESSS.

L'INESSS a recommandé la détection de virus par PCR multiplex dans les situations cliniques suivantes :

- personnes greffées ;
- en contexte d'éclosion<sup>15</sup> ;

Dans ces situations cliniques, l'INESSS a recommandé l'utilisation de la PCR multiplexe pour la détection de cinq agents viraux :

- adénovirus 40/41 et totaux ;
- rotavirus ;
- norovirus ;
- sapovirus ;
- astrovirus.

À l'issue de cette évaluation, l'INESSS a recommandé l'introduction de la PCR multiplex dans la recherche de virus au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale.

## **En 2021, « Analyses microbiologiques des selles en cas de diarrhée chez l'adulte et l'enfant : pertinence et pistes d'action pour une utilisation judicieuse » (35)**

### **Périmètre**

**Le rapport d'évaluation technologique de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS),** publié en décembre 2021, porte sur les conditions justifiant une demande

<sup>14</sup> Cf. Étude de van Maarseven *et al.*, 2010 (34).

<sup>15</sup> « en contexte d'éclosion » : terme de la littérature québécoise signifiant « contexte de début d'épidémie ».

d'analyses microbiologiques des selles chez l'enfant et chez l'adulte atteints de gastro-entérites infectieuses. Les recommandations proposées visent à définir les éléments à prendre en compte lors de l'évaluation clinique et sur le choix des analyses microbiologiques des selles à mettre en œuvre selon les situations cliniques. Ce rapport n'a pas vocation à réévaluer les méthodes moléculaires par TAAN multiplex déjà recommandées dans les rapports précédents de 2014, 2018 et 2020.

### Méthodologie

L'INESSS a mené une revue systématique de la littérature entre 2017 et 2021 et une recherche bibliographique manuelle de 2003 à 2020 selon les critères **PIPOH** (**P**opulation, **I**ntervention, **P**rofessionnels, **O**utcome, **H**ealth care settings) définis. La pratique clinique a été évaluée après consultations des parties prenantes et des experts. La qualité méthodologique des documents retenus a été évaluée selon la grille AGREE II.

### Analyse de la qualité méthodologique

La qualité méthodologique du rapport d'évaluation de l'INESSS a été évaluée selon la grille AMSTAR 2 (Annexe 4). La méthodologie d'élaboration de cette recommandation est clairement explicitée, au même titre que les stratégies de recherche et de sélection documentaire.

### Principaux résultats

L'INESSS souligne que la TAAN multiplex permet la détection des agents entéropathogènes en produisant des résultats rapidement et avec une meilleure sensibilité par rapport aux méthodes conventionnelles. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

	Délai	Performances diagnostiques PCR multiplex	Comparateur
<b>Parasites</b>	Non précisé	S : 91 % ; SpC : 100 % VPP : 100 % ; VPN : 98,9 %	Microscopie
<b>Bactéries</b>	3 heures	Se : 100,0 [97,7-100,0] Spe : 99,4 [98,9-99,7]	Culture conventionnelle
<b>Virus</b>	Non précisé	Se : 75 à 100 % ; Spe : 99 à 100 %	PCR individuelle

Se : sensibilité clinique, Spe : spécificité clinique, VPP : valeur prédictive positive, VPN valeur prédictive négative.

### Conclusions et recommandations

L'INESSS a recommandé l'analyse microbiologique bactérienne des selles par TAAN multiplex en première intention chez le patient atteint de diarrhée accompagnée d'au moins une condition clinique suivante :

- fièvre ;
- rectorragie ;
- douleurs abdominales sévères et déshydratation significative ;
- immunodéficience (atteinte de l'immunité cellulaire) ;
- diarrhée sévère (> 6 selles/24h) ;
- diarrhée de sept à dix jours sans signe d'amélioration (exposition alimentaire ou voyage en pays endémique).

Dans ces situations cliniques, l'INESSS a recommandé l'utilisation systématique du TAAN bactérien multiplex pour la détection de sept agents pathogènes :

- *Salmonella spp.* ;
- *Shigella spp.* ;
- bactéries productrices de Shigatoxines ;
- *Yersinia enterocolitica* ;
- *Campylobacter* ;
- *Vibrio spp.* ;
- *Aeromonas spp.*

Le TAAN bactérien multiplex est inscrit au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale depuis 2018.

L'INESSS a recommandé l'analyse microbiologique parasitaire des selles par TAAN multiplex en première intention chez les enfants et chez l'adulte (immunocompétent et immunodéficient) atteints de diarrhée accompagnée d'au moins une condition clinique suivantes :

- rectorragie associée à un voyage récent en pays endémique ;
- diarrhée > 14 jours sans signe d'amélioration avec une analyse microbiologique bactérienne négative et au moins un des facteurs suivants :
  - voyage en pays endémique, immigration ou adoption en provenance d'un pays endémique (risque de *Cryptosporidium*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia* ou agent pathogène spécifique au pays),
  - professionnels d'un service de garde, de santé, de laboratoire ou exposition en milieu carcéral (risque de *Giardia*),
  - enfants d'âge préscolaire ou contact avec enfants d'âge préscolaire (risque de *Giardia*),
  - consommation d'eau de puits de surface, de ruisseau, de rivière ou de lac (risque de *Giardia*, *Cryptosporidium*),
  - exposition alimentaire ou consommation de poisson cru ou de fruits de mer,
  - contact avec animaux domestiques malades ou de ferme,
  - pratiques sexuelles impliquant des contacts avec le microbiote fécal (risque d'*Entamoeba histolytica*, *Giardia*),
  - lien avec une éclosion de diarrhée communautaire d'origine hydrique (risque de *Cryptosporidium*)<sup>(16)</sup>,
  - immunodéficiences, particulièrement avec une atteinte à l'immunité cellulaire,
  - incertitude de diagnostic et selon jugement clinique.

Dans ces situations cliniques, l'INESSS a recommandé l'utilisation systématique du TAAN parasitaire multiplex incluant la détection simultanée de quatre parasites :

- *Cryptosporidium spp.* ;
- *Dientamoeba fragilis* ;
- *Entamoeba histolytica* ;
- *Giardia lamblia*.

Le TAAN parasitaire multiplex est inscrit au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale depuis 2014.

<sup>16</sup> « en contexte d'éclosion » : terme de la littérature québécoise signifiant « contexte de début d'épidémie ».

L'INESSS ne recommande pas l'utilisation systématique du TAAN viral multiplex. En effet, ce dernier est uniquement recommandé chez les personnes présentant une immunodéficience et en contexte d'éclosion de gastro-entérites <sup>(17)</sup>.

Le TAAN viral multiplex permet la détection de cinq virus :

- adénovirus 40/41 et totaux ;
- rotavirus ;
- norovirus ;
- sapovirus ;
- astrovirus.

Le TAAN viral multiplex est inscrit au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale depuis 2018-2019.

Dans son rapport « Analyses microbiologiques des selles en cas de diarrhée chez l'adulte et l'enfant : pertinence et pistes d'action pour une utilisation judicieuse », publié en 2021, l'INESSS recommande le recours préférentiel à la TAAN multiplex et précise leur périmètre d'utilisation en définissant :

- les situations cliniques dans lesquelles le recours à la TAAN multiplex est indiqué ;
- les populations cibles ;
- les panels d'agents infectieux à rechercher dans le cadre des IGI ;
- la place de la TAAN multiplex dans la prise en charge médicale.

### 3.3.2. Royaume-Uni

L'agence britannique du **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** s'est positionnée en deux temps successifs *via* deux travaux distincts :

**En 2017, « Integrated multiplex PCR tests for identifying gastrointestinal pathogens in people with suspected gastroenteritis (xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel, FilmArray GI Panel and Faecal Pathogens B assay) »**

#### **Périmètre**

Le rapport du *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* porte sur l'évaluation de l'efficacité clinique et de la rentabilité de tests PCR multiplex dans l'identification des agents pathogènes chez les patients suspectés de gastro-entérites. L'objectif de ce rapport a été de comparer la précision du diagnostic en comparant trois tests PCR multiplex (le test xTAG Gastrointestinal Pathogen, le test FilmArray GI Panel et le test Faecal Pathogens) aux méthodes microbiologiques conventionnelles (culture bactérienne, PCR simple, tests immunologiques et microscopie).

#### **Méthodologie**

Le comité du NICE a élaboré son rapport en analysant les résultats de la revue systématique avec méta-analyses de Freeman *et al.* (20). Cette RS de la littérature a été menée de novembre 2015 à avril 2016 sur les bases de données *Ovid Medline*, *Ovid Embase* et *PubMed*. Elle a porté sur 23 études pour lesquelles la validité méthodologique a été appréciée par la méthode QUADAS-2. En l'absence

<sup>17</sup> « en contexte d'éclosion » : terme de la littérature québécoise signifiant « contexte de début d'épidémie ».

d'une norme de référence adéquate pour calculer les performances diagnostiques des tests multiplex, les auteurs ont calculé des scores d'hétérogénéité à partir de la méta-analyse pour chacun des trois tests PCR multiplex. Pour chaque test, un accord positif ou négatif a été attribué en comparant méthode traditionnelle/test PCR multiplex et test PCR multiplex/méthode traditionnelle (cet accord n'indique pas la précision ou la performance du test) (Annexe 5). Des experts cliniques ont été consultés par les membres du comité du NICE.

### **Analyse de la qualité méthodologique**

La qualité méthodologique du rapport d'évaluation du NICE a été évaluée sur la RS avec méta-analyse de Freeman *et al.* selon la grille AMSTAR 2 (Annexe 4). Selon les critères analysés dans cette grille, la méthodologie d'élaboration de cette RS est clairement explicitée, au même titre que les stratégies de recherche et de sélection documentaire.

### **Principaux résultats**

- Dans ce premier rapport, le NICE n'a pas recommandé l'utilisation de la PCR multiplex en routine pour l'identification des agents pathogènes chez les patients suspectés de gastro-entérites compte tenu d'un niveau de preuve insuffisant basé sur les observations suivantes : l'insuffisance de données disponibles dans la littérature sur l'efficacité clinique des tests PCR multiplex.
- L'absence d'un standard de référence auquel comparer les tests PCR multiplex rendant impossible le calcul de sensibilité et de spécificité.
- La production d'un nombre de résultats positifs plus importants avec la PCR multiplex, mais dont la signification clinique est incertaine (possibles faux-positifs).
- La présence dans certaines études de résultats discordants entre les tests PCR multiplex et les méthodes conventionnelles. Il existe un faible accord positif de 0,455 pour *Salmonella* avec le test xTAG Gastrointestinal Pathogen par rapport à la culture. De la même manière, il existe un faible accord positif de 0,130 pour l'adénovirus avec les deux tests, le test xTAG Gastrointestinal Pathogen et le test FilmArray GI Panel<sup>18,19</sup>.

### **Conclusions et recommandations**

Le NICE a recommandé l'analyse microbiologique des selles et le diagnostic étiologique dans les situations cliniques suivantes :

- diarrhée persistante ;
- présence de sang dans les selles ;
- hospitalisation récente ;
- antibiothérapie.

Dans ces situations cliniques, le NICE a recommandé la recherche des agents pathogènes suivants :

- *Campylobacter spp.* ;
- *Salmonella spp.* ;
- *Shigella spp.* ;
- bactéries productrices de Shigatoxines (e.g. STEC O157) ;
- *C. difficile* (diarrhée associée à l'antibiothérapie) ;
- *Yersinia enterocolitica* ;

<sup>18</sup> Cf. Étude de Pankhurst *et al.*, 2014 (36).

<sup>19</sup> Cf. Étude de Gu *et al.*, 2015 (37).

- *Cryptosporidium* ;
- rotavirus (enfant ≤ 5 ans) ;
- adénovirus (enfant ≤ 5 ans) ;
- *Aeromonas spp.* (enfant ≤ 5 ans, patient hospitalisé).

Le NICE a recommandé des études complémentaires afin de déterminer la signification clinique de ces discordances de résultats entre les TAAN multiplex et les tests conventionnels, et des recherches plus approfondies sur l'utilité clinique (durée du séjour à l'hôpital, durée d'isolement, changement de plan de traitement à la suite des tests).

## En 2022, révision de la recommandation de 2017

### Périmètre

Le rapport interne du **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** a réévalué l'efficacité clinique des trois tests PCR multiplex intégrés (le test xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel renommé NxTAG GPP, le test FilmArray GI Panel et le test Faecal Pathogens).

### Méthodologie

Selon la même méthodologie qu'en 2017, le NICE a mené une nouvelle RS de la littérature jusqu'en février 2022 (*Web of science, Cochrane*) ayant porté sur 49 études (revues systématiques, essais cliniques contrôlés randomisés et comparatifs non randomisés). Les méthodes de sélection documentaire n'ont pas été renseignées. Les professionnels ont été amenés à exposer leurs points de vue sur l'évolution des technologies et de leur pratique clinique depuis 2017. Le NICE a également consulté les industriels sur l'évolution des trois tests multiplex évalués et sur les nouvelles technologies disponibles. La validité méthodologique du rapport n'a pas été appréciée par les auteurs.

### Principaux résultats

- La littérature disponible en 2022 a permis d'obtenir des données de performances diagnostiques en comparant les tests PCR multiplex aux techniques de référence. Dans leur RS avec méta-analyse (section 3.1.2), Chang *et al.* ont montré que les deux tests PCR multiplex FilmArray et xTAG GPP avaient une bonne sensibilité  $\geq 0,98$  et une très bonne spécificité comprise entre 0,98 et 1,00 comparés aux méthodes de référence. Les performances diagnostiques sont détaillées en Annexe 5.
- Selon les professionnels, les normes britanniques pour les investigations microbiologiques publiées en 2020 ont conduit à des changements dans le parcours de soins et à l'identification d'agents pathogènes gastro-intestinaux (38). Selon eux, ces RBP préconisent de prendre en compte les tests de diagnostic basés sur la PCR quand ils sont disponibles.
- Les industriels ont rapporté que le test xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel a été renommé NxTAG GPP en raison de l'obtention de sa norme CE. Les cibles astrovirus et sapovirus I/II/IV/V ont été ajoutées au panel de détection, alors que *E.coli* O157 a été supprimé car détecté sous l'*E. coli* producteurs de shigatoxines (stx-1/stx-2). Les deux autres tests sont restés similaires aux tests évalués en 2017 (FilmArray GI Panel et le test Faecal Pathogens). Trois nouveaux tests multiplex ont été développés depuis 2017.

### Conclusions et recommandations

À la suite de cette réévaluation, le NICE a retiré le rapport et la recommandation émis en 2017. Le NICE a conclu que les tests PCR multiplex étaient largement utilisés au sein du NHS intégrés dans l'identification des agents pathogènes dans les cas de gastro-entérite. Le NICE a considéré par ailleurs

que les nouvelles normes britanniques pour les investigations microbiologiques ont soutenu l'utilisation des tests PCR multiplex (RPC UK SMI 2020).

Malgré ses conclusions, le NICE ne formule pas de recommandations précises sur :

- le recours préférentiel à la PCR multiplex et le choix est laissé aux laboratoires ;
- ne précise ni les situations cliniques, ni le panel d'agents infectieux à rechercher. Il fait référence aux normes de 2020 ;
- les normes de 2020 évoquent les avantages et les limites de la PCR multiplex mais ne recommandent pas un recours systématique à la PCR multiplex.

### 3.4. Recommandations de bonne pratique (RBP) professionnelles

Cinq recommandations de bonne pratique ont été analysées dans le cadre de l'évaluation de l'utilisation de technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex pour l'identification d'agent infectieux.

- Trois recommandations nord-américaines :
  - une RBP de l'*American College of Gastroenterology* (ACG), publiée en 2016 (39) ;
  - une RBP de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA), publiée en 2017 (10) ;
  - une RPC conjointe de l'ACG et l'IDSA, publiée en 2018 (40).
- Une britannique :
  - une RPC de l'*UK Standards for Microbiology* (UK SMI), publiée en 2020 (38).
- Une canadienne :
  - une RBP du *British Columbia Ministry of Health*, publiée en 2022 (41).

#### 3.4.1. Etats-Unis

La RBP de l'*American College of Gastroenterology* (ACG), publiée en 2016, porte sur la prise en charge clinique des diarrhées aiguës chez l'adulte. Ce rapport repose sur une revue approfondie de la littérature conduite entre 2005 et 2015. La méthodologie d'élaboration de cette recommandation n'est pas clairement explicitée. Le grade des recommandations et le niveau de preuve scientifique ont été évalués par la méthode GRADE.

- L'ACG a recommandé l'analyse microbiologique des selles et la recherche étiologique dans les situations cliniques suivantes :
  - dysenterie, de maladie modérée à sévère et présentant des symptômes durant plus de sept jours.
- L'ACG n'a pas précisé la nature du panel d'agents pathogènes à rechercher.
- L'ACG a recommandé le recours aux tests PCR multiplex (approuvés par la FDA) uniquement en complément des méthodes traditionnelles dans le cas d'un échec à établir le diagnostic étiologique.
- Les TAAN multiplex ont été décrites comme supérieures aux méthodes de détection conventionnelles (culture, microscopie, détection antigénique) en termes de temps de réalisation et de rendu de résultats. La culture permet d'obtenir des résultats dans un délai

rapide de 48 à 72h alors que la PCR multiplex donne des résultats dans un délai de 1 à 5 heures (39).

**Le guide de pratique clinique 2017 de l'*Infectious Disease Society of America (IDSA)*** porte sur la prise en charge clinique des diarrhées infectieuses. Cette RBP repose sur une revue systématique de la littérature conduite entre janvier 2000 et janvier 2014, et la méthodologie d'élaboration est clairement explicitée. Un panel d'experts multidisciplinaire a été également consulté. Le grade des recommandations et le niveau de preuve scientifique ont été évalués par la méthode GRADE.

- L'IDSA a recommandé l'analyse microbiologique des selles et la recherche étiologique sans préciser la technique à utiliser dans les situations cliniques suivantes :
  - diarrhée accompagnée de fièvre, de sang ou mucus, de crampes ou douleurs abdominales ;
  - selon un tableau précis des facteurs de risque d'exposition aux agents pathogènes chez les enfants et les adultes (Annexe 6) ;
  - chez le patient présentant une immunodéficience.
- L'IDSA a recommandé la recherche systématique du panel d'agents bactériens composé de :
  - *Salmonella enterica* ;
  - *Shigella* ;
  - *Campylobacter* ;
  - *Yersinia* ;
  - *C. difficile* (non attendu en présence de sang) ;
  - *E. coli* producteur de shigatoxines (STEC).
- L'IDSA n'a apporté aucune recommandation sur la technique à utiliser et sur la position de la TAAN multiplex dans la stratégie d'identification des agents infectieux.
- Selon les experts, la rapidité des TAAN multiplex permet la détection simultanée d'agents infectieux bactériens, viraux et parasitaires sans être dépendant de la qualité des échantillons. La culture permet d'obtenir des résultats dans un délai de 48 à 72h alors que la PCR multiplex donne des résultats dans un délai de 1 à 5 heures (39).
- L'IDSA a précisé que des résultats positifs obtenus avec la TAAN multiplex sont à interpréter avec précaution en fonction du tableau clinique du patient, puisque le TAAN ne permet pas de différencier l'agent pathogène vivant et l'agent pathogène mort (10).

**Les RPC conjointes de l'*American College of Gastroenterology (ACG)* et de l'*Infectious Disease Society of America (IDSA)***, publiées en 2018, portent sur le diagnostic des maladies infectieuses. Elles ont été élaborées sur la base d'opinions d'experts, mais la méthode d'élaboration n'est pas davantage décrite. La méthode de recherche et de sélection documentaire n'est pas non plus renseignée. Ce rapport n'a pas pour vocation de fournir des recommandations *stricto sensu*, mais d'établir un état des lieux des pratiques en microbiologie (40).

- L'IDSA et l'ACG ont recommandé l'analyse microbiologique des selles et la recherche étiologique dans les situations cliniques suivantes :
  - diarrhée persistante ou sévère, sanglante, fébrile, dysentérique ou en cas de diarrhée nosocomiale.
- L'IDSA et l'ACG n'ont apporté aucune recommandation sur la technique à utiliser pour l'identification des agents infectieux et le choix de la méthode à employer revient au laboratoire.

- Le rapport évoque la forte sensibilité des TAAN multiplex qui accroît le risque de détection des agents pathogènes non-vivants, caractéristiques d'infections résolues ou d'infection/colonisation asymptomatiques.

### 3.4.2. Royaume-Uni

Les RPC du **UK Standards for Microbiology (UK SMIs)**, publiées en 2020, décrivent la prise en charge diagnostique de patients enfants et adultes présentant un tableau clinique compatible avec une infection gastro-intestinale (38). Ce rapport vise à établir les normes de pratique des laboratoires de microbiologie clinique et de santé publique du Royaume-Uni. Ces RPC s'appuient sur l'analyse non-systématique de données issues de la littérature. La méthode de recherche et de sélection documentaire n'est pas décrite. La majorité des conclusions reposent sur l'avis d'experts.

- L'UK SMIs préconise l'analyse microbiologique des selles et la recherche étiologique dans les situations cliniques suivantes :
  - gastro-entérite communautaire (cas sporadique, épidémie, retour de voyage, consommation de fruits de mer, patient immunodéprimé) ;
  - gastro-entérite à l'hôpital (cas sporadique, épidémie, diarrhée aiguë, diarrhée persistante, retour de voyage, consommation de fruits de mer, patient immunodéprimé).
- Selon le tableau clinique, l'UK SMIs recommande la recherche en première intention d'un panel d'agents pathogènes composé de :
  - *Salmonella spp.* ;
  - *Shigella spp.* ;
  - *Campylobacter spp.* ;
  - *E. coli* producteur de shigatoxines (STEC, y compris O157) ;
  - *Giardia* ;
  - *Cryptosporidium* ;
  - Norovirus.
- Le UK SMIs évoque les avantages et les limites des performances diagnostiques de la TAAN multiplex, mais sans préconiser le recours préférentiel à cette technique.

Les RBP de l'IDSA et l'ACG, et le RPC de l'UK SMIs ont défini avec précision :

- les situations cliniques et les facteurs de risque d'exposition aux agents pathogènes ;
- les populations cibles ;
- les panels d'agents infectieux à rechercher dans le cadre des IGI ;
- la place de la TAAN multiplex dans la prise en charge médicale.

Les RBP de l'IDSA et l'ACG, et les RPC de l'UK SMIs n'ont pas préconisé formellement et préférentiellement le recours à la TAAN multiplex par rapport aux méthodes traditionnelles.

### 3.4.3. Canada

Les RBP du ministère de la santé de Colombie-Britannique (BCMh), publiées en septembre 2022, portent sur le diagnostic des diarrhées infectieuses. Elles ont été élaborées selon un processus standardisé du BCMh basé sur une revue générale de la littérature et sur les opinions d'experts réunis en groupe de travail. La méthode de recherche et de sélection documentaire n'est pas précisément renseignée.

- Le BCMh retient l'utilisation d'une TAAN multiplex, composée d'un panel unique (IDP) « diarrhée infectieuse » pour la détection de pathogènes entériques viraux, bactériens et protozoaires en cas de suspicion de diarrhée aiguë et dans les indications cliniques suivantes :
  - symptômes modérés > 7 jours ;
  - symptômes sévères ( $\geq 10$  selles/24h, sang dans les selles, fièvre 38,5°C, douleurs sévères) ;
  - patient immunodéprimé ;
  - populations vulnérables ;
  - contact avec une eau contaminée.

Dans ces situations cliniques, le BCMh a recommandé le recours systématique à cet IDP et la recherche des agents pathogènes suivants :

<b>Virus</b>	Adenovirus 40/41 Norovirus GI/GII Rotavirus
<b>Bactéries</b>	<i>Campylobacter</i> <i>C. difficile</i> (enfant >2 ans) <i>E. coli</i> producteur de shigatoxines (STEC) <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Vibrio</i> spp
<b>Parasites</b>	<i>Cyclospora cayetanensis</i> <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia</i>

Avec cette approche syndromique et l'utilisation de cet IDP, le BCMh a préconisé explicitement le recours à la TAAN multiplex et a précisé le périmètre d'utilisation en définissant :

- les situations cliniques ;
- les populations cibles ;
- les panels d'agents infectieux à rechercher.

# 4. Synthèse des données des publications retenues

## 4.1. Analyse des RS et HTA

L'utilisation de la TAAN multiplex dans la détection des agents pathogènes présente un double bénéfice. D'une part, au niveau des performances diagnostiques des TAAN multiplex : l'analyse des RS et HTA a montré que les TAAN constituent des techniques de précisions présentant globalement une forte sensibilité et une forte spécificité pour la plupart des pathogènes. D'autre part, en termes d'impact organisationnel, en réduisant considérablement les délais d'organisation.

L'INESSS recommande explicitement l'utilisation de la TAAN multiplex en première intention pour la détection des agents pathogènes lors de l'analyse microbiologique des selles. L'INESSS a validé l'utilité clinique de trois TAAN multiplex parasitaire, bactérien et viral et a inscrit ces actes au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. Chaque TAAN multiplex est composée d'un panel d'agents pathogènes à rechercher spécifiquement. Les recommandations de l'INESSS ont également défini avec précision le contexte clinique conditionnant l'utilisation d'une TAAN multiplex. L'utilisation des TAAN multiplex bactérien et parasitaire a été recommandée en première intention pour la recherche étiologique en cas de suspicion de diarrhée infectieuse. La TAAN multiplex viral est recommandée uniquement dans des indications spécifiques (populations vulnérables, immunodéficience, début d'épidémie).

## 4.2. Analyse des RBP

L'analyse des recommandations a montré que l'utilisation de la TAAN multiplex dans les IGI a été consensuellement préconisée en complément des méthodes traditionnelles dans les recommandations les plus anciennes (RBP ACG & IDSA, RPC UK SMIs). Dans ces recommandations, le recours à la TAAN multiplex a été mentionné sans préciser sa place dans la stratégie de prise en charge médicale. Le choix de la technique à utiliser pour la recherche étiologique a été laissé aux laboratoires.

Dans la littérature plus récente et avec l'obtention des données de performances diagnostiques, le recours à la TAAN multiplex est explicitement recommandé en première intention dans la prise en charge médicale des IGI (RBB BCMH, HTA INESSS).

La majorité des RBP et des HTA s'accordent sur la recommandation :

- des situations cliniques et des facteurs de risques d'exposition aux agents infectieux ;
- des panels d'agents infectieux à rechercher selon le contexte clinique ;
- des populations cibles.

Ce consensus émane des RBP de l'IDSA publiées en 2017 qui ont établi avec précision les facteurs de risque d'exposition aux agents infectieux chez les enfants et chez les adultes.

### 4.3. Informations tirées des documents analysés

L'analyse critique de la littérature a permis de définir dans les cas d'infections gastro-intestinales.

#### 4.3.1. La composition du panel d'agents infectieux à rechercher

L'ensemble des recommandations sont en accord sur les panels d'agents pathogènes à identifier dans les IGI. Les résultats de l'analyse de la littérature sont synthétisés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Composition des agents pathogènes à identifier.

Agent pathogène à identifier	Canada	Québec	Royaume-Uni	Etats-Unis			Royaume-Uni	
	BCMH 2022	INESSS 2018 INESSS 2020 INESSS 2021	NICE DR 2022	ACG 2016	IDSA 2017	ACG/IDSA 2018	UK NHS STANDARD 2020	NICE 2017 (retirée en 2022)
<i>Salmonella enterica</i>	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓
<i>Shigella spp.</i>	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓
<i>Campylobacter spp.</i>	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓
<i>E. coli</i> producteur de Shigatoxines (STEC)	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓
<i>Yersinia enterocolitica</i>	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓
<i>Vibrio spp.</i>	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓
<i>Aeromonas spp.</i>	-	✓	✓	-	-	✓	✓	-
<i>C. difficile</i>	✓	-	✓	-	✓	✓	✓	✓
<i>Cryptosporidium spp.</i>	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓
<i>Dientamoeba fragilis</i>	-	✓	✓	-	-	✓	✓	-
<i>Entamoeba histolytica</i>	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓
<i>Giardia spp.</i>	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓
Adénovirus 40/41	✓	✓	✓	-	-	✓	✓	✓
Rotavirus	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓
Norovirus	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓
Sapovirus	-	✓	✓	-	-	✓	✓	✓
Astrovirus	-	✓	✓	-	-	✓	✓	✓

Trois panels d'agents infectieux (bactérien, parasitaire et viral) ont été identifiés et sont à rechercher en cas de suspicion d'IGI. La composition de chaque panel est indiquée dans le tableau ci-dessous :

BACTERIEN	PARASITAIRE	VIRAL
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Salmonella enterica</i></li> <li>- <i>Shigella spp.</i></li> <li>- <i>Campylobacter spp.</i></li> <li>- <i>E. coli</i> producteur de Shigatoxines (STEC)</li> <li>- <i>Yersinia enterocolitica</i></li> <li>- <i>Vibrio spp.</i></li> <li>- <i>Aeromonas spp.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Cryptosporidium spp.</i></li> <li>- <i>Dientamoeba fragilis</i></li> <li>- <i>Entamoeba histolytica</i></li> <li>- <i>Giardia spp.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénovirus 40/41 et totaux</li> <li>- Rotavirus</li> <li>- Norovirus</li> <li>- Sapovirus</li> <li>- Astrovirus</li> </ul>

### 4.3.2. La place de la TAAN multiplex dans les IGI

Selon les indications cliniques, les recommandations diffèrent. Les recommandations les plus anciennes n'apportent pas ou peu de précisions sur la place de la TAAN dans la prise en charge médicale.

Les recommandations plus récentes du BCMH 2022 et de l'INESSS préconisent explicitement l'utilisation de la TAAN multiplex la plupart du temps en première intention pour la détection des agents pathogènes lors de l'analyse microbiologique des selles.

	Canada	Québec	Royaume-Uni	Etats-Unis			Royaume-Uni	
	BCMh 2022	INESSS 2018 INESSS 2020 INESSS 2021	NICE DR 2022	ACG 2016	IDSA 2017	ACG/IDSA 2018	UK NHS STANDARD 2020	NICE 2017 (retirée en 2022)
Recommandation explicite de la TAAN multiplex	O	O	I	I	I	I	I	N

ACG : American College of Gastroenterology ; IDSA : Infectious Diseases Society of America ; NICE : National Institute for Health and Care Excellence ; UK NHS : Public Health England & National Health Service ; NICE DR: NICE decision review ; BC MH : British Columbia Ministry of health ; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. O : Oui (recommandation explicite de la TAAN multiplex) ; N : Non recommandée ; I : Intermédiaire (sans précision sur la place de la TAAN dans la prise en charge médicale).

### 4.3.1. Les indications cliniques et le panel d'agents infectieux à rechercher

L'ensemble des recommandations sont globalement en accord sur les indications cliniques concernées dans les IGI (RBP de l'IDSA publiées en 2017 qui ont établi avec précision les facteurs de risques d'exposition aux agents infectieux chez les enfants et chez les adultes). Le choix du panel d'agents infectieux à rechercher (bactérien, parasitaire ou viral) est fonction du tableau clinique. Les résultats détaillés de l'analyse de la littérature sont synthétisés dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Recommandations d'agents infectieux à rechercher (bactérien, parasitaire ou viral) en fonction du tableau clinique selon les recommandations et les évaluations de technologies de santé.

Panel d'agents pathogènes à rechercher	Indications cliniques	Canada	Québec	Royaume-Uni	Etats-Unis			Royaume-Uni	
		BCMh 2022	INESSS 2018 INESSS 2020 INESSS 2021	NICE DR 2022	ACG 2016	IDSA 2017	ACG/IDSA 2018	UK NHS STANDARD 2020	NICE 2017 (retirée en 2022)
<b>BACTERIEN</b> <i>Salmonella enterica</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>E. coli</i> producteur de Shigatoxines (STEC) <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Vibrio spp.</i> <i>Aeromonas spp.</i>	Diarrhée, fièvre forte, présence de sang ou mucus, crampes ou douleurs abdominales	✓●	✓●	✓	-	✓	✓	✓	✓
	Diarrhée sévère	✓●	✓●	✓	-	-	✓	✓	✓
	Diarrhée persistante	✓●	✓●	✓	-	✓	✓	✓	✓
	Origine alimentaire	-	✓●	✓	-	✓	-	✓	-
	Populations vulnérables	✓●	✓●	✓	-	✓	-	✓	-
	Retour de voyage	-	✓●	-	-	✓	-	-	✓
	Consommation ou nage dans une eau contaminée	✓●	✓●	✓	-	✓	-	✓	-
	Contact anal-génital, oral-anal ou digital-anal	-	✓●	✓	-	✓	-	✓	-
	Gastro-entérite communautaire sporadique ou épidémique	-	-	✓	-	-	-	✓	-
	Gastro-entérite nosocomiale	-	✓●	✓	-	-	✓	✓	✓
Immunodéficience	✓●	✓●	✓	-	✓	-	✓	-	
<b>PARASITAIRE</b> <i>Cryptosporidium spp.</i> <i>Dientamoeba fragilis</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia spp.</i>	Rectorragie et retour de voyage de région endémique	✓●	✓●	-	-	-	-	-	-
	Diarrhée persistante ou chronique	-	✓●	✓	-	-	-	✓	-
	Diarrhée sévère	✓●	-	-	-	-	-	-	-
	Diarrhée de 10 à 14 jours avec analyse bactérienne négative	-	✓●	-	-	-	-	-	-

Panel d'agents pathogènes à rechercher	Indications cliniques	Canada	Québec	Royaume-Uni	Etats-Unis			Royaume-Uni	
		BCMH 2022	INESSS 2018 INESSS 2020 INESSS 2021	NICE DR 2022	ACG 2016	IDSA 2017	ACG/IDSA 2018	UK NHS STANDARD 2020	NICE 2017 (retirée en 2022)
	Origine alimentaire	-	✓●	-	-	✓	-	-	-
	Consommation ou nage dans une eau contaminée	✓●	✓●	✓	-	✓	-	✓	-
	Contact anal-génital, oral, digital-anal	-	✓●	-	-	✓	-	-	-
	Gastro-entérite communautaire sporadique ou épidémique	-	-	✓	-	-	-	✓	-
	Gastro-entérite nosocomiale	-	-	✓	-	-	-	✓	-
	Immunodéficience	✓●	✓●	✓	-	✓	-	✓	-
<b>VIRAL</b> Adénovirus 40/41 et totaux Rotavirus Norovirus Sapovirus Astrovirus	Populations vulnérables	-	✓●	✓	-	✓	-	✓	-
	Diarrhée sévère	✓●	-	-	-	✓	-	-	-
	Origine alimentaire	-	-	✓	-	✓	-	✓	-
	Gastro-entérite communautaire sporadique ou épidémique	-	-	✓	-	-	-	✓	-
	Gastro-entérite nosocomiale sporadique ou épidémique	-	-	✓	-	-	-	✓	-
	Contexte d'éclosion <sup>(20)</sup>	-	✓●	✓	-	-	-	-	-
	Immunodéficience	✓●	✓●	✓	-	-	-	✓	-

ACG : American College of Gastroenterology ; IDSA : Infectious Diseases Society of America ; NICE : National Institute for Health and Care Excellence ; UK NHS : Public Health England & National Health Service ; NICE DR : NICE decision review ; BC MH : British Columbia Ministry of health ; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.

✓ : Agents infectieux à rechercher en fonction du tableau clinique sans recommandation explicite de la TAAN multiplex.

✓● : Agents infectieux à rechercher en fonction du tableau clinique avec recommandation explicite de la TAAN multiplex.

✓● : Agents infectieux à rechercher en fonction du tableau clinique avec utilisation envisageable de la TAAN multiplex

<sup>20</sup> « en contexte d'éclosion » : terme de la littérature québécoise signifiant « contexte de début d'épidémie ».

## 5. Conclusions de l'analyse critique de la littérature

Compte tenu de l'analyse de la littérature (HTA, RBP), il ressort que :

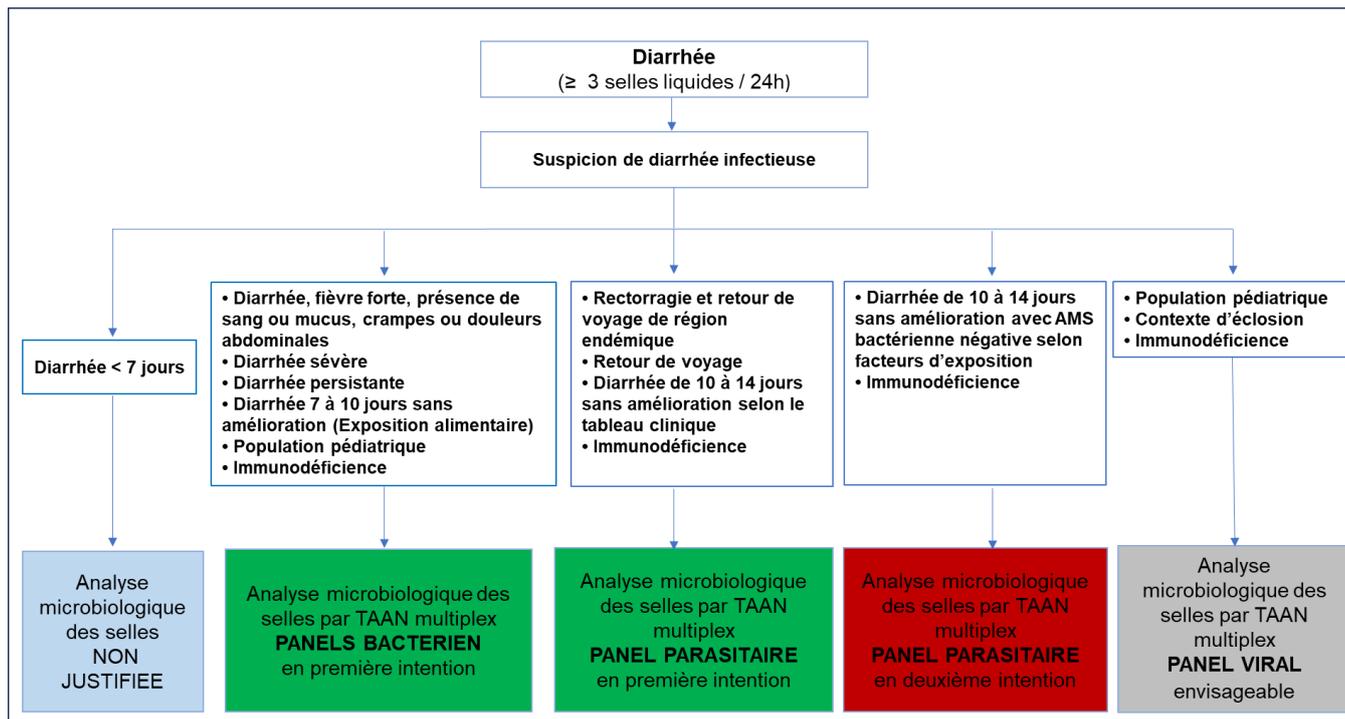
- **l'utilisation de la TAAN multiplex permettrait une meilleure prise en charge eu égard aux performances diagnostiques et à l'impact organisationnel comparativement aux méthodes traditionnelles.** Les standards de référence sont i) la culture ou la PCR simplex pour la détection des bactéries, ii) les techniques immuno-enzymatiques ou PCR simplex pour les virus, et iii) la microscopie ou les techniques immuno-enzymatiques pour la détection des parasites ;
- **la recherche étiologique porterait sur trois panels d'agents infectieux bien définis : un panel bactérien, un panel parasitaire et un panel viral ;**
- **selon les indications cliniques, l'utilisation de la TAAN multiplex est recommandée en première intention ou non recommandée dans la recherche des agents pathogènes.**

Tableau 7. Synthèse de l'utilisation de la TAAN multiplex dans les IGI en fonction des indications cliniques.

INDICATIONS CLINIQUES	BACTERIEN	PARASITAIRE	VIRAL
	<i>Salmonella spp.</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>E. coli</i> producteur de Shigatoxines (STEC) <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Vibrio spp.</i> <i>Aeromonas spp.</i>	<i>Cryptosporidium spp.</i> <i>Dientamoeba fragilis</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia spp.</i>	Rotavirus Norovirus Adénovirus 40/41
Diarrhée < 7 jours sans signes de gravité	-	-	-
Diarrhée, fièvre forte, présence de sang ou mucus, crampes ou douleurs abdominales	✓	-✓	-
Diarrhée sévère	✓	-	✓✓
Diarrhée persistante	✓	✓	-
Diarrhée 7 à 10 jours sans amélioration (exposition alimentaire)	✓	-	-
Population vulnérable (Enfant, âgée)	✓	✓	✓
Retour de voyage	✓(*)	✓	-
Diarrhée de 10 à 14 jours sans amélioration selon le tableau clinique	✓	-	-
Diarrhée de 10 à 14 jours sans amélioration avec AMS bactérienne négative selon facteurs d'exposition (Annexe 7)	-	✓	-
Contexte de début d'épidémie	-	-	✓
Immunodéficiência	✓	✓	✓

✓ : TAAN multiplex bactérien et/ou parasitaire recommandée(s) en première intention ; ✓ : TAAN multiplex parasitaire recommandée en deuxième intention ; ✓ : TAAN viral recommandée en première intention ; ✓ : TAAN multiplex viral envisageable ; - : TAAN multiplex non recommandée en première intention. (\*) Chez l'enfant, ou chez l'adulte en cas de gravité ou persistance >7 jours).

## Algorithme décisionnel



## Remarques générales et préconisations complémentaires

### ➔ L'approche syndromique par PCR multiplex présente une utilité clinique

Elle permet une optimisation du processus diagnostique et une réduction du délai de rendu des résultats par rapport aux méthodes conventionnelles (temps de réalisation par rapport à la culture, temps de réponse, amélioration de la sensibilité clinique).

L'identification rapide de la cause infectieuse permet une meilleure prise en charge des patients atteints de pathologies gastro-intestinales.

L'analyse de la littérature a permis l'identification de trois panels d'agents infectieux (parasitaires, bactériens et viraux) à rechercher, ainsi que la composition de chacun de ces panels.

L'analyse des recommandations a permis d'établir les indications cliniques dans lesquelles ces panels d'agents pathogènes sont à rechercher.

### ➔ Cependant l'utilisation de la PCR multiplex présente quelques limites

1. Les TAAN multiplex ne peuvent détecter que le panel d'agents infectieux recherché. Si l'agent pathogène ne fait partie du panel utilisé, il existe un risque de faux-négatif.
2. Les TAAN multiplex détectent avec une forte sensibilité les acides nucléiques (ADN ou ARN) et ne permettent donc pas d'évaluer la viabilité ou l'infectiosité du pathogène détecté. En conséquence, elles ne permettent pas de distinguer une infection d'un simple portage.
3. Toutes les TAAN multiplex n'offrent pas de documenter le nombre de seuil de positivité (Ct) ; aussi, dans la grande majorité des cas, le résultat est uniquement qualitatif.
4. La détection de multiples pathogènes est en mesure de compliquer le diagnostic, et l'interprétation des résultats obtenus peut s'avérer délicate (co-infections, portage asymptomatique).
5. Les techniques conventionnelles sont nécessaires à la réalisation d'un antibiogramme et à assurer le suivi épidémiologique.

## 6. Synthèse des points de vue des parties prenantes sollicitées

Pour rappel, dix des treize organismes professionnels et associations de patients/usagers sollicités ont répondu en retournant le questionnaire rempli et/ou sous forme de commentaires du rapport provisoire ; les point de vue des parties prenantes sont reproduits *in extenso* en Annexe 8. Ne seront listées ici que les principales remarques émises par les structures sollicitées.

Parmi les dix réponses retournées à la HAS :

- cinq organismes professionnels sont en accord avec les conclusions provisoires du rapport :
  - le CNP de maladies infectieuses et tropicales (CNP-MIT),
  - le CNP microbiologie-hygiène hospitalière (CNP-MH),
  - le Collège de la médecine générale (CMG),
  - le CNP de gériatrie (CNPG),
  - le CNR des *E. coli*, *Shigelles*, *Salmonelles* (CNR-ECSS) ;
- cinq organismes professionnels sont en désaccord avec les conclusions provisoires du rapport :
  - une réponse commune pour le CNP de biologie médicale (CNP-BM), la Société française de parasitologie (SFP) et le CNR des cryptosporidioses, microsporidies et autres protozooses digestives (CNR-MAP),
  - le CNP de pédiatrie (CNPP),
  - le CNR des virus des gastro-entérites (CNR-VGE).

### Concernant le contenu des panels

Dans son rapport provisoire, la HAS proposait l'utilisation de trois panels définis, bactérien, parasitaire et viral, pour ajuster les examens diagnostiques selon le contexte clinique.

La majorité des structures sollicitées rejoint l'analyse de la HAS sur la pertinence des trois panels définis et a suggéré quelques éléments complémentaires à la composition de chacun des panels.

#### → Composition du panel bactérien

- Le CNR-ECSS et le CNP-MH soulignent la **composition incomplète du panel bactérien** proposé dans le rapport de la HAS. Ils indiquent qu'il serait utile de détecter *Vibrio* et spécifiquement *Vibrio cholerae* dans un contexte de retour de zones d'endémie (de plus en plus fréquente et même sur le territoire français) et qu'il conviendrait d'inclure *S. dysenteriae*.

#### → Composition du panel parasitaire

- Les CNP-BM, SFP et CNP-MAP réunis sont en désaccord avec les **cibles parasitaires** retenues dans le rapport provisoire de la HAS. Ils insistent sur la nécessité d'établir la liste la plus exhaustive possible des cibles parasitaires et de rechercher dès les investigations étiologiques initiales (en supplément des recherches bactériennes et/ou virales) les panels suivants :
  - a) un panel restreint de première intention contenant *a minima* les cibles suivantes : *Cryptosporidium spp.*, microsporidies, *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica*, *Tænia sp.*, *Strongyloides stercoralis* et *Enterobius vermicularis* ;

b) puis, en cas de négativité de ce panel restreint, la réalisation d'un complément d'investigation parasitaire sur panel étendu de seconde intention comprenant *a minima* les cibles complémentaires suivantes : *Cyclospora cayetanensis*, *Sarcocystis sp.*, *Cystoisospora belli*, *Schistosoma sp.*, *Ascaris sp.*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Dibothriocephalus sp.*, *Hymenolepis sp.*, *T. trichiura*, *F. hepatica*, *Opistorchis sp.*, *Clonorchis sp.*

- Le CNP-MH et les CNP-BM, SFP et CNP-MAP réunis soulignent la composition incomplète du panel parasitaire présenté (*Cryptosporidium sp.*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Dientamoeba fragilis*). Ils indiquent que la pathogénicité de *Dientamoeba fragilis* reste controversée et parfois difficile à objectiver, tandis que la détection des microsporidies et des helminthes est manquante.
- Le CNP-MH indique que le terme « cibles parasitaires » pour le panel présenté est préférable au qualificatif de « panel parasitaire » qui couvre l'intégralité des micro-organismes recherchés.

#### → Composition du panel viral

- Le CNP-MIT interroge sur l'intérêt de la détection du sapovirus/astrovirus.
- Dans le cadre des GEA à adénovirus entériques de type F40/F41, le CNP-MH et le CNR-VGE recommandent l'utilisation de **TAAN spécifiques des types F40/F41** et de ne pas inclure les adénovirus tout type qui ne sont pas responsables de GEA *stricto sensu* mais d'infections non entériques.

#### → Recherche de *C.difficile*

- Le CNR-MIT et le CNPP indiquent que la recherche de *C.Difficile* dans la situation de diarrhée post-antibiothérapie et/ou associée aux soins n'est pas abordée dans le présent rapport.

### Concernant les indications cliniques et les populations cibles

#### → Retour de voyage en zone d'endémie

- Le CNR-ECSS, le CNPP et le CNP-MH soulignent l'utilité de **détecter *Vibrio*** et spécifiquement *Vibrio cholerae* par TAAN multiplex dans un contexte de retour de zones d'endémie (cas de plus en plus fréquents et même sur le territoire français).
- Le CNP-MIT indique que les diarrhées au retour de voyage en zone d'endémie justifient d'un **diagnostic parasitaire (quelle que soit la diarrhée)** et d'un **diagnostic par panel bactérien seulement en cas de gravité ou persistance > 7 jours**.
- Le CNPP fait remarquer l'**utilité de la TAAN bactérien en pédiatrie lors du retour de voyage en zone d'endémie**, notamment dans le diagnostic des shigelloses et salmonelloses, qui sont de plus en plus fréquentes.
- Le CNP-MH indique que les **diarrhées de retour de voyage peuvent aussi être bactériennes** (*Salmonella* et *Campylobacter* en particulier).

#### → Chez le patient immunodéprimé

- Le CNP-MIT souhaite que la TAAN viral comporte la recherche de cytomégalovirus (**CMV**) chez le patient immunodéprimé en fonction du type d'immunosuppression.
- Le CNP-MH souligne la pertinence et l'intérêt des tests moléculaires chez le patient immunodéprimé.

- Le CNP-MH et les CNP-BM, SFP et CNP-MAP soulignent **le taux de létalité considérable de 8 % chez les patients immunodéprimés pour les cas de cryptosporidiose** (rapport annuel CNR-CMAP 2024).
- Les CNP-BM, SFP et CNP-MAP réunis déconseillent de ne rechercher les étiologies parasitaires qu'exclusivement chez le patient immunodéprimé. Si un établissement utilise cette stratégie, ils recommandent les cibles parasitaires suivantes : *Cryptosporidium spp.*, microsporidies, *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora cayetanensis*, *Cystoisospora belli*, *Sarcocystis sp.*, *Taenia sp.*, *Enterobius vermicularis* et *Strongyloides stercoralis*.

#### → Chez le patient immunocompétent

- Le CNP-MH et les CNP-BM, SFP et CNP-MAP sont en désaccord avec les conclusions provisoires du rapport sur les principales indications cliniques et les populations cibles à rechercher par TAAN multiplex.
- Le CNP-MH et les CNP-BM, SFP et CNP-MAP préconisent **d'intégrer les panels parasitaires pour toute exploration d'une diarrhée suspecte d'être d'origine infectieuse, quelle que soit la population concernée**. Ils précisent qu'en France les cas de cryptosporidiose et de microsporidiose digestives représentent des infections communautaires courantes chez le patient immunocompétent. Les enfants et les adultes sont concernés, fréquemment sans notion de retour d'un voyage.

#### → Autres situations

- En cas d'investigation de toxi-infection alimentaire commune (**TIAC**) par TAAN multiplex, les CNP-BM, SFP et CNP-MAP proposent d'inclure un panel incluant les cibles parasitaires suivantes : *Cryptosporidium spp.*, microsporidies, *Giardia duodenalis* et *Cyclospora cayetanensis*.
- Dans le diagnostic des gastro-entérites (GEA) virales, le CNR-VGE propose d'élargir l'utilisation des TAAN à d'autres situations bien que les populations déjà ciblées (enfants, immunodéprimés/greffés, début d'épidémie) entrent bien dans le champ du diagnostic par TAAN. Les situations proposées sont (i) **l'extension de la notion de vulnérabilité aux personnes âgées pensionnaires des EHPAD et des maisons de retraite**, (ii) **les cas particuliers des professionnels de santé et des personnels des métiers de bouche** (restauration ou agro-alimentaire).

### Concernant l'usage de la TAAN multiplex et les techniques de références

- La majorité des parties prenantes sont **en accord avec les limites des TAAN multiplex évoquées dans le présent rapport**.
- Le CNR-ECSS, le CNP-MIT et le CNP-MH précisent que la **culture bactérienne reste indispensable à l'isolement de la bactérie pathogène pour réaliser un antibiogramme**. En cas de test PCR positif, la culture doit être réalisée sans délai. En cas de diarrhée persistante après une première TAAN multiplex négative, le recours à une approche conventionnelle par culture doit être privilégiée.
- Le CNP-MH indique que **les tests antigéniques sont suffisants pour assurer un diagnostic fiable en cas de gastro-entérite virale aiguë de l'adulte et de l'enfant**.

- Le CNP-MH souligne que les tests antigéniques, du fait d'une praticabilité supérieure, doivent rester la méthode **de 1<sup>ère</sup> ligne** permettant une première réponse plus rapide à moindre coût dans les situations nécessitant une exploration poussée (formes sévères, épidémies nosocomiales, populations vulnérables dont pédiatrique ou collectivité de personnes fragiles). Les tests moléculaires se positionnant en seconde ligne, en cas de tests antigéniques négatifs ou ininterprétables.

## Concernant la stratégie d'analyse

Dans son rapport provisoire, la HAS a soumis une proposition d'algorithme décisionnel afin d'identifier les indications cliniques et les populations cibles dans lesquelles l'utilisation de la TAAN multiplex est recommandée ou non en première ou en seconde intention.

- La majorité des parties prenantes soulignent des imprécisions dans d'algorithme décisionnel et les principaux commentaires formulés sont :
  - Le CNP-MIT, le CNP-P et le CNP-MH soulignent l'importance de **pondérer sur la gravité et la sévérité de la diarrhée et pas uniquement sur la durée des symptômes**. Le CNP-MIT souligne que le mode d'entrée par la durée de la diarrhée sur un algorithme décisionnel ne semble pas pertinent pour cette thématique.
  - Le CNP-MIT précise que **le délai de 7 jours avant de réaliser des explorations ne s'envisage que dans le cas d'une diarrhée non grave, non sanglante, sans syndrome dysentérique, chez un patient immunocompétent et sans notion de voyage**.
  - Le CNP-MIT ajoute que dans les autres situations, à savoir présence de sang/syndrome dysentérique/signe de gravité OU patient immunodéprimé OU diarrhée du voyageur, le délai d'exploration **serait plus rapide, plutôt de l'ordre de 24-48h, voire en urgence pour des situations avec signes de gravité**.
  - Le CNP-MH ajoute la nécessité de tester la population pédiatrique en contexte de début d'épidémie par TAAN multiplex panel PCR viral en deuxième intention en cas de « diarrhée sévère ».
  - Le CNR-MAP est en désaccord avec l'algorithme décisionnel proposé et sur les critères cliniques retenus pour l'exploration biologique des étiologies parasitaires.  
Selon les données récentes de la littérature et les données du CNR : (i) les parasitoses en France touchent aussi bien les patients immunocompétents que les patients immunodéprimés ; (ii) les populations pédiatriques, notamment autochtones, sont également particulièrement concernées par certaines parasitoses comme la cryptosporidiose, la giardiose, les microsporidioses ou encore l'oxyurose.  
En conséquence, le CNR-MAP préconise d'intégrer les panels parasitaires pour toute exploration d'une diarrhée suspecte d'être d'origine infectieuse, quelle que soit la population concernée et avec un contenu des panels parasitaires le plus exhaustif possible.
  - Le CNP MAP a justifié la composition des panels d'agents infectieux à rechercher :
    - a) *Strongyloides stercoralis* dans le panel restreint : l'anguillulose, souvent asymptomatique ou de symptomatologie aspécifique, est sous-diagnostiquée. La durée de vie du parasite est de plusieurs dizaines d'années, avec un cycle d'auto-infestation possible, permettant à l'infection de perdurer de nombreuses années après l'événement infectant. Les cas sont graves chez l'immunodéprimé (attention notamment aux immunodépressions chimio-induites), ce qui a conduit le HCSP à recommander en août 2023 la réalisation de la sérologie anguillulose chez les receveurs ou donneurs d'organes. Le diagnostic d'anguillulose

nécessite une technique biologique spécifique (PCR ou technique de concentration spécifique). Ces techniques ne sont pas aujourd'hui réalisées de façon systématique en l'absence d'indication médicale sur la prescription.

L'anguillulose est en recrudescence en Europe en raison de l'afflux de migrants et des voyages en zones d'endémie. Rappelons qu'en Europe, elle est présente à nos frontières (Espagne, Italie). De plus, l'anguillulose est présente en France d'Outre-Mer (Martinique, Guadeloupe, Guyane, Réunion) et depuis quelques années des cas autochtones ont été publiés (autour d'anciennes mines de charbon, en région Midi-Pyrénées, autour du bassin d'Arcachon...). Pour l'ensemble de ces raisons, il est préconisé de rechercher *S. stercoralis* par PCR en panel de 1<sup>ère</sup> intention (42-52).

b) *Cyclospora cayetanensis*, *Sarcocystis sp.*, *Cystoisospora belli*, *Schistosoma sp.*, *Ascaris sp.*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Diphyllobothrium sp.*, *Hymenolepis sp.*, *Trichuris trichiura*, *Dibothriocephalus sp.* et les douves (*Fasciola hepatica*, *Opistorchis*, *Clonorchis*) pour le panel élargi.

Du fait de l'augmentation croissante de laboratoires utilisant uniquement des techniques de PCR ciblées pour la recherche de parasites dans les selles (en remplacement des techniques microscopiques sans a priori), les panels PCR doivent être les plus exhaustifs possibles pour les recherches de seconde intention. La proposition des parasitoses ci-dessus en panel de seconde intention repose essentiellement **sur la fréquence de ces parasitoses en France**. Cependant, ces parasitoses impliquant des pathogènes stricts ne doivent pas être négligées. **La meilleure sensibilité de la PCR comparativement à la microscopie pour le diagnostic de ces parasitoses** est argumentée dans différents articles (53-59).

## 7. Synthèse des points de vue des experts cliniciens interrogés

A l'issue de la séance de la Commission d'Evaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) du 17 septembre 2024, les membres de la Commission ont formulé le souhait de consultations complémentaires d'experts afin de préciser les modalités cliniques de prise en charge de *C. difficile* et de la diarrhée infectieuse en gastro-entérologie.

Ont été consultés les experts suivants :

- Pr Laurent BEAUGERIE, gastro-entérologue, expert de la diarrhée infectieuse ;
- Pr Harry SOKOL, gastro-entérologue, expert de la prise en charge de *C. difficile*.

La consultation complémentaire d'experts sur les modalités cliniques de prise en charge de *C. difficile* et de la diarrhée infectieuse en gastro-entérologie a permis de répondre aux questions restées en suspens au cours de la CEDiag du 17 septembre 2024. Les conclusions sont les suivantes :

- confirmation du délai de recherche étiologique en cas de diarrhée sans gravité et de la modification de l'algorithme décisionnel, et remplacement de « diarrhée sans signes de gravité > 7 jours » par « diarrhée sans signes de gravité 4 à 7 jours » ;
- confirmation de la prise en charge de la diarrhée infectieuse selon les critères de gravité ;
- le retrait de microsporidies du panel parasitaire de première intention et son intégration dans le panel de seconde intention ;
- l'intégration de *C. difficile* dans le panel multiplex bactérien ;
- la nécessité de conserver les tests immuno-enzymatique GDH, et pour la détection des toxines A et B dans la recherche de *C. difficile*.

## 8. Conclusions

Au total, en se fondant sur :

- l'analyse critique systématique de la littérature synthétique (chapitre 3) ;
- le point de vue à titre collectif des parties prenantes et institution publique (chapitre 5) ;

et considérant les éléments suivants relatifs aux techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) d'agent infectieux dans la prise en charge médicale des infections gastro-intestinales :

### → Intérêt de l'utilisation de la TAAN multiplex dans les IGI en complément des tests conventionnels

- La HAS considère que le **recours aux TAAN multiplex permet une meilleure prise en charge des patients eu égard aux performances diagnostiques et à l'impact organisationnel** comparativement aux méthodes conventionnelles.
- Les **méthodes conventionnelles demeurent nécessaires** : la culture bactérienne reste indispensable à l'isolement de la bactérie pathogène pour réaliser un antibiogramme. En cas de test PCR positif, la culture doit être réalisée sans délai. En cas de diarrhée persistante après une première TAAN multiplex négative, le recours à une approche conventionnelle par culture doit être privilégiée.
- Les tests antigéniques viraux sont suffisants pour assurer un diagnostic fiable en cas de gastro-entérite virale aiguë de l'adulte et de l'enfant et restent la méthode de 1<sup>ère</sup> ligne permettant une première réponse plus rapide et à moindre coût dans les situations nécessitant une exploration poussée (formes sévères, épidémies nosocomiales, populations vulnérables dont pédiatrique ou collectivité de personnes fragiles). Les tests moléculaires se positionnant en seconde ligne, en cas de tests antigéniques négatifs ou ininterprétables.
- Les tests immuno-enzymatique GDH et les tests pour la détection des toxines A et B sont indispensables dans la recherche de *C. difficile*.

### → Composition du panel d'agents infectieux à rechercher

- La recherche étiologique d'agents pathogènes à identifier dans les IGI par TAAN multiplex repose sur **l'utilisation de trois panels bactérien, parasitaire et viral** permettant d'ajuster les examens diagnostiques selon le contexte clinique. Leur composition est détaillée en Figure 1. A noter que le panel parasitaire comporte un panel de première intention qui est à compléter par un panel de seconde intention à utiliser uniquement si le panel de première intention s'avère négatif.
- Bien que la détection de *C. difficile* par TAAN simplex (actuellement inscrite à la NABM) reste pertinente, *C. difficile* est également pertinent au sein du panel des agents bactériens à rechercher par TAAN multiplex.

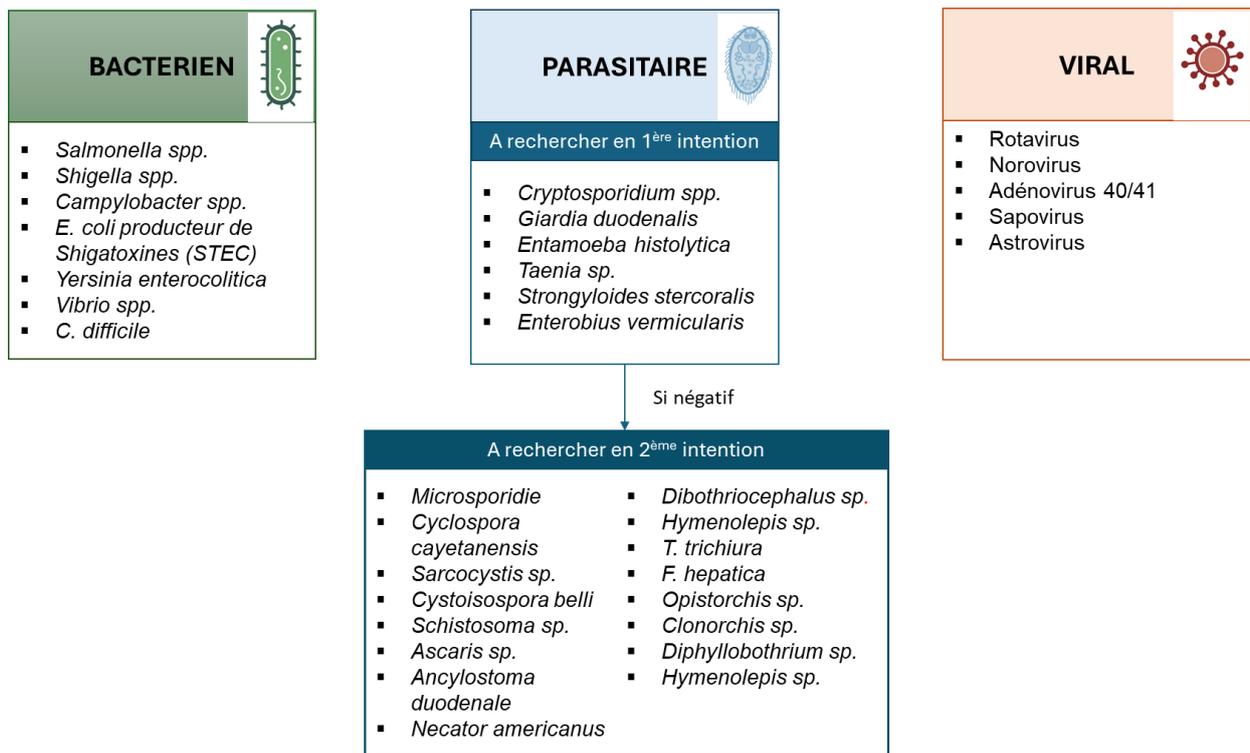


Figure 1. Composition des panels bactérien, parasitaire et viral à rechercher par TAAN multiplex dans les IGI.

## ➔ Indications cliniques et stratégie diagnostique de recours à la TAAN multiplex dans les IGI

Au total, la HAS considère que l'identification d'agent infectieux par technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) présente un intérêt clinique pour les patients dans la prise en charge médicale des infections gastro-intestinales, que ce soit en ville ou à l'hôpital.

Les modalités de prise en charge des IGI par TAAN multiplex (indications et types de panels à utiliser) sont présentées dans l'algorithme décisionnel (cf. Figure 2).

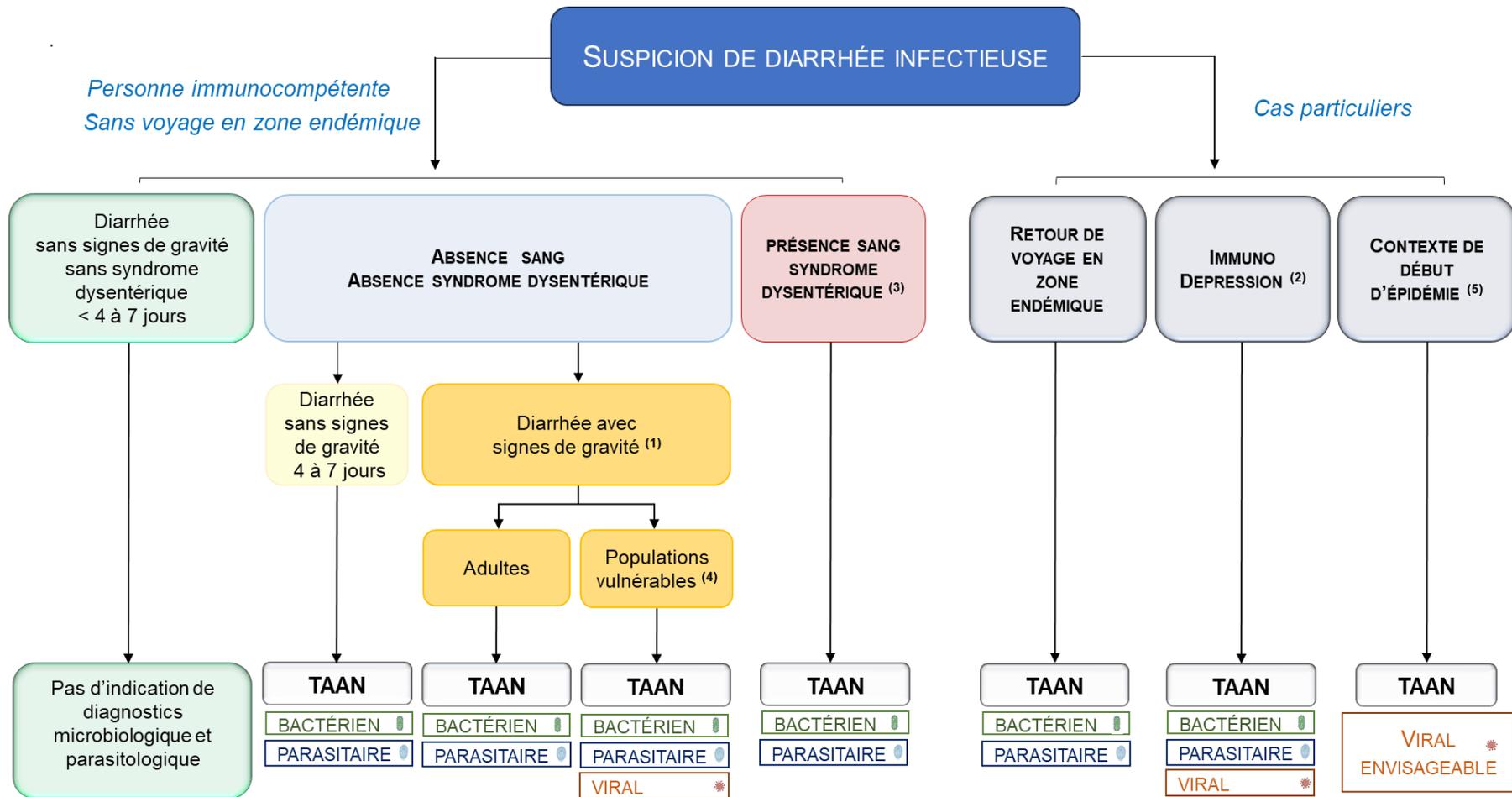


Figure 2. Algorithme décisionnel de prise en charge par TAAN multiplex en cas de suspicion de diarrhée infectieuse.

(1) **Signes de gravité** : (i) Nb de selles > 6/j. (ii) Signes de choc hypovolémique (tachycardie et polypnée, teint pâle, gris ou cyanosé, marbrures et allongement du temps de recoloration cutané, extrémités froides, et troubles de conscience qui peuvent débiter par un état d'agitation). (iii) Signes de déshydratation reposant sur l'association de plusieurs signes cliniques. (iv) Fièvre importante, état général altéré, voire signes neurologiques au premier plan. (v) Sepsis / choc septique.

(2) **Immunodépression** : Cause infectieuse (une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), cause non infectieuse (toxicité du traitement immunosuppresseur ou réaction du greffon contre l'hôte par exemple), maladies auto-immunes, patients ayant subi une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La composition du panel d'agents infectieux pour la recherche a minima des étiologies parasitaires chez le patient immunodéprimé est la suivante : *Cryptosporidium spp.*, microsporidies, *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora cayetanensis*, *Cystoisospora belli*, *Sarcocystis sp.*, *Taenia sp.*, *Enterobius vermicularis* et *Strongyloides stercoralis*.

(3) **Syndrôme dysentérique** : Le syndrôme dysentérique est caractérisé par : des selles nombreuses, afécales, glaireuses, mucopurulentes, parfois sanglantes, des douleurs abdominales diffuses ou en cadre (coliques), des épreintes, un ténésme anal avec faux besoins, de la fièvre si origine bactérienne.

(4) **Populations vulnérables** : Nouveau-né, nourrisson, enfant, personnes âgées.

(5) **Contexte de début d'épidémie** : Pour la prise en charge des personnes âgées pensionnaires des EHPAD

### → Performances diagnostiques de la TAAN multiplex dans les IGI

- Les performances de la détection de chaque agent du panel devront tendre vers une sensibilité minimale de 90 % et une spécificité minimale de 95 %.
- Si pour des raisons techniques les performances diagnostiques requises ne sont pas atteignables pour un agent, celles-ci devront au moins être égales à celles de la TAAN simplex correspondante, dans la mesure où celles-ci sont cliniquement satisfaisantes. Dans ce cas de figure, il appartient au biologiste de reconfirmer le résultat par le test conventionnellement utilisé.

### → Conditions de réalisation des TAAN multiplex

- La HAS rappelle que :
  - les TAAN multiplex doivent être effectuées après examen clinique systématique du patient, comme tout test diagnostique paraclinique ;
  - les TAAN multiplex ont des performances diagnostiques intrinsèquement liées à la qualité du prélèvement et en fonction de la fenêtre de détection des acides nucléiques spécifique des agents concernés. Un prélèvement réalisé en dehors des conditions optimales peut altérer la sensibilité analytique, augmentant ainsi le risque de faux-négatifs et compromettant l'interprétation clinique des résultats ;
  - leurs résultats doivent être rendus dans un délai compatible avec la prise en charge médicale optimale du patient.
- La HAS rappelle également l'importance de bien connaître les limites des TAAN multiplex afin d'utiliser ces dernières de manière optimale :
  - les TAAN multiplex ne peuvent détecter d'autres agents que ceux inclus dans chaque panel ;
  - les TAAN multiplex détectent avec une forte sensibilité les acides nucléiques cibles (ADN ou ARN) et ne permettent donc pas d'évaluer la viabilité ou l'infectiosité du pathogène détecté. En conséquence, elles ne permettent pas de distinguer une infection d'un simple portage ;
  - toutes les TAAN multiplex n'offrent pas de documenter les valeurs de Ct ; aussi, dans la grande majorité des cas, le résultat est uniquement qualitatif ;
  - la détection de multiples pathogènes est en mesure de compliquer le diagnostic, et l'interprétation des résultats obtenus peut s'avérer délicate (co-infections, portage asymptomatique), d'où la nécessité d'un dialogue clinicien-biologiste adapté pour l'interprétation des résultats.

# Participants

---

Les organismes professionnels, associations de patients et usagers et institution publique suivants ont été sollicités afin de recueillir leur point de vue à titre collectif :

## Organismes professionnels

- CNP de biologie médicale
- CNP d'hépatogastroentérologie
- CNP de médecine d'urgence
- CNP microbiologie-hygiène hospitalière
- CNP de pédiatrie
- CNP de gériatrie
- CNP de maladies infectieuses et tropicales
- Société française de parasitologie
- Collège de la médecine générale
- CNR des cryptosporidioses, microsporidies et autres protozooses digestives
- CNR des virus des gastro-entérites
- CNR des *E. coli*, *Shigelles*, *Salmonelles*

## Associations de patients et d'usagers du système de santé

- France Assos Santé

## Institution publique

- ANRS | Maladies infectieuses émergentes

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des organismes cités ci-dessus.

# Abréviations et acronymes

---

<b>CCAM</b>	Classification commune des actes médicaux
<b>CEDiag</b>	Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives
<b>DGOS</b>	Direction générale de l'offre de soins
<b>EHEC</b>	<i>E. coli</i> entéro-hémorragique
<b>EIEC</b>	<i>E. coli</i> entéro-invasif
<b>GEA</b>	Gastro-entérite aiguë
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>HTA</b>	<i>Health technology assessment</i>
<b>IGI</b>	Infection gastro-intestinale
<b>NABM</b>	Nomenclature des actes de biologie médicale
<b>PCR</b>	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
<b>RBP</b>	Recommandation de bonne pratique
<b>RS</b>	Revue systématique
<b>SpF</b>	Santé publique France
<b>TAAN</b>	Technique d'amplification des acides nucléiques
<b>TIAC</b>	Toxi-infection alimentaire commune

# Références bibliographiques

1. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. TAAN multiplex respiratoire (8 cibles et plus). Rapport en appui à l'outil d'aide à la décision. Québec: INESSS; 2019.  
[https://www.inesss.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/MaladiesRespiratoires/INESSS\\_TAAN-multiplex.pdf](https://www.inesss.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/MaladiesRespiratoires/INESSS_TAAN-multiplex.pdf)
2. Haut conseil de la santé publique. Avis du 17 septembre 2020 relatif à la préparation des épidémies de virus hivernaux en période de circulation du SARS-CoV-2. Paris: HCSP; 2020.  
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=920>
3. Organisation mondiale de la santé. Maladies diarrhéiques. Principaux faits [En ligne]. Genève: OMS; 2017.  
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
4. Bellini C, Dumoulin A. Prise en charge ambulatoire de la diarrhée aiguë. Rev Med Suisse 2018;14(622):1790-4.  
<https://dx.doi.org/10.53738/revmed.2018.14.622.1790>
5. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales. Item 176. Diarrhées infectieuses de l'adulte et de l'enfant. Dans: Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, ed. PILLY étudiant 2023. 2ème édition. Paris: Alinéa Plus; 2023. p. 263-71.  
<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/pilly-etudiant/items-edition-2023/pilly-2023-item-176.pdf>
6. Cancellà de Abreu M, Hausfater P. Item 283. Diarrhée aiguë chez l'adulte : en pratique. Rev Prat 2020;70(4):e123.
7. Huguenin A, de Rougemont A, Guillard T. Approches syndromiques multiplex pour la prise en charge des diarrhées infectieuses. Lettre de l'Infectiologue 2021;36(6):266-72.
8. Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société francophone de médecine tropicale santé internationale, Société de médecine des voyages. Diarrhées infectieuses. Dans: Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société francophone de médecine tropicale santé internationale, Société de médecine des voyages, ed. ePILLY Trop [En ligne]. 3e édition web. Paris: Alinéa Plus; 2022. p. 280-92.  
<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/livre-epillytrop2022.pdf>
9. Mariani-Kurkdjian P, Bonacorsi S, Bingen E. Diagnostic bactériologique des infections gastro-intestinales. Dans: Denis F, Ploy MC, Martin C, Cattoir V, ed. Bactériologie médicale. Techniques usuelles. 3e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016. p. 149-61.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9782294746161000157>
10. Infectious Diseases Society of America, Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, *et al.* 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2017;65(12):e45-e80.  
<https://dx.doi.org/10.1093/cid/cix669>
11. Réseau sentinelles, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Sorbonne université. Bilan d'activité 2021. Janvier à décembre 2021. Paris: IPLESP; 2021.  
<https://www.sentiweb.fr/document/5740>
12. Réseau sentinelles, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Sorbonne université. Bilan d'activité 2022. Janvier à décembre 2022. Paris: IPLESP; 2022.  
<https://www.sentiweb.fr/document/6012>
13. van Cauteren D, de Valk H, Vaux S, Le Strat Y, Vaillant V. Burden of acute gastroenteritis and healthcare-seeking behaviour in France: a population-based study. Epidemiol Infect 2012;140(4):697-705.  
<https://dx.doi.org/10.1017/s0950268811000999>
14. Centre national de référence virus des gastro-entérites. Rapport annuel d'activité 2022. Année d'exercice 2021. Dijon: CNR virus des gastro-entérites; 2022.  
<https://www.cnr-ve.org/wp-content/uploads/documents/RAPPORT%20ACTIVITES%202021.pdf>
15. Santé publique France. Gastro-entérites aiguës. Saint-Maurice: SPF; 2024.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-hivernales/gastro-enterites-aigues>
16. van Cauteren D, de Valk H, Sommen C, King LA, Jourdan-Da Silva N, Weill FX, *et al.* Community incidence of campylobacteriosis and nontyphoidal salmonellosis, France, 2008-2013. Foodborne Pathog Dis 2015;12(8):664-9.  
<https://dx.doi.org/10.1089/fpd.2015.1964>
17. Santé publique France, Centre national de référence des campylobacters et hélicobacters. Bilan de la surveillance des infections à Campylobacter en France en 2021. Saint-Maurice: SPF; 2022.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/campylobacter/documents/bulletin-national/bilan-de-la-surveillance-des-infections-a-campylobacter-en-france-en-2021>
18. Santé publique France. Surveillance des toxi-infections alimentaires collectives (TIAC). Données de la déclaration obligatoire, 2022. Bulletin, 21 février 2024. Edition nationale. Saint-Maurice: SPF; 2024.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/toxi-infections-alimentaires-collectives/documents/bulletin-national/surveillance-des-toxi-infections-alimentaires-collectives.-donnees-de-la-declaration-obligatoire-2022>
19. Centre national de référence cryptosporidioses. Rapport annuel d'activité 2023. Année d'exercice 2022. Rouen: CNR cryptosporidioses; 2023.  
[https://cnrcryptosporidioses.chu-rouen.fr/wp-content/uploads/sites/54/2023/10/Rapport\\_CNR-LE\\_cryptosporidioses\\_2023.pdf](https://cnrcryptosporidioses.chu-rouen.fr/wp-content/uploads/sites/54/2023/10/Rapport_CNR-LE_cryptosporidioses_2023.pdf)
20. Freeman K, Mistry H, Tsertsvadze A, Royle P, McCarthy N, Taylor-Phillips S, *et al.* Multiplex tests to identify gastrointestinal bacteria, viruses and parasites in people with suspected infectious gastroenteritis: a systematic review and economic analysis. Health Technol Assess 2017;21(23).  
<https://dx.doi.org/10.3310/hta21230>
21. Chang LJ, Hsiao CJ, Chen B, Liu TY, Ding J, Hsu WT, *et al.* Accuracy and comparison of two rapid multiplex PCR

- tests for gastroenteritis pathogens: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8(1):e000553. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000553>
22. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Recherche de protozoaires intestinaux par PCR multiplex en temps réel. Avis d'évaluation. Québec: INESSS; 2014. [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biome\\_dicale/Avril\\_2015/Avis\\_au\\_Ministre\\_analyses\\_biologie\\_medicale\\_separes-9.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biome_dicale/Avril_2015/Avis_au_Ministre_analyses_biologie_medicale_separes-9.pdf)
23. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Détection moléculaire des entéropathogènes bactériens par PCR multiplexe. Avis. Québec: INESSS; 2018. [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biome\\_dicale/Mars\\_2018/INESSS\\_Avis\\_Detection-moleculaire-enteropathogenes-bacteriens-PCR-multiplexe.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biome_dicale/Mars_2018/INESSS_Avis_Detection-moleculaire-enteropathogenes-bacteriens-PCR-multiplexe.pdf)
24. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Détection moléculaire des entéropathogènes bactériens par PCR multiplexe. Évaluation pour la mise à jour du Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. Avis. Québec: INESSS; 2020. [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biome\\_dicale/Mars\\_2020/INESSS\\_Detection\\_Entero-bacterie.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biome_dicale/Mars_2020/INESSS_Detection_Entero-bacterie.pdf)
25. Wiemer D, Loderstaedt U, von Wulffen H, Priesnitz S, Fischer M, Tannich E, Hagen RM. Real-time multiplex PCR for simultaneous detection of *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella* and *Yersinia* species in fecal samples. *Int J Med Microbiol* 2011;301(7):577-84. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2011.06.001>
26. Barletta F, Mercado EH, Lluque A, Ruiz J, Cleary TG, Ochoa TJ. Multiplex real-time PCR for detection of *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Shigella*. *J Clin Microbiol* 2013;51(9):2822-9. <https://dx.doi.org/10.1128/jcm.01397-13>
27. van Lint P, de Witte E, de Henau H, de Mynck A, Verstraeten L, van Herendael B, Weekx S. Evaluation of a real-time multiplex PCR for the simultaneous detection of *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp./EIEC, and *Yersinia enterocolitica* in fecal samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(3):535-42. <https://dx.doi.org/10.1007/s10096-014-2257-x>
28. Humphries RM, Linscott AJ. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: diagnosis of bacterial gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(1):3-31. <https://dx.doi.org/10.1128/cmr.00073-14>
29. van Lint P, de Witte E, Ursi JP, van Herendael B, van Schaeren J. A screening algorithm for diagnosing bacterial gastroenteritis by real-time PCR in combination with guided culture. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;85(2):255-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.03.017>
30. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Détection moléculaire des entéropathogènes viraux par PCR multiplexe. Avis. Québec: INESSS; 2018. [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biome\\_dicale/Mars\\_2018/INESSS\\_Avis\\_Detection-moleculaire-enteropathogenes-viraux-PCR.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biome_dicale/Mars_2018/INESSS_Avis_Detection-moleculaire-enteropathogenes-viraux-PCR.pdf)
31. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Détection moléculaire des entéropathogènes viraux par PCR multiplexe. Évaluation pour la mise à jour du Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. Avis. Québec: INESSS; 2020. [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biome\\_dicale/Mars\\_2020/INESSS\\_Detection\\_Entero\\_virus.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biome_dicale/Mars_2020/INESSS_Detection_Entero_virus.pdf)
32. Bennett S, Gunson RN. The development of a multiplex real-time RT-PCR for the detection of adenovirus, astrovirus, rotavirus and sapovirus from stool samples. *J Virol Methods* 2017;242:30-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2016.12.016>
33. Jiang Y, Fang L, Shi X, Zhang H, Li Y, Lin Y, *et al.* Simultaneous detection of five enteric viruses associated with gastroenteritis by use of a PCR assay: a single real-time multiplex reaction and its clinical application. *J Clin Microbiol* 2014;52(4):1266-8. <https://dx.doi.org/10.1128/jcm.00245-14>
34. van Maarseveen NM, Wessels E, de Brouwer CS, Vossen AC, Claas EC. Diagnosis of viral gastroenteritis by simultaneous detection of Adenovirus group F, Astrovirus, Rotavirus group A, Norovirus genogroups I and II, and Sapovirus in two internally controlled multiplex real-time PCR assays. *J Clin Virol* 2010;49(3):205-10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2010.07.019>
35. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Analyses microbiologiques des selles en cas de diarrhée chez l'adulte et l'enfant : pertinence et pistes d'action pour une utilisation judicieuse. Avis. Québec: INESSS; 2021. [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie\\_medicale/INESSS\\_AM\\_selles\\_Avis.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_AM_selles_Avis.pdf)
36. Pankhurst L, Macfarlane-Smith L, Buchanan J, Anson L, Davies K, O'Connor L, *et al.* Can rapid integrated polymerase chain reaction-based diagnostics for gastrointestinal pathogens improve routine hospital infection control practice? A diagnostic study. *Health Technol Assess* 2014;18(53). <https://dx.doi.org/10.3310/hta18530>
37. Gu Z, Zhu H, Rodriguez A, Mhaissen M, Schultz-Cherry S, Adderson E, Hayden RT. Comparative evaluation of broad-panel PCR assays for the detection of gastrointestinal pathogens in pediatric oncology patients. *J Mol Diagn* 2015;17(6):715-21. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.06.003>
38. Public Health England. Gastroenteritis. UK standards for microbiology investigations. London: PHE; 2020. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/930517/S\\_7i2\\_FINAL\\_UKSMI.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/930517/S_7i2_FINAL_UKSMI.pdf)
39. American College of Gastroenterology, Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol* 2016;111(5):602-22. <https://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.126>
40. Infectious Diseases Society of America, American Society for Microbiology, Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, *et al.* A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018;67(6):e1-e94. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy381>
41. Guidelines and Protocols Advisory Committee. Infectious diarrhea. Guideline for investigation. Victoria: GPAC; 2022. [https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/infectious\\_diarrhea\\_guideline\\_final-v20.pdf](https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/infectious_diarrhea_guideline_final-v20.pdf)
42. Greaves D, Coggle S, Pollard C, Aliyu SH, Moore EM. *Strongyloides stercoralis* infection. *BMJ* 2013;347:f4610. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4610>

43. Duvignaud A, Pistone T, Malvy D. Strongyloidiasis in a young French woman raises concern about possible ongoing autochthonous transmission in Spain. *Int J Infect Dis* 2016;42:43-4.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2015.11.015>
44. Edouard A, Edouard S, Desbois N, Plumelle Y, Rat C, Calès-Quist D, *et al.* Evolution de la prévalence des parasitoses digestives au CHU de Fort-de-France (Martinique). *Presse Med* 2004;33(11):707-9.  
[https://dx.doi.org/10.1016/s0755-4982\(04\)98725-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0755-4982(04)98725-8)
45. Nicolas M, Perez JM, Carme B. Diagnostic des parasitoses intestinales au CHU de la Guadeloupe : évolution de 1991 a 2003. *Bull Soc Pathol Exot* 2006;99(4):254-7.
46. Carme B. Les parasitoses humaines en Guyane française. *Presse Med* 2001;30(32):1601-8.
47. Mechergui K, Caujolle M, Drouet D, Jabot J, Bouchet B, Vandroux D, *et al.* Découverte fortuite d'une anguillulose maligne mortelle [abstract]. Dix-huitième réunion du Comité local de la SPE à La Réunion, 15 mars 2011. *Bull Soc Pathol Exot* 2011;104(3):234.
48. Ottino L, Buonfrate D, Paradies P, Bisoffi Z, Antonelli A, Rossolini GM, *et al.* Autochthonous human and canine *Strongyloides stercoralis* infection in Europe: report of a human case in an Italian teen and systematic review of the literature. *Pathogens* 2020;9(6):439.  
<https://dx.doi.org/10.3390/pathogens9060439>
49. Collet F, Favory R, Augusto D, Moukassa D, Dutoit E, Mathieu D. Hémoptysie massive associée à une hyperinfestation pulmonaire à *Strongyloides stercoralis*. *Rev Mal Respir* 2005;22(5 Pt 1):815-8.  
[https://dx.doi.org/10.1016/s0761-8425\(05\)85640-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0761-8425(05)85640-2)
50. Magnaval JF, Mansuy JM, Villeneuve L, Cassaing S. A retrospective study of autochthonous strongyloidiasis in Région Midi-Pyrénées (Southwestern France). *Eur J Epidemiol* 2000;16(2):179-82.  
<https://dx.doi.org/10.1023/a:1007632028471>
51. Glize B, Malvy D. Autochthonous strongyloidiasis, Bordeaux area, South-Western France. *Travel Med Infect Dis* 2014;12(1):106-8.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2012.12.002>
52. Magnaval JF, Fillaux J, Fabre R, Cassaing S, Valentin A, Iriart X, Berry A. Epidemiological, clinical and laboratory features of strongyloidiasis in 69 attendees at a French outpatient clinic. *Pathogens* 2023;12(8):983.  
<https://dx.doi.org/10.3390/pathogens12080983>
53. Katiyar M, Gulati R, Pagal S, Rajkumari N, Singh R. Molecular detection of *Cystoisospora belli* by single-run polymerase chain reaction in stool samples. *Indian J Gastroenterol* 2021;40(5):512-8.  
<https://dx.doi.org/10.1007/s12664-021-01170-y>
54. Woon SA, Yang R, Ryan U, Boan P, Prentice D. Chronic *Cystoisospora belli* infection in an immunocompetent Myanmar refugee: microscopy is not sensitive enough. *BMC Infect Dis* 2016;16:221.  
<https://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1558-3>
55. Caner A, Zorbozan O, Tunali V, Kantar M, Aydoğdu S, Aksoylar S, *et al.* Intestinal protozoan parasitic infections in immunocompromised child patients with diarrhea. *Jpn J Infect Dis* 2020;73(3):187-92.  
<https://dx.doi.org/10.7883/yoken.JJID.2019.054>
56. Verweij JJ, Laeijendecker D, Brienen EA, van Lieshout L, Polderman AM. Detection of *Cyclospora cayatanensis* in travellers returning from the tropics and subtropics using microscopy and real-time PCR. *Int J Med Microbiol* 2003;293(2-3):199-202.  
<https://dx.doi.org/10.1078/1438-4221-00252>
57. Guegan H, Fillaux J, Charpentier E, Robert-Gangneux F, Chauvin P, Guemas E, *et al.* Real-time PCR for diagnosis of imported schistosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2019;13(9):e0007711.  
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0007711>
58. Meurs L, Polderman AM, Vinkeles Melchers NV, Brienen EA, Verweij JJ, Groosjohan B, *et al.* Diagnosing polyparasitism in a high-prevalence setting in Beira, Mozambique: detection of intestinal parasites in fecal samples by microscopy and real-time PCR. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(1):e0005310.  
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005310>
59. Autier B, Gangneux JP, Robert-Gangneux F. Evaluation of the Allplex™ GI-Helminth(I) Assay, the first marketed multiplex PCR for helminth diagnosis. *Parasite* 2021;28:33.  
<https://dx.doi.org/10.1051/parasite/2021034>

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

