



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la cysticercose

Jun 2018

Cet argumentaire, réalisé en vue d'une prise en charge par l'assurance maladie obligatoire, est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Résumé	5
Introduction	6
1. Contexte	7
1.1 Source d'information.....	7
1.2 La cysticercose.....	7
1.3 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie	9
2. Champ et méthode d'évaluation	10
2.1 Objectif de l'évaluation	10
2.2 Champ de l'évaluation	10
2.3 Méthode d'évaluation	10
2.4 Recherche documentaire, sélection et analyse	11
2.5 Recueil du point de vue des professionnels	13
3. Résultats de l'évaluation	14
3.1 Appréciation des données de l'Assurance maladie	14
3.2 Appréciation des données de la littérature.....	14
3.3 Synthèse du point de vue des parties prenantes.....	17
Conclusion.....	18
Annexe 1. Recherche documentaire.....	19
Annexe 2. Liste des tableaux et figure.....	23
Annexe 3. Contributions <i>in extenso</i> des parties prenantes	24
Références	31
Fiche descriptive	32

Abréviations et acronymes

Ac anticorps

Ag antigène

BMJ *British Medical Journal*

CDC Centers for Disease Control and Prevention

cf...... confer

CNAMTS..... Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

COES..... coélectrosynérèse

COHEMI..... *COordinating resources to assess and improve HEalth status of MIgrants from Latin America*

EIA technique immunoenzymatique (en anglais « *ELISA* »)

EITB..... *enzyme-linked immuno electrotransfer* (immunoblot ou en anglais *Western blot*)

ELS électrosynérèse

Fig...... figure

HAGG hémagglutination sensibilisée

HAI..... hémagglutination indirecte

IDD..... immunodiffusion double

IE..... immunoempreinte (« *Western blot* »)

IELP immunoélectrophorèse

IFI..... immunofluorescence

IgG immunoglobuline G

LCS..... liquide cébrospinal

NABM nomenclature des actes de biologie médicale

OMS..... Organisation mondiale de la santé

PCR réaction en chaîne par polymérase (de l'anglais *Polymerase Chain Reaction*)

WHO *World Health Organization*

Résumé

Contexte

La cysticercose est l'infection de l'Homme par le stade larvaire de *Tenia solium*, ver plat de la classe des cestodes qui parasite l'intestin grêle. Elle est surtout présente en zones tropicales et subtropicales mais persiste dans quelques pays européens. Les trois formes les plus communes de cysticercose sont : i) la cysticercose sous-cutanée et musculaire, ii) la neurocysticercose ; iii) la cysticercose oculaire. Selon l'OMS, 30 % des épilepsies dans le monde seraient la conséquence de neurocysticercoses. Cela représenterait entre 2,56 et 8,30 millions de neurocysticercoses pour 50 000 morts par an.

Le diagnostic de la cysticercose est difficile en raison de la faible spécificité des signes cliniques et du délai d'apparition des symptômes après l'infection. Le diagnostic biologique repose essentiellement sur la recherche d'anticorps sur sérum ou sur liquide cébrospinal.

Objectif

L'objectif de ce travail est de renseigner les techniques de sérodiagnostic actuellement pertinentes pour le diagnostic de la cysticercose.

Méthode

La méthode comprend la réalisation d'une analyse critique de la littérature synthétique disponible compilée avec la position des organismes professionnels.

Conclusion

La HAS considère que :

- le diagnostic d'une suspicion de cysticercose passe par la recherche d'anticorps circulant par technique immunoenzymatique (EIA ou « ELISA ») et par empreinte (IE « Western blot ») ;
- le cas échéant, devant une suspicion de neurocysticercose la recherche d'anticorps se fait sur liquide cébrospinal par EIA et IE. Elle est complétée par une recherche d'antigène dans le liquide cébrospinal par EIA ;
- les autres techniques ne sont plus à utiliser : l'hémagglutination indirecte (HAI), l'immunoélectrophorèse (IELP), l'électrosynérèse (ELS), la coélectrosynérèse (COES), l'hémagglutination sensibilisée (HAGG), l'immunofluorescence indirecte (IFI) et l'immunodiffusion double (IDD-Ouchterlony) ;
- le suivi sérologique de la cysticercose avec une recherche itérative d'anticorps du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage n'est plus indiqué ; le suivi est réalisé aujourd'hui par imagerie.

Introduction

Dans le cadre de l'actualisation de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), la HAS a été saisie en septembre 2015 par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) afin d'évaluer divers actes relatifs au diagnostic biologique de plus de vingt infections en parasitologie et en mycologie. Parmi les actes concernés par cette révision, figurent ceux de la sérologie de la cysticercose, qui font l'objet du présent argumentaire.

Le diagnostic de la cysticercose repose sur l'imagerie et/ou la sérologie avec la recherche des anticorps circulant dans le sérum ou le liquide cébrospinal (LCS).

La NABM dans sa version actuelle comporte quatre actes :

- « Dépistage » par au moins deux techniques parmi les suivantes :
 - électrosynérèse (**ELS**) ;
 - hémagglutination sensibilisée (**HAGG**) ;
 - technique immunoenzymatique (**EIA « ELISA »**) ;
 - immunofluorescence (**IFI**) ;
 - immunodiffusion double (**IDD** Ouchterlony).
- Test de confirmation en utilisant la technique d'immunoélectrophorèse (**IELP**) ;
- Test de confirmation en utilisant la technique immunoempreinte (Western Blot) (**IE**) ;
- Suivi avec examen itératif du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage par une des techniques mises en œuvre pour ce dépistage.

La CNAMTS propose pour la cysticercose de modifier la NABM en :

- **supprimant** les techniques et actes estimés, selon elle, aujourd'hui « obsolètes » : quatre techniques de recherches d'anticorps (**IFI**, **IDD**, **HAGG**, **ELS**), une technique de confirmation **IELP**, et l'**acte de suivi**. Le suivi serait réalisé aujourd'hui, selon le demandeur, par imagerie ;
- **maintenant** l'**EIA** pour la recherche d'anticorps et la technique **IE** pour la confirmation après une recherche d'anticorps positive au cours du « dépistage » ;
- **introduisant** la technique d'**HAI** pour la recherche d'anticorps.

Conformément à la feuille de route publiée sur ce sujet (1), l'objectif de ce travail est de renseigner les techniques de sérodiagnostic actuellement pertinentes pour le diagnostic de la cysticercose.

1. Contexte

Ce chapitre a pour vocation de décrire les principaux éléments de contexte (clinique, épidémiologique, physiopathologique, ...) relatifs à la cysticerose. Il ne présente pas de manière exhaustive la pathologie et son traitement, et ne constitue en outre pas un document de recommandations de prise en charge des patients atteints de la cysticerose.

1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte est rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus notamment : i) des revues générales et des articles traitant de la cysticerose (2-5) et un document pédagogique portant sur la cysticerose publié par l'Association française des enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL) (6).

1.2 La cysticerose

1.2.1 Agent pathogène

La cysticerose est l'infection de l'Homme par le stade larvaire de *Tenia solium*, ver plat de la classe des cestodes qui parasite l'intestin grêle.

Tout comme le *Tænia saginata*, le *Tænia solium* sont des parasites strictement humains. Il s'agit de cestodes, vers plats cosmopolites, parasitant l'intestin grêle. Le *T. saginata* est de grande taille, il mesure 4 à 10 mètres de long et est composé d'anneaux (proglottis). Il est en général isolé, appelé « vers solitaire ».

Le *T. solium* a un aspect semblable à *T. saginata* ; il est plus court, et mesure de 2 à 8 mètres de long (4, 6).

1.2.2 Le cycle d'évolution de *Tænia solium*

Le cycle d'évolution de ces vers comporte un stade adulte et un stade larvaire. Les stades larvaires, ou cysticerques, sont hébergés par des hôtes intermédiaires (bovins, porcins). Ces stades larvaires sont infectants par voie orale pour l'Homme (hôte définitif), chez lequel ils déterminent le *tæniasis* (présence du vers dans les intestins) (2, 6).

Ce qui distingue le *T. solium* du *T. saginata* sur le plan du cycle, c'est la possibilité pour l'Homme d'être accidentellement hôte intermédiaire pour *T. solium* à la place du porc ou du sanglier (2, 4, 6).

En effet, dans le cycle évolutif principal, l'Homme (hôte définitif) se contamine par ingestion directe de cysticerques¹ présents dans la viande de porc ladre (hôte intermédiaire) mal cuite ou de charcuterie (la fumaison ne détruit pas les cysticerques). L'Homme est atteint de téniasis et non de cysticerose. Dans l'intestin grêle, le vers adulte parvient à maturité en trois mois. Des anneaux (segments du parasite) sont éliminés passivement par les selles. Ils sont lysés dans le milieu extérieur et évoluent vers une forme « d'embryophore » qui, s'ils sont ingérés par un porc, le contaminent. Ils évoluent en « embryons hexacanthes » qui diffusent vers les tissus. Le porc présente alors de la viande « ladre » c'est-à-dire avec des cysticerques dans les muscles. C'est la cysticerose porcine (2, 6).

L'Homme peut devenir accidentellement hôte intermédiaire :

- par contamination exogène, s'il ingère des aliments ou de l'eau souillée présentant embryophores libérés par les œufs de *T. solium*. L'embryophore ingéré évolue en embryon dans l'intestin ;

¹ Stade larvaire des cestodes.

- par contamination endogène ou « auto-infection », si des anneaux remontés de l'intestin vers l'estomac sont digérés et évoluent ensuite en cysticerques dans les tissus.

L'Homme développe alors une cysticercose comme le porc. Les larves ont un tropisme particulier pour le cerveau, les yeux et les muscles (2, 6).

1.2.3 Épidémiologie

Selon l'OMS, 30 % des épilepsies dans le monde seraient la conséquence de neurocysticercoses. Cela représenterait entre 2,56 et 8,30 millions de neurocysticercoses pour 50 000 morts par an (2, 7).

La cysticercose est surtout présente en zones tropicales et subtropicales mais persiste dans quelques pays européens (5). Cette maladie apparaît là où la promiscuité entre porcs et humains est associée à de mauvaises conditions d'élevage et d'hygiène (6).

Les migrations et le tourisme impactent les aires d'apparition de la maladie, notamment en Europe ou en Amérique du Nord où les cas d'importation sont fréquents. En France, une cinquantaine de cas ont été identifiés et publiés (« case report ») entre 1990 et 2015 (5). Le facteur le plus important semble être la présence dans l'entourage d'un porteur de *T. solium* pouvant entraîner une transmission par dissémination des œufs en cas de défaut d'hygiène (défaut de lavage des mains, contamination des aliments par des œufs...) (2).

1.2.4 Physiopathologie et manifestations cliniques

Il est admis que la plupart des cysticercoses restent asymptomatiques lorsque la larve migre dans les muscles. Cependant, la larve peut migrer dans d'autres tissus, notamment vers le cerveau. La crise convulsive est alors la principale symptomatologie apparente (2, 6).

Les larves ou cysticerques s'enkystent principalement dans les tissus où le flux sanguin est élevé, tels que le système nerveux central, les muscles striés, les tissus sous-cutanés et les yeux. Les symptômes apparaissent en général après le développement et la migration de la larve, soit 60 jours minimum après le début de l'infection. Les manifestations cliniques sont très variables, allant de formes totalement asymptomatiques à des tableaux très sévères qui dépendent de la localisation des larves et de leur nombre (2, 6).

Les trois formes les plus communes sont :

- la cysticercose sous-cutanée et musculaire (le plus souvent asymptomatique) ;
- la neurocysticercose (révélée selon la localisation de(s) larves(s) par des crises convulsives, épilepsie, hémiplégie transitoire, hypertension intracrânienne...) ;
- la cysticercose oculaire (plus rare, le plus souvent intraoculaire entraînant une perte de vue soudaine ou progressive).

1.2.5 Diagnostic

Le diagnostic de la cysticercose est difficile en raison de la faible spécificité des signes cliniques et du délai d'apparition des symptômes après l'infection. Il repose sur la sérologie, l'imagerie et très rarement sur la biopsie-exérèse du cysticerque (6).

Le diagnostic biologique repose sur la recherche d'anticorps, sur sérum ou sur liquide cébrospinal. Il convient de souligner que la sérologie reflète l'exposition au parasite, et non l'infection aiguë ni la localisation cérébrale. En effet, les anticorps peuvent persister longtemps après l'élimination du parasite (2, 6). Le diagnostic sérologique peut par ailleurs souffrir d'un manque de spécificité (faux positifs) du fait d'une réactivité croisée avec des anticorps circulants dirigés contre des antigènes d'autres parasites (*Ecchinococcus alveolis*, hydatidose...) ou d'un manque de sensibilité (faux négatifs), notamment dans les cas de neurocysticercose (présence d'un ou deux kystes intracérébraux) (2).

Les techniques de sérologie utilisées actuellement dépendent de l'approvisionnement d'antigènes extraits par collecte des parasites sur porcs contaminés lors de la fabrication de chaque nouveau lot de tests. Cette préparation de *novo* des antigènes induit une variabilité des analyses intra- et inter-laboratoires (2).

Concernant le diagnostic de la neurocysticercose, des critères de diagnostic basés sur des éléments cliniques, radiologiques, immunologiques et épidémiologiques ont été proposés. Ils sont classés selon quatre catégories : i) critère absolu, ii) majeur, iii) mineur et iv) épidémiologique. À titre d'exemple, le diagnostic de la neurocysticercose peut être posé définitivement dans deux cas : i) si un critère absolu est présent ; ou ii) si deux critères majeurs avec un critère mineur et un critère épidémiologie sont mis en évidence. Dans les critères absolus figurent les preuves directes de présence du parasite, notamment l'observation des cysticerques après une biopsie, ou la visualisation de parasites sous-rétiniens lors de l'examen du fond d'œil. Parmi les autres critères figurent notamment : un résultat positif à la sérologie, une recherche positive d'anticorps ou d'antigène dans le LCS, des lésions caractéristiques obtenues par imagerie (2, 8).

La recherche d'ADN de *T. solium* dans le LCS n'est pas encore d'utilisation courante, plusieurs techniques de biologie moléculaire sont en cours de développement (2).

1.2.6 Prise en charge

La prise en charge se fonde, au-delà du traitement médicamenteux, sur des mesures prophylactiques d'hygiène des personnes et des modes d'élevage et de prévention visant à stopper la transmission.

Concernant le traitement, il repose sur l'administration d'antiparasitaires et sur des anticonvulsivants et des antalgiques pour la composante symptomatique. Ce traitement est souvent complété par une corticothérapie. Les antiparasitaires utilisés notamment dans les neurocysticercoses sont l'albendazole (9) et le praziquantel² (10).

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

Dans sa version actuelle³ du sous-chapitre 7-05, figurent à la NABM pour la sérologie des cysticercoses, quatre codes différents avec des libellés qui précisent pour le dépistage et la confirmation les différentes techniques sérologiques pouvant être utilisées. Le suivi est quant à lui réalisé par une des techniques ayant servi pour le dépistage initial (cf. Tableau 1).

Tableau 1. Codes NABM et libellés actuels des actes relatifs à la sérologie des cysticercoses

Code NABM	Libellés actuels à la NABM
4321	Dépistage par au moins deux techniques parmi les suivantes : ELS – HAGG - EIA - IFI - IDD
4322	Test de confirmation en utilisant la technique IELP
4323	Test de confirmation en utilisant la technique IE
6321	Suivi avec examen itératif du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage par une des techniques mises en œuvre pour ce dépistage

ELS : électrosynérèse (contre immunoélectrophorèse) ; HAGG : hémagglutination sensibilisée ; EIA : technique immunoenzymatique (y compris immunocapture) ; IFI : immunofluorescence ; IDD : immunodiffusion double (Ouchterlony) ; COES : coélectrosynérèse avec sérum de référence positif ; IE(L)P : immunoélectrophorèse ; IE : immunoempreinte (Western Blot).

² L'indication de traitement d'une infection par *T. solium* ne figure pas dans les indications de ce médicament. Son utilisation se fait hors AMM.

³ http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm//telecharge/index_tele.php?p_site=AMELI : NABM, version 46, mise à jour en aout 2017, consulté le 31/01/2018.

2. Champ et méthode d'évaluation

2.1 Objectif de l'évaluation

Cette évaluation a pour objectif de définir les techniques de recherche d'anticorps considérées aujourd'hui comme les plus appropriées dans le diagnostic sérologique de la cysticercose au regard des dernières données de la littérature et de la pratique.

2.2 Champ de l'évaluation

Les propositions de modifications de la CNAMTS pour les actes de sérologie de la cysticercose sont listées dans le Tableau 2 :

- pour la recherche initiale d'anticorps (« dépistage ») : le maintien de l'EIA et l'introduction de l'HAI ; la suppression de quatre techniques : IFI, IDD, HAGG, ELS) ;
- pour la confirmation : le maintien de la technique EI et la suppression de la technique IELP ;
- pour le suivi : suppression de l'acte.

Tableau 2. Propositions de modifications et de libellés de la CNAMTS

Code NABM	Propositions
4321	Recherche d'anticorps par une technique parmi les suivantes : HAI - EIA
4322	Suppression de la confirmation par IELP
4323	Confirmation si nécessaire par la technique d'IE
6321	Suppression du suivi

Les techniques d'imagerie, les techniques d'observation directe et de biologie moléculaire ne figurent pas dans les propositions de modification et n'intègrent pas le champ de cette évaluation.

2.3 Méthode d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport par la HAS est fondée, conformément à ce qui a été défini dans la feuille de route (1), sur :

- l'analyse critique de la littérature synthétique⁴ publiée après 2012, identifiée par une recherche documentaire systématique. En cas de carence de littérature synthétique de bonne qualité méthodologique, il sera alors recherché tous documents décrivant de façon claire et/ou préconisant les techniques de sérodiagnostic, notamment ceux publiés par les organismes et agences sanitaires à l'étranger ;
- l'analyse des données de remboursement issues des bases de l'Assurance maladie ;
- le recueil de la position argumentée des organismes professionnels en tant que parties prenantes : Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière (CNP-BAIHH), Conseil national professionnel d'infectiologie, laboratoire de parasitologie de l'hôpital Cochin⁵ ;
- la compilation des différents éléments dans un argumentaire soumis directement au Collège de la HAS pour validation.

⁴ Recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique, méta-analyses et revues systématiques.

⁵ Centre national de référence pour *Trichinella* et *Fasciola* jusqu'en 2011.

2.4 Recherche documentaire, sélection et analyse

2.4.1 Stratégie de recherche bibliographique et résultats

Conformément à la méthode d'évaluation retenue, seule la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique, méta-analyses et revues systématiques) a été recherchée. Les sources consultées et la période de recherche sont décrites ci-dessous (cf. Tableau 3).

Tableau 3. Sources consultées et période de recherche

Sources interrogées	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Medline</i> ; - <i>Biosis Previews</i> ; - <i>Gale Group Health Periodicals Database</i> ; - banque de données en santé publique (BDSP) ; - littérature scientifique en santé (LiSSa)
Recherches complémentaires	<ul style="list-style-type: none"> - sites Internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; - sites Internet d'organismes professionnels français et étrangers ; - références des publications identifiées
Période de recherche	Recherche de janvier 2012 à décembre 2017, veille documentaire jusqu'en mars 2018

Les équations de recherche, les mots clés utilisés et la liste des sites Internet consultés figurent en Annexe 1.

Cette recherche documentaire a permis d'identifier 51 documents (recherche initiale et recherche complémentaire manuelle, puis veille).

2.4.2 Sélection des documents identifiés

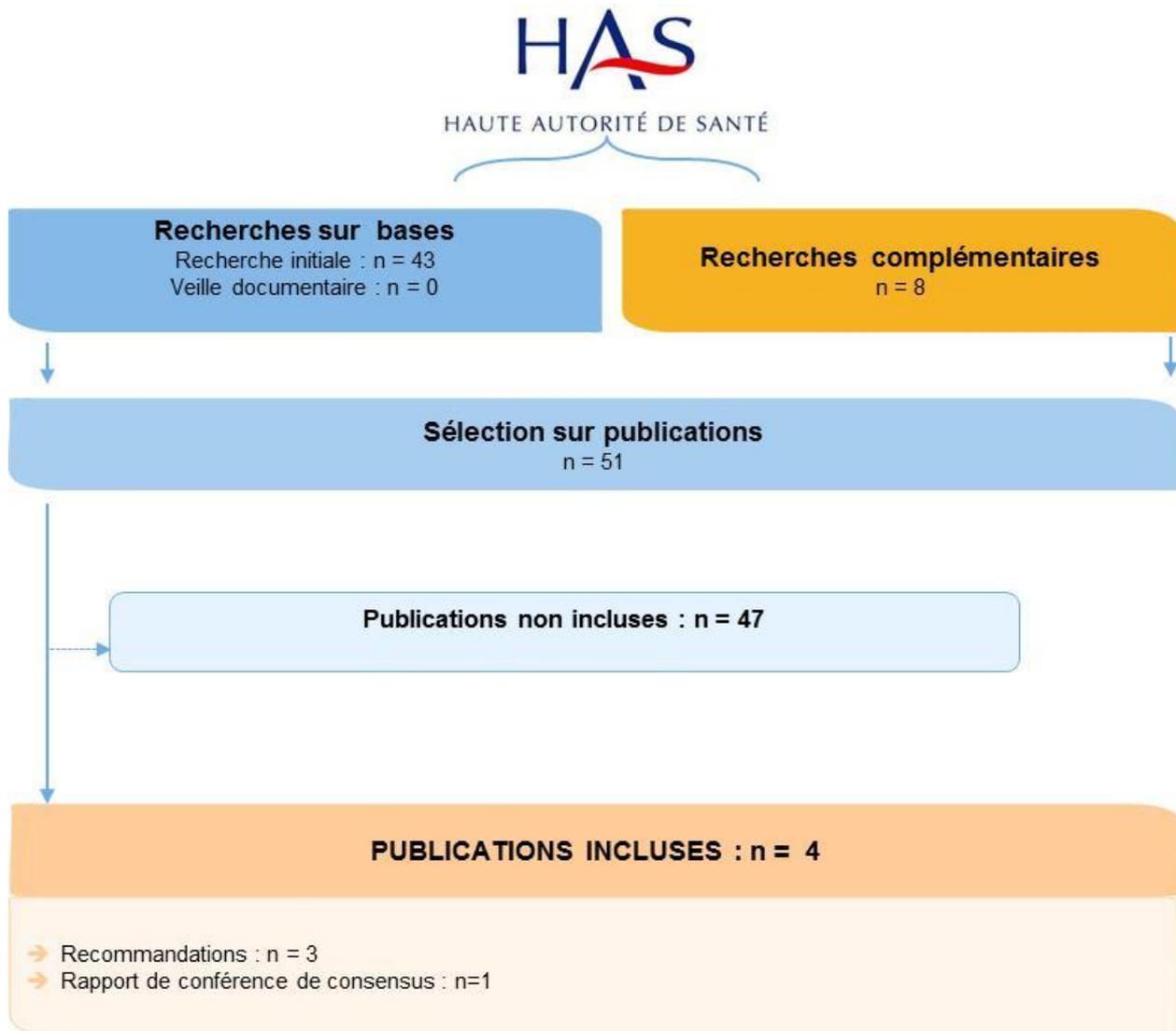
La sélection sur titre et résumé, puis après lecture *in extenso*, des 51 documents identifiés par la recherche (sur base et manuelle) a permis d'exclure les revues générales, les documents ne traitant pas du diagnostic sérologique de la cysticercose chez l'Homme ou les documents hors sujet. Ont ainsi été exclus 47 documents (cf. Figure 1).

Au final, les quatre documents retenus à l'issue du processus de sélection sont :

- recommandations de l'OMS de 2005 intitulées « *WHO/FAO/OIE Guidelines for the surveillance, prevention and control of taeniosis/cysticercosis* » (11) ;
- recommandations d'experts du *British Medical Journal* de 2016 intitulées « *BJM Best Practice Tapeworm infection* » (3) ;
- recommandations d'experts du *COHEMI* « *COordinating resources to assess and improve HEalth status of MIgrants from Latin America* » de 2017 (8) ;
- Rapport de consensus d'experts sous l'égide OMS de 2015 « *Taenia solium taeniosis/cysticercosis diagnostic tools* » (12).

Ces quatre documents sont ou s'apparentent à des recommandations de bonne pratique et traitent tous du diagnostic sérologique de la cysticercose. La recherche n'a par ailleurs pas permis d'identifier de revue systématique (avec ou sans méta-analyse ou de rapport d'évaluation technologique traitant des techniques de sérologie dans la cysticercose).

Figure 1. Diagramme de sélection des références bibliographiques



2.5 Recueil du point de vue des professionnels

2.5.1 Organismes consultés

Les professions sollicitées sont celles impliquées dans la réalisation ou la prescription des actes évalués. Leur point de vue a été recueilli *via* leurs conseils nationaux professionnels (CNP). Il s'agit du :

- CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie ;
- CNP de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière.

Le laboratoire de parasitologie de l'hôpital Cochin⁶ a également été consulté.

2.5.2 Modalité de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013⁷, dans le cas présent comme groupes professionnels concernés en pratique par les conséquences de ce rapport, c'est-à-dire par la réalisation ou la prescription des actes évalués dans ce rapport. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS⁸.

En pratique, le président de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS, ainsi qu'un exemplaire du document de travail de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique. Pour ce qui est du CNR leishmanioses, le responsable a été destinataire de ces documents.

Cette sollicitation a été envoyée le 22 mars 2018. Les trois parties prenantes avaient jusqu'au 20 avril 2018 pour répondre au questionnaire. Cette période a été étendue au 14 mai 2018. La dernière réponse est parvenue le 09 mai 2018. Les points de vue émis par les deux parties prenantes qui ont répondu⁹, sont présentés *in extenso* en Annexe 3. Ces différents points de vue ont ensuite été synthétisés par la HAS dans la partie 3.3 de ce rapport.

⁶ Centre national de référence pour *Trichinella* et *Fasciola* jusqu'en 2011.

⁷ Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « *La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences* ». <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>

⁸ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014. www.has-sante.fr.

⁹ Le CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie n'a pas répondu malgré une relance et prolongation de la durée de consultation.

3. Résultats de l'évaluation

3.1 Appréciation des données de l'Assurance maladie

Les données issues des bases de remboursement du régime général de l'Assurance maladie pour les années 2014 et 2015¹⁰ sont présentées dans le Tableau 4 ci-dessous. Elles révèlent que les actes : i) de confirmation avec la technique d'Immunoélectrophorèse (IELP) [4322] et ii) de suivi [6321] ne sont quasiment plus réalisés. L'IELP est une technique qui est considérée obsolète par le demandeur. L'acte de suivi n'est plus réalisé, il est indiqué dans la demande que le suivi passe aujourd'hui par l'imagerie.

Au regard des données de la base, les autres actes : le dépistage (recherche initiale code 4321) et le test de confirmation (code 4323), semblent toujours être réalisés, avec néanmoins une diminution constatée en 2015 pour le dépistage. Les données contenues dans les bases de remboursement ne permettent par ailleurs pas d'identifier la ou les techniques utilisées pour ces examens.

Tableau 4. Nombre d'actes de sérologie des cysticercoses réalisés en 2014 et 2015

Code NABM	Libellés actuels à la NABM	Nombre d'actes réalisés en 2014	Nombre d'actes réalisés en 2015
4321	« Dépistage » par au moins deux techniques parmi les suivantes : ELS – HAGG - EIA - IFI - IDD	1 501	1 344
4322	Test de confirmation en utilisant la technique IELP	2	3
4323	Test de confirmation en utilisant la technique IE	173	72
6321	Suivi avec examen itératif du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage par une des techniques mises en œuvre pour ce dépistage	1	1

ELS : électrosynérèse (contre immunoélectrophorèse) ; HAGG : hémagglutination sensibilisée ; EIA : technique immunoenzymatique (y compris immunocapture) ; IFI : immunofluorescence ; IDD : immunodiffusion double (Ouchterlony) ; COES : coélectrosynérèse avec sérum de référence positif ; IE(L)P : immunoélectrophorèse ; IE : immunoempreinte (Western Blot).

Il ressort de l'analyse des données de pratique en France que la technique d'IELP n'est plus utilisée pour la confirmation du diagnostic initial de la cysticercose, de même que l'examen de suivi n'est plus réalisé.

3.2 Appréciation des données de la littérature

3.2.1 Présentation des documents

Les quatre documents analysés sont présentés dans le Tableau 5.

Ils se fondent tous sur avis d'experts et sur des études descriptives de « mise au point des tests ». Trois documents mentionnent des études comparatives (3, 11, 12). Seules les recommandations du COHEMI présentent leur méthode d'élaboration et évaluent le niveau de preuve de la littérature

¹⁰ Source BIOLAM Ameli, consulté le 31/01/2018, les données pour 2016 et 2017 n'étaient pas disponibles au moment de la consultation de la base.

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-de-biologie-medicale/biolam/biolam-2013-2015.php>

sur laquelle leurs préconisations se fondent (8). Le niveau de preuve de tous ces documents est jugé faible.

3.2.2 Données de la littérature et principales préconisations

Les préconisations de ces documents sont détaillées dans le Tableau 5.

Parmi les quatre documents analysés, seuls trois mentionnent pour la recherche d'anticorps les techniques d'**IE** et d'**EIA** et pour la recherche d'antigène la technique d'**EIA** (8, 11, 12).

Les recommandations du BMJ quant à elles n'évoquent que la recherche d'anticorps avec la technique d'**IE** (3).

Concernant la recherche d'antigènes, les recommandations de l'OMS précisent qu'elle peut être réalisée sur sérum ou LCS (11). Les recommandations du COHEMI rappellent que la recherche d'antigène constitue un des critères de diagnostic de la neurocysticerose (8).

Par ailleurs, la place de chaque technique dans la séquence diagnostique (recherche initiale ou confirmation) n'est précisée dans aucun document.

Il est rappelé dans les recommandations du COHEMI et des experts du BMJ que la technique d'EIA présente des limites de performance diagnostique avec notamment la possibilité de réactions croisées avec d'autres cestodes (3, 8). Il est également rappelé dans l'ensemble des documents que la sérologie constitue un des critères de diagnostic de la cysticerose en complément d'autres critères, notamment tels que la clinique, l'exposition au parasite, l'imagerie... *etc.*

Concernant le suivi, la sérologie n'est évoquée dans aucun document. Seules deux recommandations évoquent un suivi par imagerie dans le cas de neurocysticerose, sans aucune autre précision (8, 11).

Les techniques de diagnostic sérologique des cysticeroses, mentionnées dans la littérature analysée, sont l'EIA et l'IE. Il n'est néanmoins pas précisé si ces techniques sont utilisées pour les examens de dépistage ou de confirmation.

La technique d'EIA pour la recherche d'antigène dans les LCS apparaît dans trois recommandations et figure parmi les critères de diagnostic de la neurocysticerose.

Les autres techniques ELS, HAGG, IFI, IDD, IELP et HAI ne sont pas mentionnées, de même qu'il n'est pas mentionné de suivi par sérologie. Le suivi s'effectue par imagerie.

Pour la recherche d'anticorps, il apparaît donc que le maintien des techniques d'EIA et d'IE et la suppression des autres techniques (ELS, HAGG, IFI, IDD, IELP) sont congruents avec la demande. L'analyse de la littérature synthétique n'a permis de mettre en évidence aucun élément en faveur de l'inscription de la technique HAI.

Tableau 5. Principales données de la littérature synthétique

Références	Type de document	Principales données sur la sérologie	Remarques
OMS, 2005 (11)	Recommandation	<p>Les techniques d'EIA et d'IE sont mentionnées pour la recherche d'IgG.</p> <p>« La technique d'<i>ELISA</i> est la plus adaptée aux pays en voie de développement en raison de son coût, et de sa simplicité d'utilisation ».</p> <p>« La technique <i>enzyme-linked immuno electrotransfer EITB</i> (<i>immunoblot</i> ou <i>Westernblot</i>) est la plus spécifique ».</p> <p>« Le diagnostic de la neurocysticercose doit se fonder sur l'association de critères diagnostiques : l'imagerie, les tests sérologiques, la clinique et les facteurs d'expositions au parasite... »</p> <p>Sont évoquées les limites de la sérologie pour le suivi « qui ne peut remplacer l'imagerie ».</p> <p>Est mentionnée la recherche d'antigène qui permet d'identifier une neuro-cysticercose active (sur sérum ou LCS).</p>	<p>La méthode d'élaboration n'est pas explicitée.</p> <p>Il n'est pas précisé la place de chacun de ces tests dans le diagnostic ; <i>i.e.</i> recherche initiale ou confirmation.</p> <p>Le suivi par imagerie est évoqué sans autre précision.</p>
OMS, 2015 (12)	Rapport d'une conférence de consensus d'experts sous l'égide de l'OMS	<p>Les techniques d'EIA et d'IE sont mentionnées. Il est précisé qu'elles sont disponibles sous forme de kits commerciaux.</p> <p>L'utilité clinique de la recherche d'anticorps dans les zones d'endémie ne fait pas consensus.</p> <p>Il est rappelé que la sérologie est un des critères de diagnostic de la cysticercose en complément d'autres critères tels que la clinique, l'exposition au parasite, l'imagerie...</p> <p>Est mentionnée la recherche d'antigène (HP10 ou B158/B60) par des kits commerciaux au même titre que la recherche d'anticorps sans autres précisions.</p>	<p>Les infections à <i>T. solium</i> sont endémiques dans les pays impliqués dans cette conférence.</p> <p>La méthode d'élaboration n'est pas précisée.</p> <p>Il n'est pas précisé la place de chacun de ces tests dans le diagnostic ; <i>i.e.</i> recherche initiale ou confirmation.</p> <p>Il n'est pas mentionné d'éléments sur un suivi par sérologie ou imagerie.</p>
Serpa <i>et al</i> , 2016 (3)	Recommandations de bonne pratique du <i>British Medical Journal</i>	<p>Seule la technique d'IE est mentionnée. Il est rappelé « la possibilité de réactions croisées de la sérologie dans le diagnostic de la cysticercose ».</p> <p>Il est rappelé que la sérologie est un des critères de diagnostic de la cysticercose en complément d'autres critères tels que la clinique, l'exposition au parasite, l'imagerie...</p>	<p>La méthode d'élaboration n'est pas clairement explicitée.</p> <p>Il n'est pas mentionné d'éléments sur un suivi par sérologie ou imagerie.</p> <p>La recherche d'antigène n'est pas mentionnée.</p>
COHEMI ; 2017 (8)	Recommandation d'experts du « <i>COordinating resources to assess and improve HEalth status of Migrants from Latin America</i> »	<p>Il est préconisé d'utiliser « les critères diagnostiques récemment mis à jour et largement utilisés ». Niveau de preuve IIb et niveau de la recommandation B.</p> <p>Dans les critères diagnostiques de la neurocysticercose est mentionnée la recherche d'Ac avec l'<i>EITB</i> (<i>WB</i>) ainsi que la recherche d'antigène par <i>ELISA</i>. Il est rappelé les limites des <i>ELISA</i> commerciaux qui peuvent présenter des réactions croisées avec d'autres cestodes.</p> <p>Il est rappelé que la sérologie est un des critères de diagnostic de la cysticercose en complément d'autres critères tels que la clinique, l'exposition au parasite, l'imagerie... L'imagerie est mentionnée dans le suivi des neurocysticercoses.</p>	<p>La méthode est clairement explicitée.</p> <p>Les données concernant la recherche et la sélection de la littérature ne sont cependant pas renseignées.</p> <p>Le suivi par imagerie est évoqué sans autre précision.</p>

3.3 Synthèse du point de vue des parties prenantes

Deux des trois parties prenantes sollicitées ont répondu au questionnaire qui leur a été adressé : le Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière ; et le laboratoire de parasitologie de l'hôpital Cochin. Le Conseil national professionnel d'inféctiologie - Fédération française d'inféctiologie n'a pas répondu à la sollicitation.

Des deux organismes qui ont répondu, aucun n'a émis de réserve sur l'analyse de la littérature et ses conclusions.

► Recherche d'anticorps

Les deux parties prenantes confirment que la recherche d'anticorps se fait en première ligne sur prélèvement sanguin par test immunoenzymatique (EIA) et par immunoempreinte (IE). L'une d'entre-elles précise, par ailleurs, que l'IE est plus sensible et plus spécifique.

Le cas échéant, devant une suspicion de neurocysticerose, la recherche d'Ac se fait également sur liquide cébrospinal par EIA et IE. En effet, une sérologie négative sur prélèvement sanguin ne permet pas d'exclure un neurocysticerose active. Une des parties prenantes a aussi rappelé que la recherche d'antigène dans le LCS fait partie des critères diagnostiques de la neurocysticerose, et qu'elle est à réaliser devant toute suspicion de cette pathologie.

Concernant les autres techniques de recherche d'AC, les deux parties prenantes précisent que la technique d'hémagglutination indirecte (HAI) est une méthode « ancienne » et « n'apporte pas un niveau de certitude suffisant... ». Elles confirment que les techniques d'immunoélectrophorèse (IELP), d'électrosynérèse (ELS), de coélectrosynérèse (COES), d'hémagglutination sensibilisée (HAGG), d'immunofluorescence indirecte (IFI) et d'immunodiffusion double (IDD-Ouchterlony), sont aujourd'hui des techniques obsolètes.

► Suivi

Les parties prenantes confirment que le suivi de la cysticerose ne passe plus par une recherche itérative des anticorps circulants, mais par des techniques d'imagerie.

► Biologie moléculaire

Les parties prenantes précisent pour le diagnostic moléculaire que la recherche d'ADN par PCR est actuellement en cours de développement.

► Conclusion des points de vue des parties prenantes

Deux des trois parties prenantes sollicitées ont répondu et sont favorables aux modifications des techniques proposées pour le diagnostic et le suivi de la cysticerose :

- maintien de la recherche d'anticorps sur prélèvement sanguin par technique immunoenzymatique (EIA ou « ELISA ») et par immunoempreinte (IE « Western blot ») ;
- suppression des techniques obsolètes l'hémagglutination indirecte (HAI), l'immunoélectrophorèse (IELP), l'électrosynérèse (ELS), la coélectrosynérèse (COES), l'hémagglutination sensibilisée (HAGG), l'immunofluorescence indirecte (IFI) et l'immunodiffusion double (IDD-Ouchterlony) ;
- suppression de la recherche itérative par sérologie dans le suivi.

Par ailleurs, devant une suspicion de neurocysticerose, la recherche d'anticorps se fait sur liquide cébrospinal par EIA et IE. Elle est complétée par une recherche d'antigène dans le liquide cébrospinal par EIA.

Conclusion

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) a sollicité, en septembre 2015, l'avis de la HAS sur la révision de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) concernant les actes relatifs au diagnostic biologique de plus de 20 infections en parasitologie et en mycologie. Le présent travail traite des actes liés au diagnostic et au suivi de la cysticerose.

L'objectif de ce travail est de renseigner les techniques de sérodiagnostic actuellement pertinentes pour le diagnostic de la cysticerose.

Les conclusions de la HAS sont présentées dans l'encadré ci-dessous et se fondent sur :

- l'analyse critique de la littérature synthétique ;
- la position argumentée de deux parties prenantes (le Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière, le laboratoire de parasitologie de l'hôpital Cochin) ayant répondu au questionnaire de la HAS.

Les éléments recueillis au cours de cette évaluation convergent avec la majorité des modifications de la nomenclature proposées.

La HAS considère que :

- le diagnostic d'une suspicion de cysticerose passe par la recherche d'anticorps circulant par technique immunoenzymatique (EIA ou « *ELISA* ») et par immunoempreinte (IE « *Western blot* ») ;
- le cas échéant, devant une suspicion de neurocysticerose, la recherche d'anticorps se fait sur liquide cébrospinal par EIA et IE. Elle est complétée par une recherche d'antigène dans le liquide cébrospinal par EIA ;
- les autres techniques ne sont plus à utiliser : l'hémagglutination indirecte (HAI), l'immunoélectrophorèse (IELP), l'électrosynérèse (ELS), la coélectrosynérèse (COES), l'hémagglutination sensibilisée (HAGG), l'immunofluorescence indirecte (IFI) et l'immunodiffusion double (IDD-Ouchterlony) ;
- le suivi sérologique de la cysticerose avec une recherche itérative d'anticorps du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage n'est plus indiqué, il est réalisé aujourd'hui par imagerie.

Annexe 1. Recherche documentaire

► Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française

Le tableau 1 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données Medline. Le nombre total de références obtenues par interrogation de cette base de données bibliographiques est 43.

Tableau 6. Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Type d'étude / sujet		Période
	Termes utilisés	
Diagnostic de la cysticercose		01/2012 – 12/2017
Étape 1	(Cysticercosis OU Taenia solium)/de OU (Cysticercosis OU Pork Tapeworm OU Neurocysticercosis OU Cysticerci OU Taenia solium)/ti,ab	
Et Étape 2	(Guide OU guidance* OU recommandation* OU guideline* OU statement* OU consensus OU position paper)/ti OU (Guidelines as topic OU health planning guidelines OU Practice Guidelines as topic OU Consensus Development Conferences as topic OU Consensus Development Conferences, NIH as topic)/de OU (practice guideline OU guideline OU Consensus Development Conference OU Consensus Development Conference, NIH OU Government Publications)/pt OU (metaanalys* OU meta-analys* OU meta analysis OU systematic review* OU systematic overview* OU systematic literature review* OU systematical review* OU systematical overview* OU systematic literature review* OU systematic literature search/ti,ab OU meta-analysis as topic/de OU meta-analysis/pt OU cochrane database syst rev/ta)	

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; pt : publication type

► Liste des sites consultés

Académie de médecine

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Association française des enseignants de Parasitologie et Mycologie - ANOFEL

Banque de Données en Santé Publique - BDSPP

Bibliothèque Interuniversitaire de Santé - BIUS
Bibliothèque médicale Lemanissier - Lemanissier
CISMeF
EMC traité
Haut conseil de la santé publique - HCSP-i
Institut de recherche pour le développement - IRD
Institut Pasteur
Santé Publique France - SPF
Société de pathologie exotique
Société de pathologie infectieuse de langue française - SPILF
Société française de biologie clinique - SFBC
Société Française de Médecine Générale - SFMG
Société Française de Parasitologie

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR
American association for clinical chemistry - AACC
American College of Physicians - ACP
American society of parasitologists - ASP
American Society of Tropical Medicine and Hygiene - ASTMH
Asia-Pacific Society of Clinical Microbiology and Infection - APSCMI
Association française des enseignants de Parasitologie et Mycologie - ANOFEL
Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada - AMMI
Australasian College of Tropical Medicine - ACTM
Australasian Society for Infectious Diseases - ASID
Australian Society for Parasitology - ASP
BC Guideline - British Columbia Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC
BMJ Clinical Evidence - BMJ CE
British Infection Association - BIA
British Society for Parasitology - BSP
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases - CACMID
Canadian Foundation for Infectious Diseases - CFID
Centers for Disease Control and Prevention - CDC
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
Centre for Reviews and Dissemination - CRD databases

Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI
CMA Infobase
Cochrane Library
Collège des médecins du Québec - CMQ
European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC
European Commission - Public health
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID
Guidelines - Summarizing clinical guidelines for primary care
Guidelines International Network - GIN
Health and Medicine Division - HMD
Health Evidence Network - WHO - HEN
Health Technology Assessment – International - HTAi
Infectious Diseases Society of America - IDSA
Institut de recherche pour le développement - IRD
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESS
Institut national de santé publique du Québec - INSPQ
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Institute of Tropical Medicine - ITG
International Federation for Tropical Medicine - IFTM
International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA
International Society for Infectious Diseases - ISID
Laboratoire de santé publique du Québec - LSPQ
Ministry of Health of New Zealand
Ministry of Health Singapore - Clinical Practice Guidelines
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA
National Electronic Library of Infection - NELI
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Health Services - NHS
National Health Services Scotland - NHS Scotland
National Institute for Health and Care Excellence - Evidence search
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
National Institute for Health Research - Health Technology Assessment programme
National Institutes of Health - NIH
Neglected tropical disease support center - NTD
Public Health England - PHE

PubMed Health

Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene - RSTMH

Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN

Société québécoise de biologie clinique - SQBC

Toward Optimized Practice - TOP

Tripdatabase

U.S. Preventive Services Task Force - USPSTF

Veterans Affairs Technology Assessment Program

Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines - VA/DoD

World Health Organization - WHO

Annexe 2. Liste des tableaux et figure

Tableau 1. Codes NABM et libellés actuels des actes relatifs à la sérologie des cysticercoses	9
Tableau 2. Propositions de modifications et de libellés de la CNAMTS	10
Tableau 3. Sources consultées et période de recherche	11
Tableau 4. Nombre d'actes de sérologie des cysticercoses réalisés en 2014 et 2015	14
Tableau 5. Principales données de la littérature synthétique	16
Tableau 6. Stratégie de recherche dans la base de données Medline	19
Figure 1. Diagramme de sélection des références bibliographiques	12

Annexe 3. Contributions *in extenso* des parties prenantes

QUESTIONNAIRE ET RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL

ACTUALISATION DES ACTES DE BIOLOGIE MÉDICALE RELATIFS AU DIAGNOSTIC DE LA CYSTICERCOSE, DISTOMATOSE, ET TRICHINELLOSE

MARS 2018

L'objectif de ce questionnaire est de recueillir la position de votre organisme professionnel ou laboratoire quant aux techniques de diagnostic sérologique actuellement utilisées pour le diagnostic des trois parasitoses suivantes : cysticercose, distomatose et trichinellose, en vue d'actualiser la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents sources¹¹ auxquels vous vous référez et de les joindre aux réponses du questionnaire.

Les professions sollicitées sont celles impliquées dans la réalisation ou la prescription des actes évalués. Il s'agit du :

- CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie ;
- CNP de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière ;
- laboratoire de parasitologie de l'hôpital Cochin.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, les argumentaires qui vous ont été transmis demeurent par conséquent strictement confidentiels.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le **20 avril 2018** (has.seap.secretariat@has-sante.fr). Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par la position de votre organisme, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile

¹¹ Ces documents doivent répondre aux critères de sélection énoncés dans les argumentaires (partie 2.4).

► Conseil National Professionnel de Biologie des Agents Infectieux-Hygiène Hospitalière

A – CYSTICERCOSE

De l'argumentaire ci-joint, il ressort les éléments suivants qui sont résumés ci-après dans le tableau :

Libellé <u>actuel</u> de l'acte à la NABM (aout 2017)	Propositions de <u>modifications</u> émises par la CNAMTS	Synthèse de l'analyse de la littérature (cf. chapitre 3 de l'argumentaire)
Sérologie parasitaire – CYSTICERCOSE		
Dépistage par au moins deux techniques parmi les suivantes : ELS - HAGG - EIA - IFI - IDD (code 4321)	Modification Recherche d'anticorps par une technique parmi les suivantes : HAI - EIA.	Les techniques mentionnées sont l'EIA et l'IE. Les autres techniques ELS, HAGG, IFI, IDD, IELP et HAI ne sont pas mentionnées dans la littérature synthétique analysée.
Test de confirmation en utilisant la technique IELP (code 4322)	Suppression	N'est plus utilisé
Test de confirmation en utilisant la technique IE (code 4322)	Maintien (aucune modification envisagée)	L'IE fait partie des techniques mentionnées.
Suivi avec examen itératif du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage par une des techniques mises en œuvre pour ce dépistage (code 6321)	Suppression	N'est plus utilisé, le suivi est réalisé par imagerie

ELS : électrosynérèse (contre immunoélectrophorèse) ; HAGG : hémagglutination sensibilisée ; EIA : technique immunoenzymatique (y compris immuno-capture) ; IFI : immunofluorescence ; IDD : immunodiffusion double (Ouchterlony) ; COES : coélectrosynérèse avec sérum de référence positif ; IE(L)P : immunoélectrophorèse ; IE : immunoempreinte (Western Blot).

Votre organisme considère-t-il que le test immunoenzymatique (EIA ou « ELISA ») est la technique à utiliser pour la recherche initiale de la cysticercose ?

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

A1

Réponse :

Les tests de type EIA sont aujourd'hui les techniques les mieux adaptées aux contraintes de l'automatisation de la biologie, de la certification, et de la capacité à détecter de faibles quantité d'anticorps de manière fiable et surtout d'antigènes.

Expert Rev Neurother. 2018 Apr;18(4):289-301 Neurocysticercosis: the good, the bad, and the missing. Carpio A, Fleury A, Romo ML, Abraham R.

A2

Votre organisme considère-t-il que l'immunoempreinte (IE) (Western blot) est la technique à utiliser pour la confirmation du diagnostic de la cysticercose après une recherche initiale d'anticorps positive (EIA positif) ?

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse :

L'immunoblot est une technique réputée plus spécifique, mais dont les performances sont très dépendantes du matériel biologique, du laboratoire et de l'expérience. La PCR/séquençage n'est pas assez développée, et elle devrait apporter des réponses plus intéressantes dans l'avenir.

Restreindre la confirmation à l'immunoblot risque de réduire le développement de méthodes moléculaires dans un avenir proche.

*Notamment les approches moléculaires de type PCR pourrait être intéressantes sur les matrices autres que le sérum, par exemple pour l'analyse du LCR (cf. Carpio A et al. Validity of a PCR assay in CSF for the diagnosis of neurocysticercosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017 Jan 16;4(2):e324.).*

Concernant l'hémagglutination indirecte (HAI), cette technique n'a pas été retrouvée dans la littérature analysée.

Votre organisme considère-t-il que cette technique est actuellement une alternative à l'EIA (« ELISA ») pour la recherche initiale de la cysticercose ?

A3

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse :

NON, l'HAI est une méthode très indirecte, ancienne, et qui n'apporte pas le niveau de certitude suffisant pour persister dans la démarche diagnostique.

Non : l'HAI a un niveau de certitude inférieur aux techniques EIA actuelles.

Votre organisme peut-il confirmer que l'immunoélectrophorèse (IELP), l'électrosynérèse (ELS), la coélectrosynérèse (COES), l'hémagglutination sensibilisée (HAGG), l'immunofluorescence indirecte (IFI) et l'immunodiffusion double (IDD-Ouchterlony), sont aujourd'hui des techniques obsolètes qui ne sont plus utilisées dans le diagnostic (recherche initiale ou confirmation) de la cysticercose, comme l'indique la littérature analysée ?

A4

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse :

Oui, ces techniques sont obsolètes car elles sont pour l'essentiel très dépendantes de la source d'antigènes et de leur préparation, ce qui ne permet pas de portabilité des résultats, ni d'accréditation solide.

Votre organisme confirme-t-il que le suivi de la cysticercose ne passe plus par une recherche itérative des anticorps circulants, mais par des techniques d'imagerie, comme l'indique la littérature analysée ?

A5

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse :

La biologie n'est qu'une preuve indirecte de l'exposition au pathogène, et l'imagerie est la seule capable de faire le lien entre une localisation et des symptômes. Les progrès considérables de l'imagerie la mettent en première place dans la démarche diagnostique et dans le suivi thérapeutique.

REMARQUES LIBRES

R1 Avez-vous des informations complémentaires à apporter ?

Réponse :

R2 Avez-vous des observations sur les versions intermédiaires des trois argumentaires de la HAS fournis (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur, points à ajouter, autre...) ?

Réponse :

► Laboratoire de bactériologie de l'hôpital Cochin

A – CYSTICERCOSE

De l'argumentaire ci-joint, il ressort les éléments suivants qui sont résumés ci-après dans le tableau :

Libellé <u>actuel</u> de l'acte à la NABM (aout 2017)	Propositions de <u>modifications</u> émises par la CNAMTS	Synthèse de l'analyse de la littérature (cf. chapitre 3 de l'argumentaire)
Sérologie parasitaire – CYSTICERCOSE		
Dépistage par au moins deux techniques parmi les suivantes : ELS - HAGG - EIA - IFI - IDD (code 4321)	Modification Recherche d'anticorps par une technique parmi les suivantes : HAI - EIA.	Les techniques mentionnées sont l'EIA et l'IE. Les autres techniques ELS, HAGG, IFI, IDD, IELP et HAI ne sont pas mentionnées dans la littérature synthétique analysée.
Test de confirmation en utilisant la technique IELP (code 4322)	Suppression	N'est plus utilisé
Test de confirmation en utilisant la technique IE (code 4322)	Maintien (aucune modification envisagée)	L'IE fait partie des techniques mentionnées.
Suivi avec examen itératif du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage par une des techniques mises en œuvre pour ce dépistage (code 6321)	Suppression	N'est plus utilisé, le suivi est réalisé par imagerie

ELS : électrosynérèse (contre immunoélectrophorèse) ; HAGG : hémagglutination sensibilisée ; EIA : technique immunoenzymatique (y compris immuno-capture) ; IFI : immunofluorescence ; IDD : immunodiffusion double (Ouchterlony) ; COES : coélectrosynérèse avec sérum de référence positif ; IE(L)P : immunoélectrophorèse ; IE : immunoempreinte (Western Blot).

Votre organisme considère-t-il que le test immunoenzymatique (EIA ou « ELISA ») est la technique à utiliser pour la recherche initiale de la cysticerose ?

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

A1 Réponse :

Non. Une sérologie négative n'exclut pas une cysticerose. L'EIA a une faible sensibilité dans les cas de neurocysticercoses calcifiées et donne des réactions non spécifiques avec certaines parasitoses (1, 2). La recherche concomitante de l'Ag ou l'ADN parasitaire dans le LCR est recommandée (3, 4, 5). L'association de ces techniques augmente la sensibilité du diagnostic (4).

Votre organisme considère-t-il que l'immunoempreinte (IE) (Western blot) est la technique à utiliser pour la confirmation du diagnostic de la cysticerose après une recherche initiale d'anticorps positive (EIA positif) ?

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

A2 Réponse :

Oui. L'IE est plus spécifique que l'EIA (1, 4). Elle est aussi plus sensible lorsque l'Ag utilisé est la LLGP (lentil-lectin purified glycoprotein) (1, 2). Une recherche initiale négative associée à une forte suspicion (symptomatologie et imagerie compatibles, critères d'exposition) ne doit pas éliminer le diagnostic et doit faire réaliser en plus de l'EIA une IE. Cependant, une sérologie négative n'exclut pas une cysticerose. L'IE peut être négative en cas de neurocysticercoses calcifiées ou de lésions uniques intracrâniennes. La recherche concomitante de l'Ag ou l'ADN parasitaire dans le LCR est recommandée (4,5).

Concernant l'hémagglutination indirecte (HAI), cette technique n'a pas été retrouvée dans la littérature analysée.

Votre organisme considère-t-il que cette technique est actuellement une alternative à l'EIA (« ELISA ») pour la recherche initiale de la cysticerose ?

A3 *(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).*

Réponse :

Pas d'avis. En effet, cette technique n'est pas rapportée dans la littérature et à notre connaissance, elle n'est pas utilisée par les laboratoires de parasitologie effectuant cette recherche (6).

Votre organisme peut-il confirmer que l'immunoélectrophorèse (IELP), l'électrosynérèse (ELS), la coélectrosynérèse (COES), l'hémagglutination sensibilisée (HAGG), l'immunofluorescence indirecte (IFI) et l'immunodiffusion double (IDD-Ouchterlony), sont aujourd'hui des techniques obsolètes qui ne sont plus utilisées dans le diagnostic (recherche initiale ou confirmation) de la cysticerose, comme l'indique la littérature analysée ?

A4

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse :

Oui, sauf l'IFI qui est encore utilisée par certains laboratoires de parasitologie (6).

Votre organisme confirme-t-il que le suivi de la cysticerose ne passe plus par une recherche itérative des anticorps circulants, mais par des techniques d'imagerie, comme l'indique la littérature analysée ?

A5 (Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse :

Oui (7).

REMARQUES LIBRES

Avez-vous des informations complémentaires à apporter ?

Réponse :

Cysticerose

R1

- Une recherche d'anticorps négative n'exclut pas une cysticerose. La recherche concomitante de l'Ag ou l'ADN parasitaire dans le LCR devrait être associée dans le diagnostic de neurocysticerose. L'Ag entre dans les critères d'exposition de la neurocysticerose (1). Un Ag positif (dosage en EIA) signe que l'infection est active (parasite vivant) et est utile dans le suivi de la neurocysticerose (16). Cependant, la recherche d'Ag est peu sensible et sa spécificité n'a pas été étudiée dans les populations exposées (1). La mise en évidence de l'ADN parasitaire dans le LCR a une sensibilité de 83,3 à 96,7 % et une spécificité de 80 à 100 % (3, 4, 5). Sa sensibilité pourrait être diminuée en cas de lésion unique (5). Elle permet de confirmer le diagnostic de neurocysticerose chez des patients qui n'ont pas séjourné en zone d'endémie depuis plus de 7 ans (5). Elle permet de pallier à certains faux-négatifs de la recherche d'anticorps voire de l'imagerie (4).

Avez-vous des observations sur les versions intermédiaires des trois argumentaires de la HAS fournis (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur, points à ajouter, autre...) ?

R2

Réponse :

Cysticerose

- Page 7, « contamination exogène » : Les œufs fragiles libèrent rapidement l'embryophore qu'ils contiennent. Ceux sont les embryophores, très résistants, qui sont retrouvés dans l'environnement et sont ingérés.

Références

1. Del Brutto OH, Nash TE, White AC Jr, Rajshekhar V, Wilkins PP, Singh G, Vasquez CM, Salgado P, Gilman RH, Garcia HH. Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. J Neurol Sci. 2017 Jan 15;372:202-210.

2. Garcia HH, Castillo Y, Gonzales I, Bustos JA, Saavedra H, Jacob L, Del Brutto OH, Wilkins PP, Gonzalez AE, Gilman RH; Cysticercosis Working Group in Peru. Low sensitivity and frequent cross-reactions in commercially available antibody detection ELISA assays for *Taenia solium* cysticercosis. Trop Med Int Health. 2018 Jan;23(1):101-105.

3. Almeida CR, Ojopi EP, Nunes CM, Machado LR, Takayanagui OM, Livramento JA, Abraham R, Gattaz WF, Vaz AJ, Dias-Neto E. *Taenia solium* DNA is present in the cerebrospinal fluid of neurocysticercosis patients and can be used for diagnosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Aug;256(5):307-10.
4. Michelet L, Fleury A, Sciutto E, Kendjo E, Fragoso G, Paris L, Bouteille B. Human neurocysticercosis: comparison of different diagnostic tests using cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol*. 2011 Jan;49(1):195-200.
5. Yera H, Dupont D, Houze S, Ben M'rad M, Pilleux F, Sulahian A, Gatey C, Gay Andrieu F, Dupouy-Camet J. Confirmation and follow-up of neurocysticercosis by real-time PCR in cerebrospinal fluid samples of patients living in France. *J Clin Microbiol*. 2011 Dec;49(12):4338-40.
6. Anofel. Analyses rares. Sérologies parasitaires. Catalogue Sept 2017. http://anofel.net/images/analysesrares/seropara_092017
7. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol*. 2014 Dec;13(12):1202-15.
8. Sarkari B, Khabisi SA. Immunodiagnosis of Human Fascioliasis: An Update of Concepts and Performances of the Serological Assays. *J Clin Diagn Res*. 2017 Jun;11(6):OE05-OE10. Review.
9. Hammami H, Ayadi A, Camus D, Dutoit E. [Diagnostic value of the demonstration of specific antigens of *Fasciola hepatica* by western blot technique]. *Parasite*. 1997 Sep;4(3):291-5.
10. Escalante H, Davelois K, Ortiz P, Rodríguez H, Díaz E, Jara C. [Western blot technique standardization of the diagnosis of human fasciolosis using *Fasciola hepatica* excreted-secreted antigens]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011 Jul-Sep;28(3):454-61.
11. Dupouy-Camet J, Murrell KD. Guidelines for the surveillance, management, prevention and control of trichinellosis. FAO/WHO/OIE 2007; p. 108 <http://www.oie.int/doc/ged/D11303.PDF>
12. Dupouy-Camet J, Lacour S, Vallée I, Yera H, Boireau P. Trichinelloses. EMC - Maladies infectieuses 2015; 12 : 1-13.
13. Yera H, Andiva S, Perret C, Limonne D, Boireau P, Dupouy-Camet J. Development and evaluation of a Western blot kit for diagnosis of human trichinellosis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003 Sep;10(5):793-6.
14. Gari-Toussaint M, Tieulié N, Baldin J, Dupouy-Camet J, Delaunay P, Fuzibet JG, Le Fichoux Y, Pozio E, Marty P. Human trichinellosis due to *Trichinella britovi* in southern France after consumption of frozen wild boar meat. *Euro Surveill*. 2005 Jun;10(6):117-8.
15. Mendez-Loredo B, Martínez y Zamora R, Chapa-Ruiz R, Salinas-Tobón R. Class specific antibody responses to newborn larva antigens during *Trichinella spiralis* human infection. *Parasite*. 2001 Jun;8(2 Suppl):S152-7.
16. Paredes A, Sáenz P, Marzal MW, Orrego MA, Castillo Y, Rivera A, Mahanty S, Guerra-Giraldez C, García HH, Nash TE; Cysticercosis Working Group in Peru. Anti-*Taenia solium* monoclonal antibodies for the detection of parasite antigens in body fluids from patients with neurocysticercosis. *Exp Parasitol*. 2016 Jul;166:37-43.
17. Mas-Coma S, Bargues MD, Valero MA. Diagnosis of human fascioliasis by stool and blood techniques: update for the present global scenario. *Parasitology*. 2014 Dec;141(14):1918-46.

Références

1. Haute Autorité de Santé. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la distomatose à *Fasciola hepatica*, la cysticercose et la trichinellose. Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/fdr_distomatoses_cysticercose_trichinellose_vd.pdf
2. Jambou R, Razafimahefa J, Rahantamalala A. Cysticercose [8-511-A-12]. *Encycl Med Chir Maladie infectieuse* 2017;14(4).
3. Serpa JA, Chou A. Tapeworm infection. London: BMJ; 2016.
<http://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/358/pdf/358.pdf>
4. Centers for disease control and prevention. Cysticercosis. Resources for Health Professionals. Atlanta: CDC; 2014.
https://www.cdc.gov/parasites/cysticercosis/health_professionals/index.html
5. Laranjo-Gonzalez M, Devleeschauwer B, Trevisan C, Allepuz A, Sotiraki S, Abraham A, *et al.* Epidemiology of taeniosis/cysticercosis in Europe, a systematic review: Western Europe. *Parasit Vectors* 2017;10(1):349.
6. Association française des enseignants de parasitologie et mycologie. Taeniasis et Cysticercose. Dans: Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Réussir les épreuves classantes nationales. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016. p. 177-89.
7. World Health Organization, Donadeu M, Lightowlers MW, Fahrion AS, Kessels J, Abela-Ridder B. *Taenia solium*: carte d'endémicité actualisée de l'OMS pour 2016. *Relevé épidémiologique hebdomadaire* 2015;(49-50):595-9.
8. Zammarchi L, Bonati M, Strohmeier M, Albonico M, Requena-Mendez A, Bisoffi Z, *et al.* Screening, diagnosis and management of human cysticercosis and *Taenia solium taeniasis*: technical recommendations by the COHEMI project study group. *Trop Med Int Health* 2017;22(7):881-94.
9. Ministère des solidarités et de la santé. Zentel 400 mg, comprimé. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. Paris 2017.
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65565944&typedoc=R>
10. Ministère des solidarités et de la santé. Biltricide 600 mg, comprimé pelliculé quadrisécable. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. Paris 2017.
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60996403>
11. World Organisation for Animal Health, World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Guidelines for the surveillance, prevention and control of taeniosis/cysticercosis. Paris: OIE; 2005.
<http://www.oie.int/doc/ged/d11245.pdf>
12. World Health Organization. *Taenia Solium* Taeniasis/cysticercosis diagnostic tools. Report of a stakeholder meeting, Geneva, 17–18 December 2015. Geneva: WHO; 2015.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206543/1/9789241510516_eng.pdf

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Juillet 2018
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Renseigner les techniques de sérodiagnostic actuellement pertinentes pour le diagnostic de la cysticercose
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.5.1
Demandeur	CNAM
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Nadia ZEGHARI-SQUALLI) Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : CNP de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière. Laboratoire de parasitologie de l'hôpital Cochin. Cf. chapitre 2.5.1
Recherche documentaire	De janvier 2012 à mars 2018 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 1) Réalisée par Marie GEORGET, documentaliste, avec l'aide de Yasmine LOMBRY, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Nadia ZEGHARI-SQUALLI, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : juin 2018
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Avis HAS (juin 2018) disponible sur www.has-sante.fr

~



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