

HAS

Anofel 28/3/2019



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

L'HAS a produit des recommandations d'actualisation des actes de biologie médicale relatives à différentes affections qui devront être traduites dans la NABM pour leurs applications et leurs codifications.

Les textes sont disponibles sur le [site de l'HAS](#) et sont mis en ligne sur le site ANOFEL au fur et à mesure. De nouveaux avis ont été publiés récemment

Pour chaque pathologie, un avis et un argumentaire sont publiés :

- Diagnostic de la [pneumocystose](#) (octobre 2017) : avis et argumentaire
- Diagnostic des [candidoses invasives](#) (octobre 2017) : avis et argumentaire
- Diagnostic de la [leishmaniose](#) (juillet 2017) : avis et argumentaire
- Diagnostic des [échinococcoses alvéolaires](#) (juillet 2017) : avis et argumentaire
- Diagnostic de l'aspergillose (juin 2017) : avis et argumentaire
- Diagnostic de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé (mai 2017) : avis et argumentaire
- Diagnostic de l'anguillulose (avril 2017) : avis et argumentaire
- Diagnostic de la toxocarose (mars 2017) : avis et argumentaire
- Diagnostic de la toxoplasmose de l'immunocompétent avec pour rappel les [recommandations de 2009](#) sur le suivi au cours de la grossesse (février 2017) : avis et argumentaire.
- Diagnostic de la schistosomose (janvier 2017) : avis et argumentaire
- Diagnostic du paludisme (décembre 2016) : avis et argumentaire

ARGUMENTAIRE

Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la strongyloïdose (anguillulose)

Avril 2017

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Résumé	5
Introduction	6
1. Contexte	7
1.1 Source d'information	7
1.2 La strongyloïdose (ou anguillulose)	7
1.2.1 Le parasite (<i>Strongyloides stercoralis</i>)	7
1.2.2 Le cycle évolutif	7
1.2.3 Physiopathologie et manifestations cliniques	9
1.2.4 Manifestations cliniques	9
1.2.5 Éléments sur l'épidémiologie	10
1.2.6 Éléments sur le diagnostic biologique	10
1.2.7 Traitements	12
1.3 Conditions actuelles de prise en charge par l'Assurance maladie	12
2. Méthode d'évaluation	13
2.1 Champ de l'évaluation	13
2.2 Recherche documentaire, sélection et analyse	13
2.2.1 Stratégie de recherche bibliographique et résultats	13
2.2.2 Sélection des documents identifiés	14
2.3 Recueil du point de vue des professionnels	16
2.3.1 Organismes consultés	16
2.3.2 Modalités de consultation	16
3. Résultats de l'évaluation	17
3.1 Estimation du nombre de recherches d'Ac anti-S. stercoralis réalisées en France	17
3.2 Analyse critique de la littérature	17
3.2.1 Présentation des recommandations de bonne pratique sélectionnées	17
3.2.2 Données de la littérature quant à la sérologie (recherche des Ac sériques)	18
3.2.3 Données de la littérature quant à l'examen des selles	18
3.2.4 Populations cibles	19
3.2.5 Conclusions de l'analyse de la littérature	19
3.3 Synthèse de la position des organismes professionnels	23
3.3.1 Sérologie (recherche des Ac sériques)	23
3.3.2 Recherche des larves dans les selles	23
3.3.3 Séquence des examens	23
3.3.4 Conséquences de résultats positifs	24
3.3.5 Conclusion de la position des parties prenantes	24
Conclusions	25
Annexe 1. Recherche documentaire	26
Annexe 2. Listes des tableaux et figures	30
Annexe 3. Présentation et analyse méthodologique des documents retenus	31
Annexe 4. Réponses et entretiens des parties prenantes	34
Références	57
Fiche descriptive	59

Synthèse de l'analyse critique de la littérature

La littérature analysée est composée de huit recommandations de bonne pratique. Ces huit recommandations sont récentes et de bonne qualité méthodologique. **Toutes préconisent la sérologie (recherche des Ac sérique anti-S. stercoralis) et cinq sur huit préconisent l'examen des selles dans le diagnostic de la strongyloïdose.**

La positivité de l'un ou l'autre de ces examens conditionne l'administration d'ivermectine.

La seule technique mentionnée pour la sérologie est immunoenzymatique (« ELISA ») (2 recommandations). Aucune technique n'est mentionnée pour l'examen des selles.

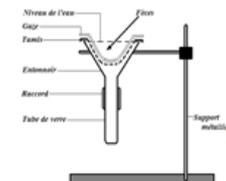
Les principaux éléments rappelés par les recommandations sont :

- ✓ la positivité de l'examen des selles (observation des larves de *Strongyloides stercoralis*) apporte « le diagnostic de certitude » ;
- ✓ la sensibilité de la sérologie est meilleure que celle de l'examen des selles qui doit être répliquée plusieurs fois pour pallier cette faible sensibilité ; des réactions croisées de la sérologie avec d'autres parasitoses sont possibles notamment les filaires.

Les principales populations cibles mentionnées par les recommandations sont :

- ✓ les personnes migrantes ou réfugiées originaires de zone d'endémie à leur arrivée ;
- ✓ les patients présentant des signes cliniques évocateurs d'une strongyloïdose (sous traitement immunosuppresseur ou non) ;
- ✓ les patients originaires ou ayant vécu en zones d'endémie, avant la mise sous traitement immunosuppresseur (notamment corticothérapie à dose élevée au long cours).

=> Ajout de la technique de Baermann ou équivalent à l'EPS standard



Diagnostic de la strongyloïdose (anguillulose)

Comme mentionné dans la feuille de route (1), la demande porte sur la modification du libellé d'un acte déjà inscrit à la NABM (recherche sur selles) et sur l'inscription d'un autre acte (sérologie) :

- pour la recherche dans les selles, il s'agit de préciser son indication « diagnostic de certitude » ;
- pour la sérologie, il s'agit de créer un acte de recherche d'anticorps anti-*Strongyloïdes stercoralis* en précisant la technique utilisée (technique immunoenzymatique).

L'état actuel de la NABM avec les indications et les limitations mentionnées¹ et les propositions de modification pour les actes à évaluer sont reportées dans le Tableau 1. Il faut noter que l'acte de rechercher des larves d'anguillule (code 0264) vient à la suite de la réalisation d'un examen parasitologie des selles « classique » (code 0286 ou 0287). Figure également dans ce tableau un acte de sérologie pour une infection parasitaire sans mention de l'espèce et qui peut donc être utilisé actuellement pour la tarification des sérologies anti-*Strongyloïdes stercoralis*. Le Tableau 1 comporte également le nombre de réalisations pour les années 2014 et 2015 des actes évoqués.

Tableau 1. Liste des actes évalués, ou en lien avec l'évaluation, libellés actuels et propositions de modification, nombre de réalisations en France en 2014 et 2015.

Code actuel NABM	Libellé	Proposition de modification	Nombre d'actes en 2014 et 2015 ²
Parasitologie, examen des selles			
0264	Recherche sur selles récemment émises, des larves d'anguillules par la technique d'extraction de Baermann (à l'initiative du directeur de laboratoire, selon les antécédents géographiques du patient). Cet acte suit la réalisation d'un examen parasitologie des selles « classique » (code 0286 ou 0287).	Maintien de l'acte avec précision de son indication (diagnostic de certitude)	18 882 16 369
Sérologie parasitaire			
na	Recherche d'anticorps anti- <i>Strongyloïdes stercoralis</i> par EIA (technique immunoenzymatique « ELISA ») avant corticothérapie ou après éruption urticarienne au cours de la corticothérapie chez les sujets ayant séjourné en zone d'endémie.	Création de l'acte	na
4362	Sérodiagnostic d'une infection parasitaire ne figurant pas par ailleurs à la nomenclature.	Maintien	7 800 10 060

ARGUMENTAIRE

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

Juillet 2017

Tableau 1. Liste des actes évalués, ou en lien avec l'évaluation ; libellés actuels et propositions de modification ; nombre de réalisations en France en 2014 et 2015.

Code	Libellé actuel de l'acte à la NABM (avril 2017)	Propositions de modification de la CNAMTS	Nombre ² d'actes en 2014 et 2015*
Sérologie parasitaire – Leishmaniose			
4344	Dépistage par au moins 2 techniques parmi les suivantes : EIA - IFI - 	Modification : pour les leishmanioses viscérales ou cutanéomuqueuses, recherche d'anticorps par une des techniques suivantes : EIA, IFI	1 138 1 298*
4345	Test de confirmation par IE	Maintien	311 284*
6344	Suivi avec examen itératif du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage par une des techniques mises en œuvre pour ce dépistage	Suppression	0 4*
Parasitologie			
na	Aucun	Création : recherche de l'ADN de <i>Leishmania</i> dans un prélèvement sanguin ou tissulaire par amplification génique avec estimation quantitative	na (estimé à 5 000 par an par le demandeur)

NABM 51

- Maintenu
- Pas encore PCR

LEISHMANIOSE : PCR + AC

Quatre des cinq parties prenantes sollicitées ont répondu et sont toutes favorables aux modifications proposées :

- l'introduction de la recherche d'ADN *Leishmania* (PCR) ;
- le maintien de la recherche des Ac sériques (avec une technique EIA ou IFI) ;
- le maintien de la confirmation de la sérologie par IE ;
- la suppression de la technique d'agglutination ;
- la suppression du suivi par sérologie.

La recherche d'ADN *Leishmania* (par PCR) est indiquée :

- **dans le diagnostic de toute suspicion de leishmanioses (cutanée, cutanéomuqueuse et viscérale) ;**
- **dans le suivi de la forme viscérale des patients immunodéprimés.**

Elle s'effectue sur prélèvement sanguin ou de moelle osseuse pour les cas de suspicion de forme viscérale et sur prélèvement de lésions, obtenu par biopsie, ponction, grattage, écouvillonnage... pour les formes cutanées ou cutanéomuqueuses. Le résultat est quantitatif sur prélèvement sanguin et qualitatif pour tous les autres prélèvements. Le suivi par PCR pour les formes viscérales peut intervenir tous les trois mois chez les patients immunodéprimés.

La recherche d'anticorps sériques est indiquée dans le diagnostic des formes viscérales ou cutanéomuqueuses.

Les techniques sont l'EIA ou l'IFI pour la recherche initiale d'Ac sériques, et l'IE pour la confirmation.

La sérologie n'a pas été citée comme examen pour le suivi.

La séquence de la recherche des Ac sériques et de l'amplification génique n'a pas été clairement établie par les parties prenantes pour les formes où ces deux examens sont retenus par elles : forme viscérale et forme cutanéomuqueuse ; leurs réponses semblent néanmoins indiquer qu'ils sont réalisés concomitamment.

Ac et Ag solubles *Candida sp*

ARGUMENTAIRE

Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic des candidoses invasives

2.1 Champ d'évaluation

Le demandeur propose de modifier la partie de la NABM relative au diagnostic de candidoses systémiques (partie sérologie) comme suit (Tableau 6). Les actes de recherche directe (hémoculture, isolement, caractérisation) restant inchangés.

Tableau 6. Proposition de nomenclature pour le diagnostic de candidoses systémiques

Code NABM	Libellé
4313	Recherche d'anticorps notamment par la technique suivante : EIA La cotation est limitée à l'utilisation d'antigènes de deux espèces de <i>Candida</i> différentes dont obligatoirement <i>Candida albicans</i> . Il est recommandé de faire une cinétique afin d'observer les variations des taux d'anticorps spécifiques anti- <i>Candida</i> dans le temps et d'éliminer les patients colonisés.
4317	Recherche d'antigènes <i>Candida</i> solubles spécifiques dans le sang

Ag et Ac *Candida*

Ag Mannane et / ou anti-Mn La détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn aurait de meilleures performances (sensibilité spécificité) que la détection de l'Ag Mn ou de l'Ac anti-Mn seuls. Détection des marqueurs plus précoce par rapport aux hémocultures.	Candidémie ou candidose hépatosplénique Reco 4/7 Hémopathies malignes / greffe MO Reco 1/3 VIH non recommandé dans la COP Pédiatrie onco hémato ou VIH non recommandé
BD glucan	Candidémie ou candidose hépatosplénique Reco 8/8 Hémopathies malignes / greffe MO Reco 2/3 VIH non recommandé dans la COP Pédiatrie onco hémato ou VIH recommandé ?

L'évaluation est en faveur de la modification du libellé de recherche des anticorps sériques anti-*Candida* réalisée pour diagnostiquer une candidose systémique (code 4313) de la manière suivante :

- les Ac à rechercher sont les Ac anti-mannane (Mn) puisque ce sont les seuls à être retenus dans la littérature et par la majorité des organismes professionnels ;
- cette recherche est combinée avec celle de l'Ag Mn, compte tenu de la meilleure performance diagnostique de cette détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn dans le sérum par rapport à la détection isolée de l'Ag Mn ou de l'Ac anti-Mn ;

Conclusion Ag et Ac *Candida*

- **Ac**
 - Suppressions des différentes techniques pour le diagnostic de candidose superficielle
 - Suppressions des différentes techniques de confirmation au profit de **l'ELISA associé à Ag Mannane**
- **BD glucan** dans le sang en particulier pour éliminer une infection fongique
- Suppression des dosages itératifs (code 6312) pas encore en place dans la NABM v 51



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

> 800 cas / an

ARGUMENTAIRE

Evaluation des actes de diagnostic biologique de la pneumocystose (*Pneumocystis jirovecii*)

Septembre 2017

Examen diagnostique à la NABM (sous chapitre 6-02 : actes isolés, examens divers, examens microscopiques)	Code des examens
Recherche d'une espèce microbienne par immunofluorescence sur prescription explicite (<i>Pneumocystis</i> , <i>Treponema</i> , <i>Legionella</i> , ...) (quel que soit le nombre de sérums utilisés)	5291

L'examen direct de recherche spécifique après coloration, l'amplification génique (PCR), ainsi que le dosage du BG sérique ne sont pas inscrits à la NABM. Parmi ces trois actes, deux sont inscrits au « Référentiel des actes innovants hors nomenclature » (RIHN), et un inscrit sur la « liste complémentaire (LC) d'actes de biologie médicale et d'anatomopathologie » du RIHN, ce qui permet leur prise en charge financière s'ils sont réalisés en établissement *via* la Mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI). Le code et le libellé de ces tests figurent comme suit au RIHN et à la LC :

Examen diagnostique au RIHN	Code des examens
Détection par PCR classique ou temps réel simplex de champignons ou parasites (hors diagnostic prénatal de la toxoplasmose et hors les microorganismes inscrits à la NABM) (BHN 480)	N151
Infections fongiques invasives (IFI) : recherche de bêta-glucanes circulants (BHN 100)	G215

Examen diagnostique sur la liste complémentaire au RIHN (chapitre 06-04, Mycologie)	Code des examens
Recherche de <i>Pneumocystis jirovecii</i> (BHN30), accompagné de la note de commentaire : « par 1 coloration, maximum 2 cotations. Dans le cas d'un examen mycologique d'un LBA, sur demande ou après accord avec le clinicien, le biologiste peut effectuer la recherche de <i>Pneumocystis jirovecii</i> (importance clinique du dépistage de <i>Pneumocystis</i> à l'examen direct) ».	F029

P. jirovecii : le LBA RESTE RECOMMANDÉ

- **Ex microscopique prélèvements pulmonaires**
 - IFI plus sensible que les colorations
 - 2 techniques recommandées (couplées IFI ou à la PCR)
- **BD glucan sérum ou plasma**
 - qd prlvts pulmonaires impossibles bonne VP- si BDG + => ils devront être pratiqués
 - chez l'enfant place de ce test?

- **PCR**
 - PCR **quanti** recommandée
 - Meilleure sensibilité que les techniques microscopiques
 - Pb absence de standardisation
 - Moins sensible sur les plvts pulmonaires non invasifs / LBA
 - **Pas encore diagnostic de 1^{ère} intention** ni chez l'adulte ni chez l'enfant

Les RBP indiquent que la place de la qPCR dans la stratégie diagnostique est susceptible d'évoluer rapidement si une standardisation de cette technique quantitative est obtenue. La littérature sélectionnée ne retient pas le suivi de traitement comme indication de la recherche d'ADN par amplification génique.

En 2018

Évaluation des technologies 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

Date de validation

janvier 2018

La feuille de route ci-dessous présente le champ et la méthode, proposés et acceptés par le Collège de la Haute Autorité de santé, pour répondre à une demande d'actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la distomatose à *Fasciola hepatica*, la cysticercose et la trichinellose

Documents

> [Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la distomatose à *Fasciola hepatica*, la cysticercose et la trichinellose - Feuille de route](#) (📄 399,38 Ko) 🗣️ Écouter

Mis en ligne le 30 janv. 2018

Suppressions proposées

- de certaines techniques
- de la reprise lors du suivi

Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la distomatose à *Fasciola hepatica*

Juin 2018

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 distomatose passe par la recherche d'anticorps circulant par technique immunoenzymatique (EIA ou « *ELISA* ») ou d'hémagglutination indirecte (HAI) et par immunoempreinte (IE « *Western blot* ») ;
- les autres techniques sont obsolètes : 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 distomatose avec une recherche itérative d'anticorps du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage n'est indiqué que dans le cas particulier d'un diagnostic au cours de la phase précoce de la maladie (phase d'invasion). Il permet de suivre l'efficacité du traitement. Dans les autres cas le suivi est réalisé aujourd'hui par imagerie.

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

Juin 2018

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 cysticercose 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 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, il est réalisé aujourd'hui par imagerie.

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

Juin 2018

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 trichinellose passe par la recherche d'anticorps circulants par technique immunoenzymatique (EIA ou « ELISA ») ou par l'immunofluorescence indirecte (IFI) et par immunoempreinte (IE « Western blot ») ;
- les autres techniques sont obsolètes : l'immunoélectrophorèse (IELP), l'électrosynérèse (ELS), la coélectrosynérèse (COES), l'hémagglutination sensibilisée (HAGG), et l'immunodiffusion double (IDD-Ouchterlony) ;
- l'hémagglutination indirecte (HAI) n'a pas de place dans le diagnostic de la trichinellose ;
- le suivi sérologique de la trichinellose 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.

Actualisation de la nomenclature des actes de biologie médicale pour le diagnostic et le suivi des filarioses

Avril 2018

En conclusion, malgré le faible niveau de preuve de la littérature identifiée et sélectionnée, essentiellement composée de revues générales, les données analysées sont globalement convergentes avec la demande de la CNAMTS de modification des libellés de la NABM concernant le diagnostic biologique de la filariose lymphatique.

En effet, l'examen de recherche directe retenu dans la littérature est bien la détection de microfilaires, soit :

- à l'état frais dans le sang ;
- par frottis mince ou goutte épaisse ;
- par technique de leucoconcentration.

À noter cependant qu'en complément de la technique de leucoconcentration, d'autres techniques de concentration sont indiquées dans la littérature (technique de Knott, filtration membranaire).

Cet examen semble utilisé en première intention chez les personnes provenant des zones d'endémie (migrants, expatriés, voyageurs ayant séjourné plusieurs mois dans ces zones), en cas de suspicion clinique et d'hyperéosinophilie associée. Ces recherches sont à réaliser sur des prélèvements sanguins nocturnes sauf pour la variété *W. bancrofti pacifica* qui est apériodique.

1. Filarioses lymphatiques

- **Ac**

En ce qui concerne la recherche d'anticorps sériques, elle est bien mentionnée dans la littérature, en cas de suspicion clinique ~~chez les patients~~ provenant des zones d'endémie même si sa place n'est pas clairement précisée c'est-à-dire avant, après ou en complément de la recherche directe de microfilaires. La littérature précise que ce sont les anticorps parafiliariens qui doivent être recherchés.

Les techniques citées pour la recherche de ces anticorps sont bien celles proposées par la CNAMTS, soit les techniques de précipitation, l'IFI et l'ELISA. En ce qui concerne les techniques de précipitation, la demande ne propose que les techniques de COES et d'IELP, alors que la littérature évoque également la technique d'ES.

Contrairement à la proposition de la CNAMTS, il n'est pas mentionné dans la littérature analysée la nécessité de réaliser un examen de confirmation lors d'une première recherche positive.

Par contre, la mise en place d'un suivi des anticorps dans le temps afin de surveiller l'évolution de l'infection n'est pas abordée dans la littérature, ce qui est convergent avec la demande.

- **Ag**

La détection des antigènes sériques est également bien préconisée dans le diagnostic de la filariose lymphatique, ~~même si sa place dans la stratégie diagnostique n'est pas précisée.~~

Les techniques proposées sont bien celles décrites dans la littérature, soit l'ELISA pour la détection des antigènes Og4C3 et l'immunochromatographie pour la détection de l'Ag AD12.

Actualisation de la nomenclature des actes de biologie médicale pour le diagnostic et le suivi des filarioses

Avril 2018

En conclusion, malgré le faible niveau de preuve de la littérature identifiée et sélectionnée, essentiellement composée de revues générales, les données analysées sont globalement convergentes avec la demande de la CNAMTS quant aux modifications des libellés de la NABM concernant le diagnostic biologique de loase.

En effet, l'examen de recherche directe retenu dans la littérature est bien la détection de microfilaires, soit :

- à l'état frais dans le sang ;
- par frottis mince, goutte épaisse ;
- par la technique de leucoconcentration.

A noter cependant qu'en complément de la technique de leucoconcentration, d'autres techniques de concentration sont indiquées dans la littérature (technique de Knott, filtration membranaire).

L'examen ainsi que les techniques décrites correspondent bien aux libellés demandés à l'inscription par la CNAMTS.

Cet examen semble utilisé en première intention chez les personnes provenant des zones d'endémie (migrants, expatriés, voyageurs ayant séjourné plusieurs mois dans ces zones), en cas de suspicion clinique et d'hyperéosinophilie associée. Ces recherches sont réalisées sur des prélèvements sanguins réalisés en milieu de journée en raison de la périodicité diurne du parasite.

En ce qui concerne la recherche d'anticorps sériques, elle est bien mentionnée dans la littérature, notamment en cas de microfilarémie négative et de signes cliniques évocateurs de loase chez les patients provenant des zones d'endémie. La littérature précise que ce sont les anticorps pan-filariens qui doivent être recherchés.

Les techniques décrites pour la recherche des anticorps sont bien celles proposées par la CNAMTS, soit les techniques de précipitation, l'IFI et l'ELISA pour la détection des anticorps pan-filariens. En ce qui concerne les techniques de précipitation, la demande ne propose que les techniques de COES et d'IELP, alors que la littérature évoque également la technique d'ES.

Trois publications mentionnent par ailleurs une technique récente, la *Luciferase Immuno Precipitation System* (LIPS), pour la détection d'Ac spécifique de *Loa loa*.

Contrairement à la proposition de la CNAMTS, il n'est pas mentionné dans la littérature analysée la nécessité de réaliser un examen de confirmation lors d'une première recherche positive.

Par contre, la mise en place d'un suivi des anticorps dans le temps afin de surveiller l'évolution de l'infection n'est pas abordée dans la littérature, ce qui est convergent avec la demande.

Il est à noter que le diagnostic de loase, qui représente la plus fréquente des filarioses d'importation en France, repose souvent sur la présence de signes cliniques évocateurs rapportés par le patient ou objectivés par le praticien, comme l'œdème migrant de Calabar ou le passage du ver adulte sous la conjonctive de l'œil, associée à une hyperéosinophilie chez les personnes provenant des zones endémiques d'Afrique Centrale et de l'Ouest. Le recours aux examens de laboratoire est donc complémentaire de la clinique.

2. Loase

Actualisation de la nomenclature des actes de biologie médicale pour le diagnostic et le suivi des filarioses

Avril 2018

3. Onchocercose

En conclusion, malgré le faible niveau de preuve de la littérature sélectionnée, essentiellement composée de revues générales, les données analysées sont convergentes avec la demande de la CNAMTS de modification des libellés de la NABM concernant le diagnostic biologique d'onchocercose.

La recherche de microfilaries, à partir d'une biopsie cutanée exsangue (BCE), est l'examen le plus décrit en première intention pour le diagnostic d'onchocercose :

- soit à l'état frais ;
- soit après coloration sur des coupes histologiques.

La détection des microfilaries est possible, mais plus rarement, dans d'autres prélèvements (urine, sang, lymphes).

Cet examen semble donc utilisé en première intention chez les personnes provenant des zones d'endémie (migrants, expatriés, voyageurs ayant séjourné plusieurs mois dans ces zones), en cas de suspicion clinique et d'hyperéosinophilie associée.

En ce qui concerne la recherche d'anticorps sériques, elle est bien mentionnée dans la littérature, notamment en cas de microfilarémie négative et de signes cliniques évocateurs d'onchocercose chez les patients provenant des zones d'endémie. La littérature précise que ce sont les anticorps pan-filariens qui doivent être recherchés.

Les techniques décrites pour la recherche des anticorps sont bien celles proposées par la CNAMTS, soit les techniques de précipitation (COES, IELP), l'IFI et l'ELISA pour la détection des anticorps pan-filariens.

Cinq publications mentionnent par ailleurs la détection d'anticorps spécifiques d'onchocercose, notamment par la technique LIPS tout en précisant que cette recherche serait assez peu développée en pratique courante.

Contrairement à la proposition de la CNAMTS, il n'est pas mentionné dans la littérature la nécessité de réaliser un examen de confirmation lors d'une première recherche positive.

Par contre, la mise en place d'un suivi des anticorps dans le temps afin de surveiller l'évolution de l'infection n'est pas abordée dans la littérature, ce qui est convergent avec la demande.

Il est à noter que le diagnostic d'onchocercose, maladie d'importation devenant de plus en plus rare en raison des programmes de lutte mis en place dans les zones endémiques, repose souvent sur la présence de signes cliniques évocateurs (nodules onchocerquiens, dermatites prurigineuses, cécité), la détection directe des vers dans les nodules (nodulectomie, ponction), et sur l'examen oculaire au biomicroscope ou par échographie. Le recours aux examens de laboratoire est donc complémentaire de la clinique.

ARGUMENTAIRE

Actualisation de la nomenclature des actes de biologie médicale pour le diagnostic et le suivi des filarioses

Avril 2018

En conclusion, malgré le faible niveau de preuve de la littérature sélectionnée, essentiellement composée de revues générales, les données analysées sont convergentes avec la demande de la CNAMTS de modification des libellés de la NABM concernant le diagnostic biologique de mansonellose.

En effet, l'examen de recherche directe retenu dans la littérature pour le diagnostic de mansonellose à *M. perstans* et *M. ozzardi* est bien la détection de microfilaries, soit :

- à l'état frais dans le sang ;
- par frottis mince ou goutte épaisse ;
- par des techniques de concentration (leucoconcentration, technique de Knott, filtration membranaire).

Pour l'espèce *M. streptocerca*, la détection de microfilaries se fait dans le derme par une BCE.

Ces techniques semblent utilisées en première intention chez les personnes provenant des zones d'endémie (migrants, expatriés, voyageurs ayant séjourné plusieurs mois dans ces zones), en cas de suspicion clinique et d'hyperéosinophilie associée.

La recherche d'anticorps sériques est mentionnée dans les documents analysés sans renseigner la technique à utiliser. La littérature précise cependant que ce sont les anticorps pan-filariens qui doivent être recherchés.

Contrairement à la proposition de la CNAMTS, il n'est pas mentionné dans la littérature analysée la nécessité de réaliser un examen de confirmation lors d'une première recherche positive.

Par contre, la mise en place d'un suivi des anticorps dans le temps afin de surveiller l'évolution de l'infection n'est pas abordée dans la littérature, ce qui est convergent avec la demande.

Il est à noter que les mansonelloses sont des filarioses peu ou pas pathogènes mais de prévalence relativement élevée et répondant moins bien aux thérapeutiques classiques. Selon l'espèce, le diagnostic différentiel avec les autres filarioses est basé sur la morphologie des microfilaries (taille, gaine, espace céphalique, noyaux somatiques...).

4. Mansonelloses

	Filarioses lymphatiques	Loa loa	Onchocercose
Recherche directe des vers	Biopsie ganglionnaire fortuite (à éviter)	Repérés sous la peau ou sous la conjonctive de l'œil	Recherche dans les nodules onchocerquiens
Visualisation radiographique des vers	Echographie ganglionnaire et lymphatique	Visualisation des filaires mortes calcifiées (RX)	Echographie pour localiser les nodules profonds
Recherche des microfilaires	Recherche dans le sang		Recherche dans le derme
	A l'état frais		Biopsie cutanée exsangue
	Frottis sanguin/goutte épaisse		Suc dermique
	Techniques de concentration : <ul style="list-style-type: none"> leucoconcentration ; technique de Knott ; filtration membranaire nucléopore. 		Ponction d'un nodule
	Accessoirement : <ul style="list-style-type: none"> liquide chyleux ; épanchement de la vaginale ; chylurie après rupture des varices lymphatiques. 		Recherche possible : <ul style="list-style-type: none"> urines ; sang (+/-).
			Examen de l'œil au biomicroscope
NFS	Hyperéosinophilie constante mais variable selon la maladie et le stade de l'infection		
Recherche des anticorps pan-filariens	IFI, ELISA, IELP, COES, immunodiffusion double		
Recherche des anticorps spécifiques	ELISA - Ag BmR1 : <i>Brugia</i> ELISA - Ag Wb123 : <i>W. bancrofti</i>	ELISA/LIPS - Ag LI SXP-1	ELISA - Ag Ov-16 LIPS
Recherche des antigènes	Recherche dans le sang (+/- urines). ELISA - Ag Og4C3 ICT - Ag AD12		Recherche dans le sang +++ l'urine, les larmes ELISA - transblot- dotblot
Autres			

Tableau récapitulatif des principaux examens employés pour le diagnostic des trois filarioses majeures

Code NABM	Libellé
xxxx	Recherche de microfilaires à l'état frais
1126_mod	Recherche et identification de parasites sanguicoles ou tissulaires : <ul style="list-style-type: none"> pour la recherche de parasites sanguicoles : frottis mince et goutte épaisse ; pour la recherche à partir d'un prélèvement tissulaire (ex. : moelle osseuse, biopsie cutanée...) : coloration(s) appropriée(s).
xxxx	Recherche et quantification de microfilaires à partir d'une leucoconcentration
4332	Recherche d'anticorps par une technique parmi les suivantes : IFI, EIA, COES, IEP
4334	Confirmation si nécessaire par une des techniques suivantes : COES ou IEP si non utilisée pour le dépistage
xxxx	Diagnostic de la filariose lymphatique par détection d'antigènes circulants par technique EIA ou ICG*

La NABM v51 est sortie
certaines recommandations n'ont
pas encore été prises en compte