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 janvier 2016

Demandeur : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)

Objectif : Evaluation de la détection par amplification génique de *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae* dans le diagnostic des méningites de suspicion bactérienne

1. Demande

Il s'agit d'une demande de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) du 14 septembre 2015 qui s'intègre au programme de travail de la HAS. La CNAMTS souhaite modifier la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour ce qui est des actes relatifs au diagnostic des méningites bactériennes.

Les deux principales bactéries impliquées sont *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*. Elles sont respectivement à l'origine d'environ 400 et 700 cas de méningites par an en France (1). Leur mode de présentation est variable, associant divers symptômes non spécifiques, conduisant à des retards diagnostiques.

La technique à évaluer est l'amplification génique (PCR) des deux bactéries citées ci-dessus, sur différents types de prélèvements : liquide cérébro-spinal (LCS), sang et biopsie cutanée.

2. Analyse de la demande

- Les éléments fournis dans la demande sont essentiellement des données épidémiologiques ou des éléments d'enseignements.
- Trois recommandations de bonnes pratiques traitant des méningites bactériennes sont cependant notées en référence mais sans être utilisées dans l'argumentaire ; une de la Société de pathologie infectieuse de langue française de 2009 (2), une de l'*Infectious Diseases Society of America* de 2004 (3) et une de l'*European Federation of Neurological Societies* de 2008 (4). Toutes mentionnent la PCR dans les méthodes de diagnostic.
- Pour rédiger cette feuille de route, une recherche documentaire préliminaire a été conduite et a permis d'identifier trois autres recommandations récentes du Royaume-Uni et d'Irlande traitant de la recherche par amplification génique d'au moins une de ces deux bactéries (*National Institute for Health and Care Excellence*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, *Health Protection Surveillance Centre* (5-7)).
- En ce qui concerne l'utilisation de la PCR dans le diagnostic d'une méningite bactérienne :

- 1) il est à noter qu'une PCR positive à *Neisseria meningitidis* fait partie des critères de notification d'une infection invasive à méningocoque qui est l'une des 31 maladies à déclaration obligatoire en France (8),
- 2) le réseau français de surveillance des méningites bactériennes (EPIBAC) coordonné par l'Institut de veille sanitaire (InVS) définit depuis 2009 un cas de méningite par l'isolement d'une bactérie par culture et/ou par son identification avec une PCR positive réalisée sur le LCS. Ce réseau suit six bactéries dont les deux qui font l'objet de la saisine¹ (9),
- 3) selon les Centres nationaux de référence (CNR) contactés² et la littérature consultée à ce stade, la PCR sur LCS permet au clinicien de faire des diagnostics étiologiques supplémentaires (par rapport à la culture seule) notamment lorsqu'une antibiothérapie probabiliste a été administrée (« méningite décapitée »). Les PCR permettraient le diagnostic d'environ 25 % des méningites à méningocoques en France selon le CNR Méningocoque et l'InVS,
- 4) la PCR permettant de détecter à la fois le méningocoque et le pneumocoque serait utilisée dans 18 hôpitaux en France selon un fabricant de kit commerciaux. Dans une enquête réalisée par l'InVS, 102 laboratoires ont accès à la technique PCR pour le diagnostic des méningites dont 29 *in situ* et 73 par externalisation vers un autre laboratoire.

3. Problématique émergeant de l'analyse de la demande

En l'état :

- il existe au moins cinq recommandations de moins de dix ans traitant de l'amplification génique dans le diagnostic des méningites bactériennes ;
- en France la technique est utilisée par les CNR (et leur réseau) et semble être diffusée au-delà ;
- les indications précises (populations cibles), les conditions de réalisation (types d'échantillons biologiques, simultanéité des PCR...), les conséquences sur la prise en charge du patient et des sujets contact ne semblent pas être détaillées dans les recommandations ;
- des évaluations précédentes traitant de sujets proches (PCR entérovirus dans les méningites virales et PCR HSV/VZV dans les encéphalites) et fondées sur un corpus semblable de données (quelques recommandations peu précises, technique diffusée et consensuelle), avaient été traitées par une analyse de cohérence entre d'une part, la proposition et d'autre part, les données de la littérature synthétique et la position des organismes professionnels.

4. Méthode proposée pour traiter la demande

A ce stade de l'analyse, il est donc proposé au Collège de répondre à cette demande par la méthode suivante :

- évaluer la détection par amplification génique dans le LCS des bactéries *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae* dans les méningites de suspicion bactérienne ;
- la méthode consisterait à :
- réaliser une analyse de cohérence entre les données de la littérature synthétique (recommandations de bonnes pratiques, rapports d'évaluation, revues systématiques) identifiée par une recherche documentaire exhaustive et la saisine,
- recueillir le point de vue des parties prenantes : d'une part, les deux Centres nationaux de référence et d'autre part, les organismes professionnels des praticiens concernés (CNP de médecine d'urgence, CNP d'infectiologie, CNP de pédiatrie, CNP de biologie médicale) ; notamment sur les aspects qui ne semblent pas précisés dans les recommandations (conditions de réalisation, place de l'amplification génique dans la stratégie de diagnostic et de prise en charge des méningites, ...),
- compiler ces deux éléments dans un argumentaire court, soumis directement au Collège pour validation.

¹ Les quatre autres bactéries sont *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae* (B) et *Streptococcus pyogenes* (A).

² Il existe un CNR par espèce bactérienne.

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

- Recherche exhaustive des recommandations de bonnes pratiques et rapports d'évaluation traitant de la prise en charge diagnostique des méningites bactériennes (janvier 2016).
- Analyse des documents identifiés (janvier-février 2016).
- Recueil du point de vue des parties prenantes (mars-avril 2016).
- Rédaction de l'argumentaire puis de la proposition d'avis (mai 2016).
- Soumission de cet argumentaire et de l'avis, au Collège pour validation (mai 2016).

6. Références

1. Institut de veille sanitaire. Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes [En ligne]. Saint-Maurice: INVS; 2015.

<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes>

2. Société de pathologie infectieuse de langue française. 17 conférence de consensus en thérapeutique Anti-Infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Mercredi 19 novembre 2008, ASIEM, 6, rue Albert-de-Lapparent, 75007 Paris, France. Texte court. Méd Mal Infect 2009;39:175-86.

3. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, *et al.* Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004;39(9):1267-84.

4. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, *et al.* EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. Eur J Neurol 2008;15(7):649-59.

5. National Institute for Health and Care Excellence. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management. Clinical guideline. Manchester: NICE; 2010.

6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of invasive meningococcal disease in children and young people. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.

<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign102.pdf>

7. Health Protection Surveillance Centre. Guidelines for the early clinical and public health management of bacterial meningitis (including meningococcal disease). Dublin: HPSC; 2012.

<https://www.hpsc.ie/A-Z/VaccinePreventable/BacterialMeningitis/Guidance/File.12977.en.pdf>

8. Direction générale de la santé. Instruction n°DGS/RI1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives. Paris: Ministère des affaires sociales de la santé et des droits des femmes; 2014.

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/cir_38936.pdf

9. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Détection de S. PNEUMONIAE, N. MENINGITIDIS, S. AGALACTIAE, L. MONOCYTOGENES ET H. INFLUENZAE du type B par TAAN dans le liquide céphalo-rachidien. Avis d'évaluation référence : 2013.02.008. Québec: INESSS; 2013.

https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedi-cale/Decembre_2013/INESSS_Detec_Spneumoniae_Nmeningiti-dis_Sagalactiae_Lmonocytogenes_Hinfluenzae_typeb_TAAN.pdf