

La feuille de route vise à proposer au Collège une orientation méthodologique pour répondre à une demande d'évaluation inscrite au programme de travail de la HAS. Cette proposition est fondée sur une analyse préliminaire (sur la base d'une faisabilité lorsqu'elle a eu lieu : demandes issues des organismes professionnels ou des institutionnels) ; elle est donc établie avant toute recherche documentaire structurée. Cette orientation sera à confirmer lors du démarrage de l'évaluation (phase de cadrage le cas échéant)

Collège d'orientation et d'information : 21 mai 2015

Demandeur : Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)

Objectif : Evaluation des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) ciblant simultanément *Chlamydia trachomatis* (CT) et *Neisseria gonorrhoeae* (NG)

1. Demande

Il s'agit d'une demande de l'Assurance maladie (UNCAM) adressée à la HAS le 6 juin 2014. Elle s'intègre au programme de travail de la HAS. L'UNCAM souhaite modifier la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour ce qui est de la recherche de *Neisseria gonorrhoeae* (NG). Avec *Chlamydia trachomatis* (CT), ces germes sont responsables des deux premières causes d'infection sexuellement transmissible (IST) d'origine bactérienne.

Cette demande consiste principalement à introduire la recherche de NG *via* une technique d'amplification des acides nucléiques (ou TAAN), pouvant être réalisée de manière simultanée à la recherche de CT. Sont actuellement inscrites à la NABM, la recherche de CT par TAAN et la recherche de NG par culture cellulaire. Utilisant exclusivement les TAAN, les tests de recherche simultanée ou « duplex » (au moins cinq tests sont commercialisés) peuvent utiliser différentes techniques de biologie moléculaire¹. Il semble que ces tests duplex CT/NG équipent certains laboratoires français de biologie médicale et certains centres à vocation de dépistage notamment depuis les années 2009-2011.

Pour le demandeur, la recherche par un test duplex CT/NG serait performante et compatible avec tous les sites de prélèvement, qu'ils soient urogénital, anorectal ou oropharyngé.

D'après la demande, un test duplex CT/NG serait indiqué pour effectuer :

- le diagnostic étiologique des deux infections (infection symptomatique, patient asymptomatique présentant un risque d'infection ou lors d'un bilan d'hypofertilité) ;
- le suivi d'efficacité thérapeutique (suivi post-traitement).

D'après la demande, l'introduction des tests duplex CT/NG dans la nomenclature est susceptible de modifier ou de remplacer des libellés d'actes aujourd'hui obsolètes. Cette demande vise notamment à valider :

- le maintien d'une recherche de NG par culture chez tous les patients symptomatiques ;
- le remplacement des libellés prévoyant une recherche isolée de CT par la recherche combinée CT/NG (duplex) dans les deux sexes et pour toutes les indications actuelles de recherche de CT (en diagnostic et en dépistage).

¹ Polymerase chain reaction (PCR), ligase chain reaction (LCR), Strand displacement amplification (SRA), transcription-mediated amplification (TMA).

La demande comporte d'autres modifications qui sont les conséquences logiques de l'introduction systématique de la recherche de NG par TAAN en lien avec le test duplex pour obtenir une cohérence dans l'ensemble de la NABM.

Les tests rapides immunologiques d'orientation diagnostique (TROD) pour rechercher ces deux infections bactériennes ne font pas partis de cette demande.

2. Analyse de la demande

Rapport antérieur de la HAS (2010)

Selon le demandeur, cette demande s'appuie principalement sur le rapport d'orientation de la HAS : « **Dépistage et prise en charge de l'infection à NG : état des lieux et propositions** ». Ce rapport a émis des propositions sur l'évolution souhaitable de la prise en charge diagnostique de NG :

- chez un **individu symptomatique**, la culture restait la méthode de référence notamment pour réaliser une analyse de sensibilité aux antibiotiques de la souche isolée². Elle pouvait être associée à l'utilisation des TAAN si les conditions de transport risquaient d'affecter la survie des pathogènes pour la mise en culture (principalement, délai d'acheminement et température) et pour les localisations rectales ou pharyngées ;
- chez un **individu asymptomatique**, la culture était considérée comme non adaptée (faible sensibilité diagnostique dans cette situation pauci-microbienne). Il était préconisé d'employer les tests duplex CT/NG qui utilisent les TAAN, quel que soit le site du prélèvement (général, pharyngé et anal)³. Afin de limiter les résultats faux positifs⁴, les résultats positifs du test par TAAN pouvaient être confirmés par une TAAN supplémentaire ciblant une séquence différente de celle utilisée initialement, notamment en cas de prévalence attendue inférieure à 5 %. En cas de positivité, une culture pouvait être proposée (dans un second temps) afin d'isoler la souche et de réaliser un antibiogramme.

Recherche préliminaire non exhaustive de la littérature synthétique

Cette recherche a permis d'identifier trois recommandations de bonne pratique et quatre documents de synthèse, documents tous postérieurs au rapport de la HAS (émis entre 2013 et 2015).

Au sujet des patients symptomatiques :

- en accord avec le rapport de la HAS, la culture semble être dans ces documents également l'examen de référence pour la recherche de NG (surveillance des résistances aux antibiotiques). Toutefois, l'utilisation concomitante d'un test duplex CT/NG semble aussi préconisée car permettant d'améliorer la sensibilité de détection de NG (par rapport à la culture seule) dans tous les cas de figure. Dans ces documents plus récents, l'association du test duplex CT/NG et de la culture à NG sur un même prélèvement apparaît donc comme systématique et non limitée à certains cas particuliers comme le recommandaient les conclusions du rapport de la HAS ;
- devant le risque de faux positifs à NG avec les TAAN, une confirmation par une deuxième cible moléculaire indépendante est généralement préconisée lorsque que ce risque est significatif (site de prélèvement plurimicrobien notamment extra-général et/ou prévalence faible). L'ensemble de ces documents préconisent un test de confirmation à NG si la VPP estimée par le clinicien est inférieure à 90 %⁵.

Au sujet des patients asymptomatiques :

En accord avec le rapport de la HAS, les TAAN seraient les seuls tests biologiques techniquement recommandés dans ces documents pour rechercher NG, chez les individus asymptomatiques⁶ du fait d'une excellente sensibilité de détection en contexte pauci-microbien. De même, la culture à la recherche de NG serait à réaliser, dans un second temps, en cas de TAAN positif à NG.

Il est à noter que ces documents, comme le rapport de la HAS, ne préconisent pas la mise en place d'un dépistage opportuniste généralisé de NG, contrairement à CT (qui cible, lui, en particulier une population jeune et sexuellement active). Selon ces documents, la pertinence d'effectuer un test duplex CT/NG dans cette population asymptomatique semble en effet devoir être évaluée au cas par cas par un clinicien après un interrogatoire soigneux recherchant des facteurs de risque de contagio (prévalence attendue, recherche de pratiques ou d'appartenance à une sous-population à risque).

² La progression des résistances aux antibiotiques chez ce germe (fluoroquinolones notamment) justifie la surveillance épidémiologique actuelle (centralisation de résultats vers le Centre de référence national-gonocoque) ainsi que la réalisation d'un antibiogramme pour éventuellement adapter le traitement probabiliste.

³ Chez l'homme : premier jet d'urines ; chez la femme : autoprélèvement vaginal et dans les deux sexes en fonction des pratiques sexuelles, prélèvement pharyngé et/ou anal.

⁴ Notamment par réaction bactérienne croisée, notamment avec des germes *Neisseria* commensaux (mais non gonococciques).

⁵ Pour le clinicien, un outil d'aide à la décision, diffusé au Royaume-Uni, existe (choix de réalisation ou pas du test). Cet outil spécifique de NG calcule la VPP en cas de recherche par TAAN pour un patient donné. La VPP est calculée en fonction de la prévalence (probabilité pré-test) et des performances intrinsèques du test (sensibilité et spécificité).

⁶ Soit à la recherche de CT isolée ou de CT/NG par un test duplex.

Comme en contexte symptomatique, une confirmation de la positivité de NG avec une TAAN, par une seconde cible moléculaire serait fréquemment souhaitable (en accord avec le rapport de la HAS). Ceci apparaît d'autant plus souhaitable que la prévalence de NG est probablement plus faible en contexte asymptomatique⁷. C'est notamment le cas dans les données fournies par le demandeur (données françaises non publiées). D'après ces données, la prévalence est inférieure à 8 %, y compris dans un contexte symptomatique. Pour ces faibles prévalences, les VPP obtenues avec une TAAN à une seule cible moléculaire (c'est-à-dire sans test de confirmation) sont toutes inférieures ou égales au seuil-critique de 90 % (cf. *supra*).

3. Problématique émergent de l'analyse de la demande

Au total, la question posée porte principalement sur l'ajout dans la NABM, à la culture microbienne, d'une technique de type TAAN pour identifier une infection à NG en routine chez les patients symptomatiques. En situation asymptomatique, une autre question est l'ajout systématique d'une TAAN-NG à toute recherche de CT pour des populations cibles respectives parfois non superposables. Ces techniques de biologie moléculaire étaient déjà préconisées dans le rapport de la HAS de 2010 en situation asymptomatique, et dans une moindre mesure en situation symptomatique. Les documents plus récemment identifiés par cette recherche documentaire préliminaire et non exhaustive (recommandations de bonne pratique et autres documents synthétiques) qui ont permis de rédiger cette feuille de route montrent des conclusions homogènes avec celles de la HAS pour la situation asymptomatique et renforcent la place des TAAN en situation symptomatique. Par ailleurs, ces documents, comme le rapport de la HAS, préconisent la réalisation d'une confirmation en cas de résultat positif compte-tenu d'une part, du risque de faux positifs des TAAN-NG par réaction croisée et d'autre part, de la faible prévalence de NG.

4. Méthode proposée pour traiter la demande

A ce stade du travail et sur la base des éléments recueillis, il est proposé au Collège la méthode qui consiste à :

- réaliser une analyse de cohérence des données de la littérature synthétique identifiée suite à une recherche documentaire exhaustive, puis évaluer si cette analyse soutient la demande ;
- recueillir le point de vue des Collèges nationaux professionnels (ou à défaut des sociétés savantes) des spécialités concernées par cette infection (médecine générale, infectiologie, dermatologie-vénérologie, gynécologie-obstétrique, urologie et biologie médicale), interrogés en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 notamment sur des aspects pas (ou peu) abordés dans les recommandations (conditions de réalisation notamment) ;
- compiler ces trois éléments dans un argumentaire court, soumis directement au Collège pour validation.

Les autres modifications (consécutives à l'introduction de la recherche de NG par TAAN pour éviter des incohérences entre les différents libellés dans la NABM) feraient l'objet d'un simple avis.

5. Actions envisagées en pratique pour la conduite de l'évaluation

- Recherche systématique et exhaustive de la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique et rapports d'évaluation technologique notamment) publiées depuis le rapport de la HAS (juin 2015)
- Analyse critique des différents documents ainsi identifiés (qualité méthodologique notamment) (juillet-août 2015)
- Recueil du point de vue des Collèges nationaux professionnels (septembre 2015)
- Rédaction de l'argumentaire puis de la proposition d'avis (octobre 2015)
- Soumission de ces documents au Collège pour validation (novembre 2015)

⁷ En population générale, la prévalence de CT ≈ 1,5 % et la prévalence de NG = 0,1 %.