
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'EVALUATION

Annexes

Identification par technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) d'agent infectieux dans la prise en charge médicale des infections gastro-intestinales

14 novembre 2024

Sommaire

Annexe 1.	Stratégie de recherche bibliographique	3
Annexe 2.	Diagramme de sélection de la littérature	8
Annexe 3.	Liste et motifs de non-inclusion des publications examinées <i>in extenso</i>	9
Annexe 4.	Grille AMSTAR 2	10
Annexe 5.	Performances diagnostiques remarquables de deux tests PCR multiplex FilmArrayet xTAG GPP, selon la RS de Chang <i>et al.</i> , 2021	12
Annexe 6.	Exposition ou condition associée aux agents pathogènes causant la diarrhée	14
Annexe 7.	Contexte clinique justifiant une analyse microbiologique des selles en seconde intention chez l'enfant et l'adulte	17
Annexe 8.	Reponses des parties prenantes sollicitées	18

Annexe 1. Stratégie de recherche bibliographique

Bases bibliographiques	– Medline – Embase
Autres sources	– Références citées par les études originales, les revues systématiques et méta-analyses identifiées – Publications des sites internet d'organismes professionnels, d'institutions de santé ou d'agences d'évaluation (cf. liste ci-dessous, n=65) – Experts et parties prenantes consultés lors de l'évaluation

Bases de données

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

Le Tableau 1 présente les équations utilisées dans les bases de données *Embase* et *Medline*.

Le nombre total de références obtenues par interrogation de ces bases de données bibliographiques est 650.

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données *Embase* et *Medline* (Proquest).

	Termes utilisés	Période
Infections gastro-intestinales - TAAN		
Etape 1	EMB.EXACT.EXPLODE("gastrointestinal infection") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Gastroenteritis") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Diarrhea") OR EMB.EXACT("Taenia") OR EMB.EXACT.EXPLODE("acute gastroenteritis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("gastroenteritis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("intestine in- fection") OR MJEMB.EXACT("digestive system infection") OR EMB.EXACT.EXPLODE("dysentery") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Dysentery") OR MESH.EXACT("Cholera") OR EMB.EXACT.EXPLODE("cholera") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Enterobacteriaceae Infections") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Enterobacteriaceae infection") OR ((MJMESH.EXACT.EXPLODE("Gastrointestinal Diseases") OR EMB.EXACT.EXPLODE("gastrointestinal disease") OR EMB.EXACT("diarrhea")) AND TI,AB,IF(infectio[*2] OR virus[*2] OR viral OR bacter[*4] OR fung[*2] OR my- cos[*2] OR parasit[*2])) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Taenia") OR TI,AB,IF(gastroenteriti[*3] OR enteriti[*3] OR Diarrh[*4] OR taenia[*1] OR dysentery OR cholera[*1])	01/2015 – 03/2023
AND		
Etape 2	MJMESH.EXACT("Nucleic Acid Amplification Techniques") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Polymerase Chain Reaction") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("polymerase chain reaction") OR MJMESH.EXACT("Ligase Chain Reaction") OR MJMESH.EXACT("Self-Sustained Sequence Replication") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("isothermal amplification") OR MJEMB.EXACT("ligase chain reaction") OR MJEMB.EXACT("nucleic acid amplifi- cation techniques") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Multiplex Polymerase Chain Reaction") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("multiplex polymerase chain reaction") OR Ti,IF((polymerase P/1 chain P/1 reaction) OR PCR OR rmPCR OR mPCR OR FilmAr- ray OR NAAT OR NAATS OR (((Nucleic P/0 Acid) OR RNA OR DNA) N/1 Amplifica- tion))	
AND		
Etape 3	TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning	

	Termes utilisés	Période
	guidelines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline) OR TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev) OR TI(review) OR EMB.EXACT(review) OR DTYPE(review)	
NOT		
Etape 4	DTYPE(news) OR DTYPE(comment) OR DTYPE(commentary) OR dtype(book) OR TI(case PRE/0 stud[*3]) OR TI(case PRE/0 report[*1]) OR EMB.EXACT(case report) OR DTYPE(case reports) OR TI(comment)	

Infections gastro-intestinales - Diagnostic sans technique ciblée

Etape 1	MJEMB.EXACT.EXPLODE("gastrointestinal infection -- diagnosis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Gastroenteritis -- diagnosis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Diarrhea -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT("Taenia -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("acute gastroenteritis -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("gastroenteritis -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("intestine infection -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT("digestive system infection -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("dysentery -- diagnosis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Dysentery -- diagnosis") OR MJMESH.EXACT("Cholera -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("cholera -- diagnosis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Enterobacteriaceae Infections -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("Enterobacteriaceae infection -- diagnosis") OR ((MJMESH.EXACT.EXPLODE("Gastrointestinal Diseases -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("gastrointestinal disease -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT("diarrhea -- diagnosis")) AND TI,IF(infectio[*2] OR virus[*2] OR viral OR bacter[*4] OR fung[*2] OR mycos[*2] OR parasit[*2])) OR ((MESH.EXACT.EXPLODE("Taenia") OR TI,IF(gastroenteriti[*3] OR enteriti[*3] OR Diarrh[*4] OR taenia[*1] OR dysentery OR cholera[*1])) AND TI,IF(diagnos[*4]))	01/2021– 03/2023
AND		
Etape 2	TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline) OR TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)	

Infections gastro-intestinales - Panel

Etape 1	((EMB.EXACT.EXPLODE("gastrointestinal infection") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Gastroenteritis") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Diarrhea") OR EMB.EXACT("Taenia") OR EMB.EXACT.EXPLODE("acute gastroenteritis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("gastroenteritis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("intestine infection") OR MJEMB.EXACT("digestive system infection") OR EMB.EXACT.EXPLODE("dysentery") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Dysentery") OR MESH.EXACT("Cholera") OR EMB.EXACT.EXPLODE("cholera") OR	01/2015 – 06/2023
---------	---	-------------------

	Termes utilisés	Période
	MESH.EXACT.EXPLODE("Enterobacteriaceae Infections") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Enterobacteriaceae infection") OR ((MJMESH.EXACT.EXPLODE("Gastrointestinal Diseases") OR EMB.EXACT.EXPLODE("gastrointestinal disease") OR EMB.EXACT("diarrhea")) AND TI,AB,IF(infectio[*2] OR virus[*2] OR viral OR bacter[*4] OR fung[*2] OR my- cos[*2] OR parasit[*2])) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Taenia") OR TI,AB,IF(gastroenteriti[*3] OR enteriti[*3] OR Diarrh[*4] OR taenia[*1] OR dysentery OR cholera[*1])) AND TI,IF(panel[*1] OR IDP OR GIP OR GIPP)) OR (TI,IF,AB((Infectio[*2] P/0 diarrh[*4] N/5 panel[*1]) OR (Gastrointestinal P/0 Patho- gen[*1]) OR (multiplex P/0 molecular P/0 enteric N/5 panel[*1]) OR (multiplex PRE/0 GIP N/5 panel[*1]) OR (multiplex P/0 Syndromic N/5 panel[*1]))))	
AND		
Etape 2	TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning gui- delines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guide- line) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline) OR TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 litera- ture PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta- analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev) OR TI(review) OR EMB.EXACT(review) OR DTYPE(review)	

Infections gastro-intestinales - Performances diagnostiques

Etape 1	MJEMB.EXACT.EXPLODE("gastrointestinal infection") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Gastroenteritis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Diarrhea") OR EMB.EXACT("Taenia") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("acute gastroenteritis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("gastroenteritis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("intestine infection") OR MJEMB.EXACT("digestive sys- tem infection") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("dysentery") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Dysentery") OR MESH.EXACT("Cholera") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("cholera") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Enterobacteriaceae Infections") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("Enterobacteriaceae infection") OR ((MJMESH.EXACT.EXPLODE("Gastrointestinal Diseases") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("gastrointestinal disease") OR EMB.EXACT("diarrhea")) AND TI,IF(infectio[*2] OR virus[*2] OR viral OR bacter[*4] OR fung[*2] OR mycos[*2] OR parasit[*2])) OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Taenia") OR TI,IF(gastroenteriti[*3] OR enteriti[*3] OR Diarrh[*4] OR taenia[*1] OR dysentery OR cholera[*1])	01/2015 – 06/2023
AND		
Etape 2	MJMESH.EXACT("Nucleic Acid Amplification Techniques") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Polymerase Chain Reaction") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("polymerase chain reaction") OR MJMESH.EXACT("Ligase Chain Reaction") OR MJMESH.EXACT("Self-Sustained Sequence Replication") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("isothermal amplification") OR MJEMB.EXACT("ligase chain reaction") OR MJEMB.EXACT("nucleic acid ampli- fication techniques") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Multiplex Polymerase Chain Reaction") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("multiplex polymerase chain reaction") OR Ti,IF((polymerase P/1 chain P/1 reaction) OR PCR OR rmPCR OR mPCR OR FilmAr- ray OR NAAT OR NAATS OR (((Nucleic P/0 Acid) OR RNA OR DNA) N/1 Amplifica- tion))	

	Termes utilisés	Période
AND		
Etape 3	TI,IF(accuracy OR accurate OR specificity OR sensibility OR (diagnos[*3] PRE/0 performance)) OR MJMESH.EXACT("False Positive Reactions") OR MJMESH.EXACT("Observer Variation") OR MJMESH.EXACT("Predictive Value of Tests") OR MJMESH.EXACT("Reference Standards") OR MJMESH.EXACT("Reproducibility of Results") OR MJMESH.EXACT("Sensitivity and Specificity") OR DTYPE(Evaluation Studies) OR MJEMB.EXACT("false positive result") OR MJEMB.EXACT("false negative result") OR MJEMB.EXACT("underdiagnosis") OR MJEMB.EXACT("predictive value") OR MJEMB.EXACT("clinical laboratory standard") OR MJEMB.EXACT("standard") OR MJEMB.EXACT("reproducibility") OR MJEMB.EXACT("sensitivity and specificity") OR MJEMB.EXACT("diagnostic test accuracy study")	
NOT		
Etape 4	DTYPE(news) OR DTYPE(comment) OR DTYPE(commentary) OR dtype(book) OR TI(case PRE/0 stud[*3]) OR TI(case PRE/0 report[*1]) OR EMB.EXACT(case report) OR DTYPE(case reports) OR TI(comment)	

EMB/MESH : descripteur ; *: troncature ; ti : titre ; ab : résumé ; if : mots clés auteurs.

Sites Internet consultés

Consultation : avril 2023

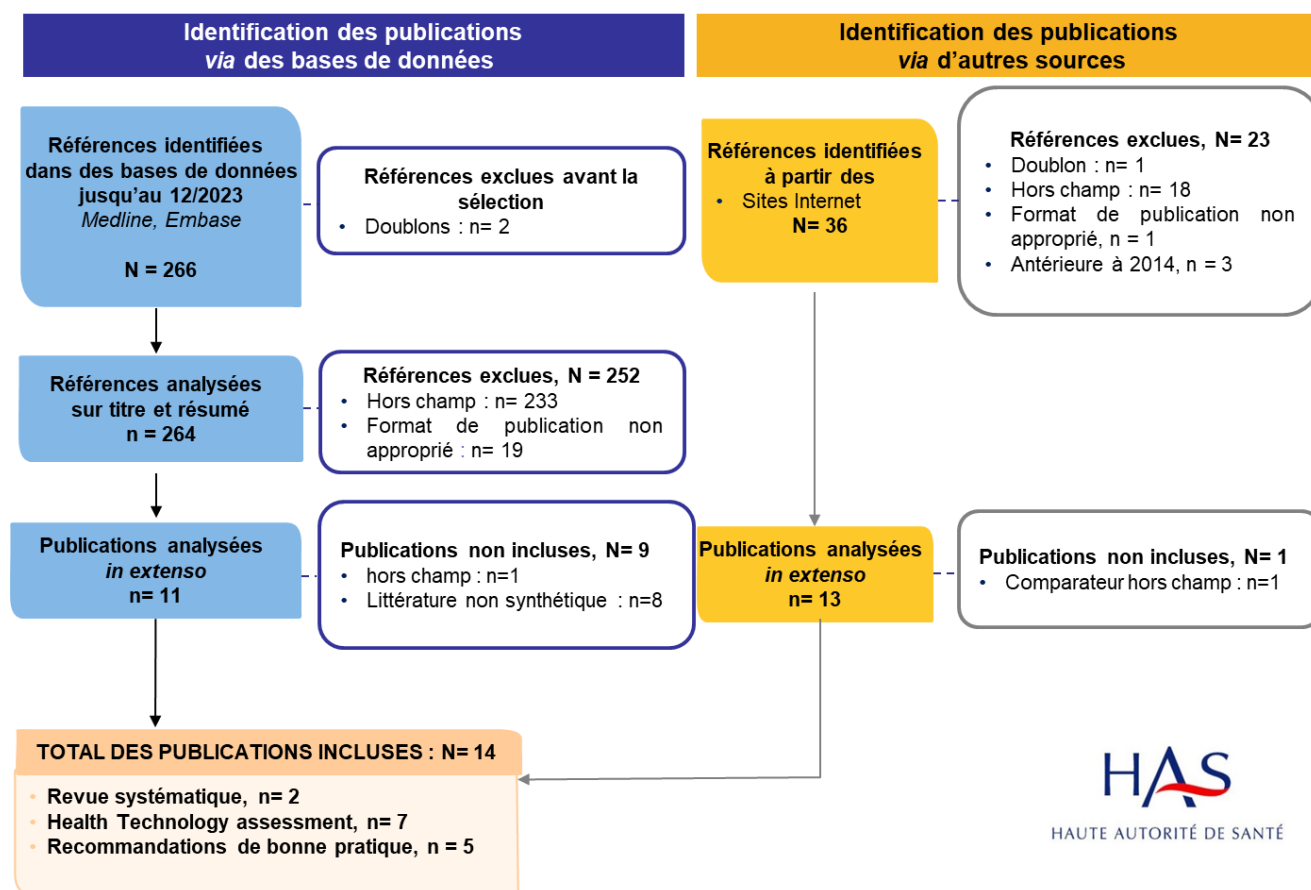
- *Adelaide Health Technology Assessment*
- *Agency for Care Effectiveness*
- *Agency for Healthcare Research and Quality*
- *Alberta Health - HTA provincial reviews*
- *Alberta Medical Association*
- *American College of Gastroenterology*
- *American College of Physicians*
- *American Gastroenterological Association*
- *Australian Clinical Practice Guidelines*
- *Bibliothèque interuniversitaire de santé*
- *BMJ Best Practice*
- *British Society of Gastroenterology*
- *California Technology Assessment Forum*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
- *Canadian Association of Gastroenterology*
- *Catalogue et index des sites médicaux francophones*
- *Centers for Disease Control and Prevention*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé*
- *Centre for Clinical Effectiveness*
- *Centre for Effective Practice*
- *CMA Infobase*
- *Cochrane Library*
- *College of Physicians and Surgeons of Alberta*
- *Department of Health*
- *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

- Euroscan
- Guideline Central
- Guidelines and Protocols Advisory Committee
- Guidelines International Network
- Haut conseil de la santé publique
- Health Information and Quality Authority
- Health Services Technology Assessment Text
- Health Technology Wales
- Infectious Diseases Society of America
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
- Institute for Clinical Evaluative Sciences
- Institute for Clinical Systems Improvement
- Institute for Health Economics Alberta
- International HTA Base
- Malaysian Health Technology Assessment Section
- McGill University Health Centre / Technology Assessment Unit
- Medical Services Advisory Committee
- Ministère des affaires sociales et de la santé
- National Health and Medical Research Council
- National Health Services
- National Health Services Scotland
- National Institute for Health and Care Research
- National Institute for Health and Clinical Excellence
- National Institutes of Health
- New Zealand Guidelines Group
- New Zealand Society of Gastroenterology
- NHS Innovation Observatory
- Santé Canada
- Santé publique France
- Scottish Health Technologies Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- Singapore Ministry of Health
- Société de pathologie infectieuse de langue française
- Société française de médecine générale
- Société nationale française de gastro-entérologie
- Société royale belge de gastro-entérologie
- Swiss Society of Gastroenterology
- Tripdatabase
- U.S. Preventive Services Task Force
- World Gastroenterology Organisation

Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en décembre 2023 sur les sites internet énumérés ci-dessus et sur *Medline-Embase* à partir des équations du Tableau 1.

Annexe 2. Diagramme de sélection de la littérature



Annexe 3. Liste et motifs de non-inclusion des publications examinées *in extenso*

Auteurs	Type de publications	Motifs de non-inclusion
Freeman <i>et al.</i> 2017	Revue systématique	Comparateur hors champ
Leli <i>et al.</i> 2020	Analyse rétrospective	Hors champ
Zhang <i>et al.</i> 2019	Étude multicentrique	Littérature non-synthétique
Paulos <i>et al.</i> 2019	Étude comparative	Littérature non-synthétique
Parčina <i>et al.</i> 2018	Étude comparative	Littérature non-synthétique
Simner <i>et al.</i> 2017	Étude multicentrique	Littérature non-synthétique
Madison-Antenucci <i>et al.</i> 2016	Étude multicentrique	Littérature non-synthétique
Huang <i>et al.</i> 2016	Étude comparative	Littérature non-synthétique

Annexe 4. Grille AMSTAR 2

Tableau 2. Tableau d'analyse critique de la littérature avec la grille AMSTAR 2.

	Cotation	Chang <i>et al.</i> , 2021	INESSS 2014	INESSS 2018, 2020	INESSS 2021	NICE 2017
1	Est-ce que les questions de recherche et les critères d'inclusion de la revue ont inclus les critères PICO ?	O	N	P	O	O
2	Est-ce que le rapport de la revue contenait une déclaration explicite indiquant que la méthode de la revue a été établie avant de conduire la revue ? Est-ce que le rapport justifiait toute déviation significative par rapport au protocole ?	O	N	N	O	O
3	Les auteurs ont-ils expliqué leur choix de schémas d'étude à inclure dans la revue ?	O	N	N	O	O
4	Les auteurs ont-ils utilisé une stratégie de recherche documentaire exhaustive ?	O	P	P	O	O
5	Les auteurs ont-ils effectué en double la sélection des études ?	O	O	O	O	O
6	Les auteurs ont-ils effectué en double l'extraction des données ?	O	O	O	O	O
7	Les auteurs ont-ils fourni une liste des études exclues et justifié les exclusions ?	O	N	N	N	O
8	Les auteurs ont-ils décrit les études incluses de manière suffisamment détaillée ?	O	O	O	O	O
9	Les auteurs ont-ils utilisé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais des études individuelles incluses dans la revue ?	O	N	N	N	O
10	Les auteurs ont-ils indiqué les sources de financement des études incluses dans la revue ?	O	N	N	N	O
11	Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour la combinaison statistique des résultats ?	O	NA	NA	NA	O
12	Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs ont-ils évalué l'impact potentiel des risques de biais des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'une autre synthèse des preuves ?	O	NA	NA	NA	O
13	Les auteurs ont-ils pris en compte le risque de biais des études individuelles lors de l'interprétation / de la discussion des résultats de la revue ?	O	N	N	N	O
14	Les auteurs ont-ils fourni une explication satisfaisante pour toute hétérogénéité observée dans les résultats de la revue, et une discussion sur celle-ci ?	O	ND	O	O	O

	Cotation	Chang et al., 2021	INESSS 2014	INESSS 2018, 2020	INESSS 2021	NICE 2017
15	S'ils ont réalisé une synthèse quantitative, les auteurs ont-ils mené une évaluation adéquate des biais de publication (biais de petite étude) et ont discuté de son impact probable sur les résultats de la revue ?	O	NA	NA	NA	O
16	Les auteurs ont-ils rapporté toute source potentielle de conflit d'intérêts, y compris tout financement reçu pour réaliser la revue ?	O	N	N	O	O

N : Non ; O : Oui ; P : Partiellement ; ND : Non détaillé ; NA : Non applicable en absence de méta-analyse.

Annexe 5. Performances diagnostiques remarquables de deux tests PCR multiplex FilmArrayet xTAG GPP, selon la RS de Chang et al., 2021

	Sensibilité (95% IC)	Spécificité (95% IC)
<i>Campylobacter</i>		
Luminex xTAG	0,92 (0,86 - 0,96)	0,98 (0,96 - 0,99)
FilmArray	0,95 (0,87 - 0,98)	0,99 (0,98 - 1,00)
<i>Clostridium difficile</i>		
Luminex xTAG	0,95 (0,91 - 0,97)	0,98 (0,96 - 0,99)
FilmArray	0,97 (0,90 - 0,99)	0,97 (0,96 - 0,98)
<i>E. coli</i> O157		
Luminex xTAG	0,87 (0,72 - 0,95)	0,99 (0,99 - 1,00)
ETEC		
Luminex xTAG	0,88 (0,63 - 0,97)	0,99 (0,94 - 1,00)
FilmArray	0,92 (0,67 - 0,98)	0,99 (0,99 - 1,00)
<i>Salmonella</i>		
Luminex xTAG	0,85 (0,80 - 0,90)	0,97 (0,92 - 0,99)
FilmArray	0,94 (0,84 - 0,98)	1,00 (0,99 - 1,00)
STEC stx1/stx1		
Luminex xTAG	0,92 (0,81 - 0,97)	0,99 (0,99 - 1,00)
FilmArray	0,96 (0,85 - 0,99)	0,99 (0,99 - 1,00)
<i>Shigella</i> ou <i>Shigella</i>/EIEC		
Luminex xTAG	0,95 (0,88 - 0,98)	0,99 (0,97 - 0,99)
FilmArray	0,95 (0,87 - 0,98)	1,00 (0,99 - 1,00)
<i>Yersinia enterocolitica</i>		
Luminex xTAG	0,48 (0,31 - 0,65)	1,00 (0,99 - 1,00)
Adenovirus 40/41		
Luminex xTAG	0,70 (0,42 - 0,88)	0,99 (0,99 - 1,00)
FilmArray	0,90 (0,69 - 0,97)	0,99 (0,98 - 1,00)
Norovirus GI/GII		
Luminex xTAG	0,88 (0,82 - 0,93)	0,98 (0,95 - 0,99)
FilmArray	0,92 (0,86 - 0,95)	0,99 (0,98 - 1,00)
Rotavirus A		
Luminex xTAG	0,93 (0,90 - 0,96)	0,99 (0,98 - 1,00)
FilmArray	0,93 (0,75 - 0,98)	0,99 (0,97 - 0,99)
<i>Cryptosporidium</i>		
Luminex xTAG	0,82 (0,63 - 0,92)	0,99 (0,97 - 1,00)

	Sensibilité (95% IC)	Spécificité (95% IC)
FilmArray	0,92 (0,68 - 0,98)	1,00 (0,99 - 1,00)
<i>Entamoeba histolytica</i>		
Luminex xTAG	0,70 (0,33 - 0,92)	0,99 (0,97 - 0,99)
<i>Giardia lamblia</i>		
Luminex xTAG	0,81 (0,52 - 0,94)	0,98 (0,95 - 0,99)
FilmArray	0,91 (0,69 - 0,98)	1,00 (0,99 - 1,00)
Astrovirus		
FilmArray	0,96 (0,85 - 0,99)	1,00 (0,98 - 1,00)
Sapovirus		
FilmArray	0,96 (0,83 - 0,99)	0,99 (0,99 - 1,00)

Source : Chang LJ, Hsiao CJ, Chen B, Liu TY, Ding J, Hsu WT, et al. Accuracy and comparison of two rapid multiplex PCR tests for gastroenteritis pathogens: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8(1):e000553.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000553>

Annexe 6. Exposition ou condition associée aux agents pathogènes causant la diarrhée

Exposition ou condition	Agent pathogène
Origine alimentaire	
Éclosions d'origine alimentaire dans les hôtels, les navires de croisière, les centres de villégiature, les restaurants, les événements avec traiteur	– Norovirus – <i>Salmonella</i> non typhoïde – <i>Clostridium perfringens</i> – STEC – <i>Bacillus cereus</i> – <i>Listeria</i> – <i>Staphylococcus aureus</i> – <i>Shigella</i> – <i>Campylobacter</i> spp – <i>Cyclospora cayetanensis</i> – ETEC – <i>Cryptosporidium</i> spp
Consommation de lait ou de produits laitiers non pasteurisés	– <i>Salmonella</i> – <i>Campylobacter</i> – <i>Yersinia enterocolitica</i> – <i>Brucella</i> (fromage au lait de chèvre) – <i>S. aureus</i> toxine – <i>Mycobacterium bovis</i> – <i>Cryptosporidium</i> – <i>Coxiella burnetii</i> – STEC – <i>Listeria</i> (est rarement associée à la diarrhée)
Consommation de viande ou de volaille crues ou mal cuites	– STEC (bœuf) – <i>C. perfringens</i> (bœuf, volaille) – <i>Salmonella</i> (volaille) – <i>Campylobacter</i> (volaille) – <i>S. aureus</i> (volaille) – <i>Yersinia</i> (porc, tripes) – <i>Trichinella</i> spp (porc, viande de gibier sauvage)
Consommation de fruits ou jus de fruits non pasteurisés, légumes, légumes-feuilles et pousses	– STEC – <i>Salmonella</i> non typhoïde – <i>Cyclospora</i> – Hépatite A – <i>Cryptosporidium</i> – Norovirus – <i>Listeria monocytogenes</i>
Consommation d'œufs insuffisamment cuits	– <i>Salmonella</i> – <i>Shigella</i> (salade d'œufs)
Consommation de crustacés crus	– Espèces de <i>Vibrio</i> – Norovirus – Hépatite A – <i>Plesiomonas</i>
Exposition ou contact	
Nager dans de l'eau douce non traitée ou la boire	– <i>Campylobacter</i> – <i>Salmonella</i> – <i>Cryptosporidium</i> – STEC

Exposition ou condition	Agent pathogène
	– <i>Giardia</i> – <i>Plesiomonas shigelloides</i> – <i>Shigella</i>
Nager dans une installation aquatique récréative avec de l'eau traitée	– <i>Cryptosporidium</i> et potentiellement d'autres agents pathogènes d'origine hydrique en cas de concentration inadéquate de désinfectant
Santé, soins de longue durée, exposition en prison ou emploi	– Norovirus – <i>C. difficile</i> – <i>Shigella</i> – <i>Cryptosporidium</i> – <i>Giardia</i> – Rotavirus – STEC
Fréquentation ou emploi dans une garderie	– Rotavirus – <i>Cryptosporidium</i> – <i>Giardia</i> – <i>Shigella</i> – STEC
Traitement antimicrobien récent	– <i>C. difficile</i> – <i>Salmonella</i> multirésistante
Voyage dans des pays à ressources limitées	– <i>Escherichia coli</i> (entéro-agrégative, entéro-toxinogène, entéro-invasive) – <i>Campylobacter</i> – <i>Typhi</i> et <i>Salmonella</i> non typhoïde – <i>Vibrio cholerae</i> – <i>Giardia</i> – <i>Entamoeba histolytica</i> – <i>Cyclospora</i> – <i>Blastocystis</i> – <i>Cryptosporidium</i> – <i>Cystoisospora</i> – <i>Shigella</i>
Exposition aux animaux domestiques souffrant de diarrhée	– <i>Campylobacter</i> – <i>Yersinia</i>
Exposition aux excréments de porcs dans certaines parties du monde	– <i>Balantidium coli</i>
Contact avec de jeunes volailles ou des reptiles	– <i>Salmonella</i> non typhoïde
Visite d'une ferme ou d'un zoo pour enfants	– STEC – <i>Cryptosporidium</i> – <i>Campylobacter</i>
Groupe d'âge	– Rotavirus (6 à 18 mois) – <i>Shigella</i> (1 à 7 ans) – <i>Campylobacter</i> (jeunes adultes) – <i>Salmonella</i> non typhoïde (nourrissons de la naissance à 3 mois et adultes > 50 ans ayant des antécédents d'athérosclérose)
Condition d'immunodéficience sous-jacente	– <i>Salmonella</i> non typhoïde – <i>Cryptosporidium</i> – <i>Campylobacter</i> – <i>Yersinia</i> hémochromatose ou hémoglobinopathie – <i>Shigella</i>

Exposition ou condition	Agent pathogène
	– <i>Y. enterocolitica</i> – <i>Salmonella</i>
SIDA, thérapies immunosuppressives	– <i>Cryptosporidium</i> – <i>Cyclospora</i> – <i>Cystoisospora</i> – Cytomégalovirus – <i>Microsporidia</i> – <i>Mycobacterium avium</i> - complexe intercellulaire
Contact anal-génital, oral-anal ou digital-anal	– <i>Shigella</i> – <i>Salmonella</i> – <i>Campylobacter</i> – <i>E. histolytica</i> – <i>Giardia lamblia</i> – <i>Cryptosporidium</i> – Infections transmises sexuellement

Source : Infectious Diseases Society of America, Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017;65(12):e45-e80.

<https://dx.doi.org/10.1093/cid/cix669>

E. coli : *Escherichia Coli* ; EIEC, *Escherichia coli* Enteroinvasifs ; ETEC : *Escherichia coli* Enterotoxinogènes ; STEC : *Escherichia coli* productrices de Shiga-Toxines.

Annexe 7. Contexte clinique justifiant une analyse microbiologique des selles en seconde intention chez l'enfant et l'adulte

Diarrhée durant 10 à 14 jours sans signe d'amélioration avec analyse microbiologique de selles bactérienne négative et au moins un des facteurs suivants :

- voyage en pays endémique, immigration ou adoption en provenance d'un pays endémique (risque de *Cryptosporidium*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia* ou agent pathogène spécifique au pays) ;
- professionnels d'un service de garde, de santé, de laboratoire ou exposition en milieu carcéral (risque de *Giardia*) ;
- enfants d'âge préscolaire ou contact avec enfants d'âge préscolaire (risque de *Giardia*) ;
- consommation d'eau de puits de surface, de ruisseau, de rivière ou de lac (risque de *Giardia*, *Cryptosporidium*) ;
- exposition alimentaire ou consommation de poisson cru ou de fruits de mer ;
- contact avec animaux domestiques malades ou de ferme ;
- pratiques sexuelles impliquant des contacts avec le microbiote fécal (risque d'*Entamoeba histolytica*, *Giardia*) ;
- lien avec une écloison de diarrhée communautaire d'origine hydrique (risque de *Cryptosporidium*) ;
- immunodéficiences, particulièrement avec une atteinte à l'immunité cellulaire ;
- incertitude de diagnostic et selon jugement clinique.

Source : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Analyses microbiologiques des selles en cas de diarrhée chez l'adulte et l'enfant : pertinence et pistes d'action pour une utilisation judicieuse. Avis. Québec: INESSS; 2021.
https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_AM_selles_Avis.pdf

Annexe 8. Responses des parties prenantes sollicitées

Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

Identification par TAAN d'agent infectieux dans la prise en charge médicale des infections gastro-intestinales

Fiche à nous retourner par courrier avant le 3 juin 2024
par voie électronique

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui

☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Commentaires généraux :

Les TAAN pour la détection des agents infectieux impliqués dans les infections gastro-intestinales aiguës pourraient permettre une meilleure prise en charge des patients notamment par l'administration plus précoce d'antibiotiques lors de diarrhées d'origine bactérienne par un isolement des patients positifs hospitalisés plus rapide, limitant les infections nosocomiales à l'hôpital.

Il est essentiel de prendre en compte leurs limites qui devraient être rappelées dans le document final, notamment (i) leur spectre ne couvrant pas l'ensemble des pathogènes digestifs humains, les TAAN multiplex ne détectent que les agents infectieux ciblés par le TAAN et (ii) l'incapacité à distinguer une infection active d'un portage (les TAAN multiplex ne détectant que des acides nucléiques), rendant complexe l'interprétation des résultats positifs. Enfin, les TAAN ne doivent donc pas être utilisés en suivi post traitement en antibiotique.

- L'analyse bibliographique réalisée dans ce document rapporte essentiellement les expertises des solutions Luminex et BioMérieux alors que de nombreuses autres solutions permettant la recherche d'un nombre variable de cibles microbiennes, sont plus largement utilisées en France. Le test XTag LUMINEX n'est plus commercialisé ; de plus, il s'agit du test pionnier du marché mais il est dépassé en termes de performances par rapport aux autres tests actuellement disponibles sur le marché. Il y aurait aussi lieu de ne pas se limiter à la seule littérature sur les TAAN ayant comparé deux tests PCR multiplex ; les études publiées évaluant un seul test PCR multiplex étant toutes aussi pertinentes.
- (AS) La proposition de 3 panels définis, bactérien parasitaire et viral, est pertinente pour ajuster les examens diagnostiques à effectuer selon le contexte clinique. Cette distinction peut aider les laboratoires à choisir d'utiliser des trousse multiplex qui proposent ces panels séparément, plus flexibles et moins coûteuses que les cassettes unitaires syndromiques.

- Les indications cliniques pour utiliser un TAAN présentées dans le document sont trop complexes : 12 indicateurs à obtenir des cliniciens est difficilement réalisable en pratique, il faudrait pouvoir réduire si on veut obtenir ces renseignements cliniques pour orienter le choix des tests.
- Bien que ce document soit destiné à évaluer l'intérêt des tests moléculaires syndromiques pour le diagnostic des GEA, il serait souhaitable de préciser la place de la culture bactérienne. En cas de test PCR positif pour une bactérie cultivable et pour laquelle un antibiogramme est nécessaire, il est indispensable de préciser que la culture doit être réalisée sans délai.
En cas de diarrhée persistante après un premier TAAN multiplex négatif, le recours à une approche conventionnelle par culture doit être privilégiée. Ainsi, en cas de PCR négative pour les cibles bactériennes virales et parasitaires, il est important de préciser que, parmi les examens complémentaires à réaliser, la culture bactérienne doit être faite pour détecter notamment *Arcobacter sp.* et *Campylobacter sp.*
- En ce qui concerne les agents **bactériens**, la composition du panel d'agents infectieux à rechercher est incomplète. Il conviendrait (i) de rechercher spécifiquement *Vibrio cholerae*, (ii) de préciser si *Shigella* spp. inclue bien *S. dysenteriae* et (iii) d'ajouter *Clostridioides difficile* qui est pourvoyeur de diarrhées post-antibiothérapie, qui ne doit pas être oublié des étiologies d'infections gastro-intestinales. Présent à l'hôpital, *C. difficile* est aussi de plus en plus fréquent en médecine de ville.
A l'inverse, le patient hospitalisé depuis plus de 48h non immuno-déprimé/transplanté et dénué de notion de contagion/épidémie active de GEA dans l'unité fonctionnelle d'hospitalisation, ne devrait **pas faire l'objet de tests syndromiques de recherche de GEA mais uniquement** d'une recherche de *C. difficile* par une méthode spécifique permettant un résultat rapide pour traiter, isoler et limiter les cas secondaires.
- Le diagnostic des **gastro-entérites virales** est actuellement principalement basé sur la réalisation de tests antigéniques permettant la détection de 3 espèces virales : rotavirus, adénovirus 40/41 et norovirus (quelques tests antigéniques permettent la détection des astrovirus). Du fait d'une excrétion virale fécale très importante, la sensibilité du test antigénique, pourtant inférieure à celle des techniques moléculaires, est suffisante pour assurer un diagnostic virologique fiable de la gastro-entérite aiguë de l'adulte et de l'enfant. De plus, le format unitaire des tests unitaires, leur rapidité et simplicité d'utilisation permet une réalisation au fil de l'eau, dès réception de l'échantillon et de ce fait une réponse plus rapide que les tests moléculaires sauf utilisation de techniques type *point of care* particulièrement coûteuses et réservées au coup par coup.
Ces tests antigéniques peuvent, en revanche, être pris en défaut dans le contexte de la diarrhée chronique du patient immunodéprimé, transplanté d'organe ou de moelle, marquée par une excrétion virale prolongée à bas bruit.
L'intérêt des tests moléculaires se situera donc à plusieurs niveaux :
 1. Elargir le panel des pathogènes recherchés
 2. Obtenir une sensibilité accrue
 3. L'ajustement éventuel du traitement antibiotique empirique, l'initiation d'un traitement antibiotique adapté ou l'arrêt d'une antibiothérapie inutile
 4. Servir de technique de 2^{ème} ligne lorsque le test antigénique viral est douteux ou ininterprétable
 Ces caractéristiques rendent ainsi leur utilisation pertinente chez le patient immunodéprimé où un diagnostic différentiel bien conduit est indispensable pour :
 - distinguer une cause infectieuse d'une cause non infectieuse (toxicité du traitement immunosuppresseur ou réaction du greffon contre l'hôte par exemple),
 - établir un diagnostic étiologique précis au sein des causes infectieuses chez des patients susceptibles d'être la cible de multiples pathogènes opportunistes.

- Dans les autres situations justifiant d'explorations poussées (**formes sévères notamment**, épidémies nosocomiales, populations vulnérables dont pédiatrique ou collectivité de personnes fragiles), les tests antigéniques, du fait d'une praticabilité supérieure, doivent rester la méthode de 1^{ère} ligne permettant une première réponse plus rapide à moindre coût, **les tests moléculaires se positionnant en seconde ligne**, en cas de tests antigéniques négatifs ou ininterprétables.
- Le qualificatif de « panel parasite » laisse penser que le « panel » couvre l'intégralité des microorganismes recherchés dans l'examen parasitologique des selles. Or les cibles parasitaires incluses dans les tests syndromiques incluent souvent les 4 mêmes cibles : *Cryptosporidium spp.* *Dientamoeba fragilis* *Entamoeba histolytica* *Giardia spp.* La pathogénie de *Dientamoeba fragilis* est parfois difficile à objectiver, tandis que la détection des microsporidies et des helminthes est manquante. En cas de voyage, la présence de ces 4 cibles dans de nombreux tests peut être intéressante en cas de positivité mais n'est pas suffisante dans la majorité des cas pour exclure une étiologie parasitaire. Le terme de « panel parasite » semble inadapté et devrait être remplacé par celui de « cibles parasitaires ».

Commentaires spécifiques :

- * P21 : remplacer « 7 agents bactériens » par « 5 agents viraux »
- * P25 : mésusage probable du français canadien : « éclosion » doit probablement être compris ici comme « début d'épidémie »
- * P32 : Il serait utile de détecter *Vibrio* et spécifiquement *Vibrio cholerae* dans un contexte de retour de zones d'endémies (de plus en plus fréquentes et même sur le territoire français). A l'inverse, 'il persiste dans ces panels des germes dont la pathogénicité est discutable comme *Dientamoeba fragilis*. Sa détection ne doit pas être traitée mais fait pourtant régulièrement l'objet de traitements inappropriés, voire des alertes inappropriées.
- * P33 (haut du tableau, composition du panel viral) et P36 tableau 7: adénovirus 40/41 et totaux : proposition de supprimer « et totaux », qui pourrait laisser sous-entendre qu'une PCR spécifique adénovirus totaux est toujours nécessaire en plus de la multiplex (les kits multiplex GI syndromiques ou viraux seuls recherchent les adénovirus 40/41 uniquement, seuls indiqués en 1^{ère} intention en cas de symptômes entériques).
- *P36 tableau 7 :
 - Indication diarrhée < 7 jours : il serait souhaitable de préciser « sans signes de gravité »
 - Dans l'indication diarrhée sévère, la recherche de rotavirus par PCR est nécessaire en 1^{ère} intention en cas d'infection sévère avec hospitalisation en pédiatrie. Néanmoins les tests antigéniques rotavirus étant performants, une PCR n'est pas nécessaire -> proposition d'ajouter une coche « TAAN multiplex viral envisageable », ou panel viral « recommandé en 2^{ème} intention » **dans l'indication diarrhée sévère.**
 - Dans l'indication immunodéficience : le panel TAAN viral pourrait être recommandé « en 1^{ère} intention » au lieu de « envisageable ». La PCR multiplex remplace avantageusement la PCR ciblée norovirus dans cette population et permet la détection simultanée d'autres virus, notamment les sapovirus.
 - Toujours tableau 7 (bas) : concernant le panel parasite, dans l'indication immunodéficience, clarifier la recommandation en 1^{ère} ou 2^{ème} intention indiquée.
- * P37 : L'algorithme décisionnel devrait **distinguer les diarrhées non sévères des diarrhées sévères**, et non uniquement faire la distinction sur la durée des symptômes (< 7 jours et > 7 jours).

En effet, les symptômes des diarrhées à *Campylobacter* spp. ou EHEC peuvent apparaître avant 7 jours et nécessiter une antibiothérapie

* P37 : le panel viral recommandé pour le diagnostic des patients immunodéprimés tel que préconisé dans ce rapport devrait inclure, en 2^{ème} intention, les adénovirus totaux et ne pas se limiter aux adénovirus 40/41. En effet, les patients ayant subi une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, sont susceptibles de réactivations digestives par des adénovirus autres que 40/41, pouvant entraîner des infections disséminées graves (Cesaro S.).

* P37 dans l'algorithme décisionnel, proposition de :

- préciser diarrhée < 7 jours « **sans signes de gravité** »,
- en situation d'immunodéficience, regrouper à part avec panels bactérien, parasitaire et viral en 1^{ère} intention,
- tester la population pédiatrique en contexte d'éclosion par panel PCR viral **en 2^{ème} intention** si « diarrhée sévère ». (à ajouter).
- **diarrhées de retour de voyage** : elle peuvent aussi être bactériennes (*Salmonella* et *Campylobacter* en particulier). L'algorithme décisionnel devrait être complété en ce sens

* P37 point 5 : « Les techniques conventionnelles **sont** (et non peuvent rester) nécessaires à la réalisation d'un antibiogramme et au suivi épidémiologique ». Sans cette recommandation clairement indiquée, les TAAN se substitueront *de facto* à la culture conventionnelle avec impossibilité de connaître le phénotype de résistance aux antibiotiques et d'assurer une veille épidémiologique des agents bactériens circulant en France.

* Il serait aussi nécessaire que des travaux supplémentaires soient réalisées afin de préciser le rôle de certains agents infectieux identifiés uniquement qualitativement par biologie moléculaire. De plus, des travaux soulignent l'importance des quantifications bactériennes et virales afin d'établir un lien avec les symptômes digestifs (Liu J et al).

Références :

Liu J, et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of diarrhoea in children: a reanalysis of the GEMS case-control study. *Lancet* **2016**; 388:1291–1301

Cesaro S., et al. Adenovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* **2023** Nov;25 Suppl 1:e14173. doi: 10.1111/tid.14173

Nom de l'organisme :

Pour le Conseil National Professionnel de Microbiologie-Hygiène :

Pr. Christophe Burucoa - Dr. Olivier Dauwalder – Dre Linda Feghoul - Pr. Thomas Guillard – Pr. Benoît Jaulhac – Pr. Philippe. Lehours - Pr. Nicolas Lévêque – Dre. Aurélie Schnuriger

Date et Signature :

Le 17 juin 2024

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

**Identification par TAAN d'agent infectieux dans la prise en charge
médicale des infections gastro-intestinales**

Fiche à nous retourner par courrier avant le 3 juin 2024
par voie électronique

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui

☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Quelques remarques

C. difficile n'est pas du tout pris en compte. Autrement dit la situation de diarrhée post antibiothérapie et/ou associée aux soins n'est pas abordée. Nous ignorons en termes de prix et accessibilité s'il est préférable de faire un diagnostic spécifique *C. diff* ou utiliser un panel multiplex. Quoi qu'il en soit, la gestion diagnostique d'une diarrhée post antibiotique est particulière. Cette situation devrait être abordée, même s'il s'agit de dire qu'elle serait hors champs de cette recommandation

Les diarrhées au retour de voyage en zone d'endémie justifieraient donc une indication de Dg parasitaire (quelle que soit la diarrhée) et un Dg par panel bactérien seulement en cas de gravité ou persistance > 7 jours

Chez le patient immunodéprimé, en fonction du type d'immunosuppression, le TAAN doit comporter le CMV

Des imprécisions dans l'algorithme final qui est à revoir +++: définitions d'une diarrhée sévère, définition d'un patient vulnérable, différence entre une diarrhée persistante/diarrhée 10 à 14 jours sans amélioration clinique. Si l'on suit celui en l'état, diarrhées moins de 7 jours ne conduit pas à la réalisation des TAAN, il faut pondérer sur la gravité/l'exposition et pas uniquement sur la durée.

La détection du portage peut également concerner les virus, notamment chez l'immunodéprimé (ex adénovirus)

Le type de TAAN : faut-il recommander un panel par indication, les performances étant parfois inégales (cf xTAG sur la Yersinia). Quel est l'intérêt de la détection du sapovirus/astrovirus ?

Le TAAN remplace-t-il la culture standard ou vient-il en complément, notamment dans les situations où un antibiogramme est attendu (voyage, immunodépression, allergie etc)
Il faudrait peut-être replacer le gain attendu en fonction des indications : gain diagnostic ? gain de temps ?

Quelques termes inusuels : contexte d'éclosion

Les termes utilisés dans l'algorithme devront être précisés. Qu'est-ce que fièvre forte, diarrhée sévère, diarrhée persistante et sa distinction avec diarrhée 7 à 10 jours, l'immunodéficience etc....

La répartition des situations dans l'algorithme semble un peu compliquée, avec quelque ambiguïtés. Quelle différence entre « diarrhée de 10 à 14 jours sans amélioration selon le tableau clinique » qui conduit à une indication de panel parasitaire en première intention, et "diarrhée de 10 à 14 jours sans amélioration avec AMS négative selon facteurs d'exposition" qui conduit à une indication de panel parasitaire en seconde intention par exemple ?

Nom de l'organisme : CNP-MIT

Date et Signature :

ANîmes, le 3/06/2024

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

Identification par TAAN d'agent infectieux dans la prise en charge médicale des infections gastro-intestinales

Fiche à nous retourner par courrier avant le 3 juin 2024
par voie électronique

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☐ Oui

☒ Non

Nous sommes fortement en désaccord avec beaucoup de conclusions du rapport qui ne s'appliquent pas à la pédiatrie. Le groupe de travail comportait-il un pédiatre infectiologue ?

Aucun des membres du GPIP n'a été consulté, or c'est le plus souvent à nous que sont demandés des avis thérapeutiques sur des résultats anormaux et l'incidence des gastro-entérites est plus importante en pédiatrie qu'à n'importe quel âge.

C'est un sujet très sensible en pédiatrie car beaucoup de laboratoires sont passés au PCR multiplex sans que les cliniciens sachent toujours les interpréter et découvrent des germes sans nécessité de traitement.

Il est nécessaire de bien définir les limites de la technique mPCR employée par le laboratoire.

Elles ne sont pas toujours comparables :

- pathogènes détectés différents
- seuils de détection variables (parfois élevés)
- primers utilisés (parfois pas optimum)
- enfin les résultats sont largement à interpréter en fonction des probabilités pré-test.

Une collaboration bactério-clinique est donc indispensable à l'interprétation des résultats.

Si ces tests ont facilité et amélioré le diagnostic de certains pathogènes (ex *Campylobacter*, *Shigelles*...) ils mettent en évidence aussi des agents dont le rôle pathogène est discutable chez l'enfant sans pathologie sous-jacente ou qui ne justifient d'aucun traitement.

La prochaine journée annuelle du GPIP, le 28 Juin à Lausanne, sera consacrée au diagnostic rapide notamment par PCR y compris pour les selles avec des experts nationaux et internationaux.

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / documents si besoin) :

Point 1 : de la conclusion OK

Point 2 : pas d'accord pour séparer chez l'enfant PCR Bactérienne et Virale

Tableau 7

En pédiatrie : Diarrhée < à 7 j, est contradictoire avec les colonnes d'après et suivantes...On mettrait plutôt diarrhée inférieure à 7 jours SANS caractères de gravité.

En pédiatrie, on ajouterait comme commentaire OBLIGATOIRE que la présence de vibrio sp (hors Choléra), Aeromonas, Cryptosporidium, Dientamoeba n'implique pas leur rôle dans les signes observés et surtout ne justifie d'aucun traitement chez l'enfant non immunodéprimé. Pour nous c'est un problème MAJEUR, source de prescriptions inutiles et dangereuses d'antibiotiques.

Pas un mot de *Clostridium difficile* ? Est-ce voulu ? Nous sommes très souvent sollicités pour un avis sur la présence *C. difficile* et de ses toxines. En fait, leur détection avant l'âge de 2 ans n'a aucune valeur, et *C. difficile* est rarement en cause après cet âge, sauf situation très particulière (multiantibiothérapie, immunodépression)

De retour de voyage la PCR bactérienne est très utile en pédiatrie ; Shigellose et salmonellose sont fréquentes.

L'algorithme est à revoir particulièrement

- 1) La colonne moins de 7 j est inadaptée ici puisque pour beaucoup de situations dans les autres colonnes qui suivent, on attend moins de 7 j.
- 2) Enlever Population pédiatrique dans plusieurs haut de colonnes +++, les situations sont très différentes entre un nouveau-né, un petit nourrisson de moins de 3 mois et...un grand enfant ou un adolescent.
- 3) Dans les cas de gastroentérites suffisamment graves pour être hospitalisées, la PCR complète bactérienne et virale (sans parasitologie peut-être) devra être systématique.
- 4) Pour les virus, les plus importants ne sont pas les adenovirus dont le rôle dans les gastroentérites est plus limité, mais plutôt les Rotavirus et les Norovirus. Il faudrait les mettre soit dans l'ordre d'importance soit par ordre alphabétique

Nom de l'organisme :

Conseil National Professionnel de Pédiatrie, représenté par le Groupe de pathologie Infectieuse Pédiatrique

Date et Signature :

A Créteil....., le 3 Juin 2024

Robert COHEN

- Pédiatre Infectiologue
- Président du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie
- Ancien Président du CNP de Pédiatrie
-

Hervé HAAS

- Pédiatre Infectiologue
- Secrétaire et futur président du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie

Josette RAYMOND

- Microbiologiste
- Trésorière du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

**Identification par TAAN d'agent infectieux dans la prise en charge
médicale des infections gastro-intestinales**

Fiche à nous retourner par courrier avant le 3 juin 2024
par voie électronique

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☐ Oui ☒ Non

Concernant le versant virologique, la conclusion provisoire du rapport d'évaluation du diagnostic des gastro-entérites (GEA) virales par TAAN pourrait élargir l'utilisation des TAAN à d'autres situations bien que les populations déjà ciblées (enfants, immunodéprimés/greffés, début d'épidémie) entrent bien dans le champ du diagnostic par TAAN.

Pour rappel, il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique des infections virales entériques mais le diagnostic viral est utile en pratique pour :

- l'identification de l'agent responsable afin d'éviter une antibiothérapie abusive chez un patient diarrhéique mais également permettre une éviction adéquate de personnels soignants (prévention des épidémies nosocomiales) ou de personnels de cuisine malades et des métiers de bouche en général (risque d'épidémies groupées d'origine alimentaire).
- la mise en place de mesures d'hygiène, de désinfection et d'isolement adéquates afin de limiter la dissémination de l'agent viral et limiter la durée de l'épidémie. Les virus entériques ont globalement des taux d'attaque très importants et sont responsables d'épidémies groupées souvent explosives et rapidement extensives.
- la prise en charge des patients greffés/immunodéprimés à des fins de modification ou d'adaptation éventuelle de la stratégie thérapeutique. Les infections à calicivirus (norovirus et sapovirus) deviennent le plus souvent chronique chez ces patients fragiles et leur traitement est souvent complexe et long.
- relier une épidémie d'origine alimentaire ou hydrique à un aliment contaminé et, cas échéant, procéder au retrait du produit du marché. Les norovirus sont la principale cause de diarrhées infectieuses d'origine alimentaire en Europe et en Amérique du Nord.

Les techniques immunochromatographiques (ICT) actuellement disponibles sur le marché français permettent uniquement la détection des norovirus, rotavirus et adénovirus avec (i) une très bonne sensibilité et spécificité pour la détection des rotavirus, (ii) une bonne sensibilité pour la détection des adénovirus mais avec une spécificité variable dans la détection des adénovirus entériques F40/F41, (iii) une sensibilité moyenne pour la détection des norovirus, pourtant principale cause de GEA virale, malgré une bonne spécificité de groupe. Les ICT ne permettent pas la détection ni des sapovirus ni des astrovirus, et ne sont pas recommandés dans les cas groupés.

Quelques propositions peuvent donc être formulées au regard des conclusions du rapport HAS :

1/ La notion de vulnérabilité devrait être étendue aux personnes âgées pensionnaires des EHPAD et des maisons de retraite, à la fois pour permettre une prise en charge précoce et adaptée, mais également dans un but de circonscrire une épidémie avant son éclosion (bien que les délais d'incubation soient globalement très courts, 12h à 48h).

2/ Les cas particuliers des professionnels de santé et des personnels des métiers de bouche (restauration ou agro-alimentaire) devraient être pris en compte dans l'usage des TAAN pour des raisons de sécurité sanitaire.

- les professionnelles du soin : les virus sont les principales étiologies de GEA épidémiques dans les établissements de soins (hôpitaux, EHPAD, ...) en particuliers les norovirus (adultes) et les rotavirus (enfants). Un diagnostic étiologique permettrait de limiter la transmission nosocomiale des infections virales entériques du soignant vers le patient.
- les professionnelles de la restauration et les personnels de centres accueillant du public, et en particulier dans l'alimentation collective et l'industrie agro-alimentaire : le *Codex alimentarius* liste le norovirus comme agents infectieux requérant une vigilance particulière dans l'alimentation mais la prise en charge des personnels malades ne prévoit jusqu'ici que la coproculture pour l'éviction temporaire des postes à risque. Un diagnostic étiologique permettrait d'améliorer la sécurité sanitaire des restaurations collectives et des chaînes de production de l'alimentation.

3/ Les GEA à adénovirus sont dues aux adénovirus entériques de type F40/F41. Il serait souhaitable que les TAAN utilisées soient spécifiques des types F40/F41 et ne pas inclure les adénovirus tout type, qui, bien qu'ils soient détectables dans les selles, ne sont pas responsables de GEA stricto sensu mais d'infections non entériques. En effet, l'interprétation biologique de la détection d'un adénovirus non entériques dans les selles est assez hasardeuse et peut être contre-productive dans la prise en charge du patient.

Nom de l'organisme : CNR virus des gastro-entérites

Date et Signature :

À Dijon, le 18 juin 2024.

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

**Identification par TAAN d'agent infectieux dans la prise en charge
médicale des infections gastro-intestinales**

Fiche à nous retourner par courrier avant le 3 juin 2024
par voie électronique

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☐ Oui ☒ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Nous avons été sollicités pour donner notre avis en tant que Centre National de Référence des « cryptosporidioses, microsporidies et autres protozooses digestives » (CNR CMAP) et pour être porte-parole de la Société Française de Parasitologie à propos du rapport de la HAS du 14 mai 2024 relatif à l'utilisation des TAAN dans la prise en charge médicale des infections gastro-intestinales (IGI). Par conséquent, **nos avis ci-dessous ne concerneront que les investigations parasitologiques.**

Nous précisons que **cette réflexion portant sur l'utilisation des TAAN devrait désormais s'intégrer plus largement sur la place des TAAN dans les bonnes pratiques de réalisation d'un examen parasitologique des selles (EPS).** En effet, il est important de positionner dès maintenant les TAAN par rapport à la microscopie pour la réalisation d'un EPS en tenant compte des avantages et inconvénients de chaque approche.

Le présent rapport préliminaire de la HAS vise à discuter de la place des TAAN multiplex dans le diagnostic des IGI. La synthèse des données présentée ne concerne finalement que des approches syndromiques par TAAN.

Concernant ces approches syndromiques, nous sommes **favorables à l'intégration des parasites dans les panels microbiens dès la première ligne des investigations** car cela permettra sans aucun doute une **meilleure prise en compte des étiologies parasitaires** dans les IGI, mais aussi en cas de TIAC où l'étiologie parasitaire est encore très souvent sous-diagnostiquée et donc sous-estimée. A titre d'exemples non exhaustifs : en 2017, une épidémie de cryptosporidiose au sein d'une population de militaires a été détectée grâce à l'utilisation d'un nouvel outil de diagnostic moléculaire syndromique par l'Hôpital d'Instructions des Armées (HIA) en charge des investigations (chaque année depuis 2015, en période estivale, de nombreux cas d'IGI étaient observés dans le camp militaire mais sans investigation parasitaire et donc sans étiologie reconnue). L'utilisation du panel syndromique incluant la recherche de quelques parasites a permis de révéler l'existence et la récurrence d'épidémies de cryptosporidiose dont l'étiologie n'avait pas été

évoquée depuis 2015 [1]. En 2019-2020, la plus importante épidémie de cryptosporidiose française (> 13000 cas), a été détectée grâce à une alerte donnée par l'un des LABM privés collaborateurs du réseau du CNR ayant exploré les cas d'IGI par approche syndromique (rapport annuel du CNR, présentation de Santé Publique France à la journée d'échanges et de pratiques autour des investigations des épidémies d'origine hydrique et de leur surveillance, organisée le 28 novembre 2023 par le ministère de la santé). Chaque année, au moins 3 épidémies de cryptosporidiose sont investiguées en France et les données épidémiologiques révèlent *a posteriori* de fréquents clusters de petite envergure sans origine identifiée la plupart du temps. Les épidémies de cryptosporidiose sont donc encore sous-estimées en France faute d'investigation moléculaire pour le diagnostic (e.g : épidémie liée à la consommation de fromage blanc bio dans un collège [2]).

Les données de surveillance du CNR CMAP montrent par ailleurs que l'extension des **recherches de microsporidiose** par PCR dans la population générale s'accompagne d'un taux de positivité de 0,5% à 1,3% des EPS réalisés en laboratoire de ville pour cette classe d'agents infectieux. Ce taux peut atteindre 6% dans les laboratoires hospitaliers chez les patients immunodéprimés. Bien que la guérison soit spontanée chez l'immunocompétent, les symptômes associés à ces infections (syndrome diarrhéique aigu) peuvent perdurer plusieurs semaines comme décrit lors des épidémies de Suède et du Danemark [3,4]. Les données de la surveillance par le CNR montrent par ailleurs l'existence d'un pic de prévalence des microsporidioses digestives chez les 0-4 ans. Enfin, 80% des cas diagnostiqués de microsporidiose dans la population générale le sont sans qu'il n'y ait eu de voyage hors de France hexagonale. Les données sont similaires pour les cas de cryptosporidiose : en France, les populations les plus touchées par la **cryptosporidiose** sont les jeunes enfants (< 5 ans) et les jeunes adultes (20-34 ans). En effet, depuis la désignation du CNR, 73% des cas ont été observés chez des sujets sans immunodépression connue (2761/3765 cas dont le statut immunitaire a été renseigné) et 79% des cas de cryptosporidiose ont été diagnostiqués chez des patients sans notion de séjour récent hors de France hexagonale. Le taux de létalité n'est également pas négligeable puisqu'il atteint 8% chez les sujets immunodéprimés (rapport annuel 2024 du CNR CMAP, <https://cnrcryptosporidioses.chu-rouen.fr/rapports-annuels/>).

Au total, ces informations montrent qu'en France les cas de cryptosporidiose et de microsporidiose digestives sont des infections communautaires courantes chez le patient immunocompétent. Les enfants et les adultes sont concernés, fréquemment sans notion de retour d'un voyage. Le taux de létalité est considérable chez les patients immunodéprimés pour les cas de cryptosporidiose.

Concernant les performances techniques des TAAN par rapport aux techniques de référence en parasitologie (microscopie), nous rappelons que devant le développement considérable des techniques de PCR désormais disponibles, **une réflexion sur la place des TAAN dans les bonnes pratiques de réalisation d'un EPS doit avoir lieu.**

Les **TAAN** sont aujourd'hui **les seuls outils capables d'identifier certains** parasites pathogènes humains **au niveau taxonomique de l'espèce**, orientant et **justifiant ainsi le traitement** des patients par des thérapeutiques spécifiques (ex : microsporidioses, amœboses digestives...). Ainsi, les TAAN trouvent ici un intérêt majeur pour une prise en charge optimale du patient. **Nous sommes cependant en accord avec les limites des TAAN évoquées dans le présent rapport de la HAS.**

Concernant les conclusions du présent rapport sur les principales indications cliniques, les populations cibles et les panels d'agents infectieux parasitaires à rechercher, nous sommes donc en désaccord.

Voici nos remarques :

Nous sommes en désaccord avec l'algorithme décisionnel proposé qui ne propose les étiologies parasitaires en première intention qu'en cas de rectorragies au retour de voyage, en cas de diarrhée évoluant depuis 10 à 14 jours sans amélioration clinique ou en cas d'immunodéficience. En effet et comme illustré précédemment au sujet du statut immunitaire, les données recueillies par notre CNR nous permettent d'affirmer que les parasitoses en France touchent aussi bien les patients immunocompétents que les patients immunodéprimés : seule la sévérité clinique et/ou les espèces parasitaires infectantes diffèrent entre patients immunocompétents et immunodéprimés (rapports annuels du CNR <https://cnrcryptosporidioses.chu-rouen.fr/rapports-annuels/et> [5,6]). Les populations pédiatriques, notamment autochtones, sont également particulièrement concernées par certaines parasitoses comme la cryptosporidiose, la giardiose, les microsporidies ou encore l'oxyurose. Certaines parasitoses autochtones peuvent également entraîner une diarrhée sévère et/ou chronique, associée à une entéropathie, à des symptômes généraux voire une altération de l'état général (rapports annuels du CNR et [5,6]). Ainsi, les critères cliniques retenus dans ce rapport préliminaire pour l'exploration biologique des étiologies parasitaires ne sont pas pertinents au regard des données récentes de la littérature et du CNR CMAP.

En conclusion, nos recommandations sont les suivantes :

- (i) Concernant les indications cliniques et les populations cibles, **nous préconisons d'intégrer les panels parasitaires pour toute exploration d'une diarrhée suspecte d'être d'origine infectieuse, quelle que soit la population concernée.**
- (ii) Concernant le contenu des panels parasitaires, la liste des **cibles parasitaires devrait être la plus exhaustive possible**. Nous sommes en désaccord avec les cibles parasitaires retenues dans le présent rapport prévisionnel. Le panel présenté (*Cryptosporidium* sp., *Giardia intestinalis*, *Dientamoeba fragilis*) est très incomplet. De plus, la pathogénicité de *Dientamoeba fragilis* reste controversée. Nos recommandations concernant les cibles parasitaires à rechercher **dès les investigations étiologiques initiales** (en supplément des recherches bactériennes et/ou virales) sont les suivantes :
 - a) La réalisation d'un panel restreint **de première intention** contenant **a minima** les cibles suivantes : *Cryptosporidium* spp., microsporidies, *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica*, *Taenia* sp., *Strongyloides stercoralis* et *Enterobius vermicularis*.
 - b) Puis **en cas de négativité de ce panel restreint**, la réalisation d'un complément d'investigation parasitaire sur **panel étendu de seconde intention** comprenant **a minima** les cibles complémentaires suivantes : *Cyclospora cayetanensis*, *Sarcocystis* sp., *Cystoisospora belli*, *Schistosoma* sp., *Ascaris* sp., *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Diphyllobothrium* sp., *Hymenolepis* sp.
 - c) **Nous déconseillons de rechercher une étiologie parasitaire uniquement chez les patients immunodéprimés** néanmoins, pour une recherche d'étiologie parasitaire par TAAN chez l'immunodéprimé, nous préconisons un panel contenant a minima les cibles suivantes : *Cryptosporidium* spp., microsporidies, *Giardia*

duodenalis, *E. histolytica*, *Cyclospora cayetanensis*, *Cystoisospora belli*, *Sarcocystis* sp., *Taenia* sp., *Enterobius vermicularis* et *Strongyloides stercoralis*.

- d) Enfin, en cas d'**investigation de TIAC par TAAN**, nous préconisons un panel incluant les cibles parasitaires suivantes : *Cryptosporidium* spp., microsporidies, *Giardia duodenalis* et *Cyclospora cayetanensis*.

Références bibliographiques :

1. Watier-Grillot, S.; Costa, D.; Petit, C.; Razakandrainibe, R.; Larréché, S.; Tong, C.; Demont, G.; Biletorte, D.; Mouly, D.; Fontan, D.; et al. Cryptosporidiosis Outbreaks Linked to the Public Water Supply in a Military Camp, France. *PLoS Negl Trop Dis* **2022**, *16*, e0010776, doi:10.1371/journal.pntd.0010776.
2. SPF Épidémie de cryptosporidiose dans un collège de l'ouest de la France, novembre 2017 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/epidemie-de-cryptosporidiose-dans-un-college-de-l-ouest-de-la-france-novembre-2017> (accessed on 25 February 2022).
3. Decraene, V.; Lebbad, M.; Botero-Kleiven, S.; Gustavsson, A.-M.; Löfdahl, M. First Reported Foodborne Outbreak Associated with Microsporidia, Sweden, October 2009. *Epidemiol Infect* **2012**, *140*, 519–527, doi:10.1017/S095026881100077X.
4. Michlmayr, D.; de Sousa, L.A.; Müller, L.; Jokelainen, P.; Ethelberg, S.; Vestergaard, L.S.; Schjørring, S.; Mikkelsen, S.; Jensen, C.W.; Rasmussen, L.D.; et al. Incubation Period, Spore Shedding Duration, and Symptoms of Enterocytozoon Bieneusi Genotype C Infection in a Foodborne Outbreak in Denmark, 2020. *Clin Infect Dis* **2021**, ciab949, doi:10.1093/cid/ciab949.
5. Costa, D.; Razakandrainibe, R.; Valot, S.; Vannier, M.; Sautour, M.; Basmaciyan, L.; Gargala, G.; Viller, V.; Lemeteil, D.; Ballet, J.-J.; et al. Epidemiology of Cryptosporidiosis in France from 2017 to 2019. *Microorganisms* **2020**, *8*, doi:10.3390/microorganisms8091358.
6. Costa, D.; Razakandrainibe, R.; Sautour, M.; Valot, S.; Basmaciyan, L.; Gargala, G.; Lemeteil, D.; French national network on surveillance of human Cryptosporidiosis; Favennec, L.; Dalle, F. Human Cryptosporidiosis in Immunodeficient Patients in France (2015-2017). *Exp Parasitol* **2018**, *192*, 108–112, doi:10.1016/j.exppara.2018.08.001.

Nom de l'organisme :

Centre National de Référence des Cryptosporidioses, Microsporidies et Autres
Protozooses digestives. (Dr D. Costa)
ET
Société Française de Parasitologie (Pr I Villena)

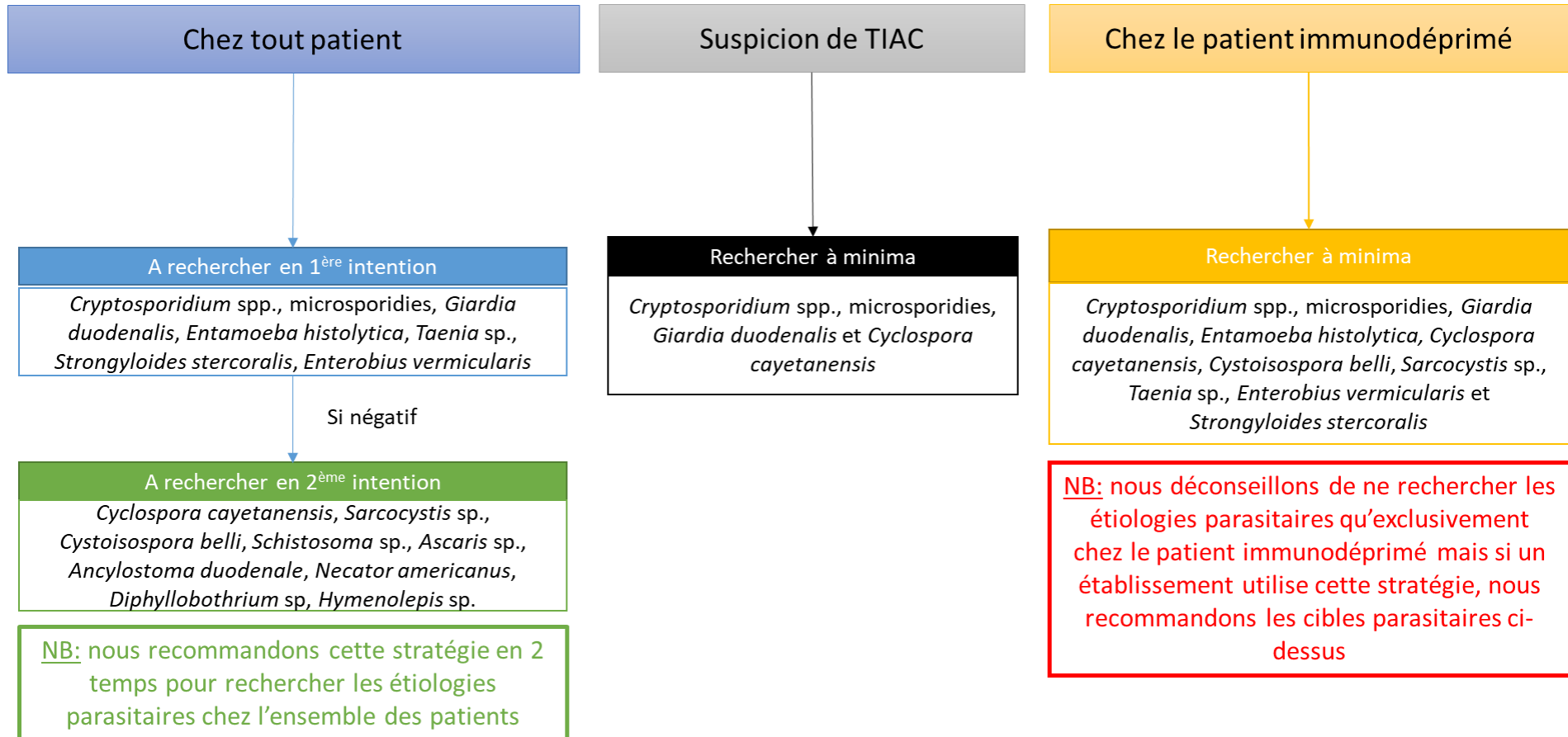
Date et Signature :

A Reims, le 17/06/2024

Pr Villena Isabelle

A Rouen, le 17/06/2024 pour le CNR
Cryptosporidioses microsporidies et autres
protozooses digestives
Dr Costa Damien

En cas d'approche par TAAN multiplex pour l'investigation parasitologique des infections gastro-intestinales



Centre national de référence des escherichia coli, shigelles, salmonelles

Bonjour Dr Carbonneil,

Merci pour ce document que je viens de lire. Je vais donc vous répondre dans mon domaine d'expertise que ce sont les bactéries pathogènes entériques suivantes (Salmonella, Shigella, STEC et Vibrio) :

Le plus important pour notre CNR c'est le point abordé page 35 au point 5 des limites de l'utilisation de la PCR multiplex.

"Les techniques conventionnelles peuvent rester nécessaires ..."

A l'heure actuelle il n'existe aucune alternative à la culture et à l'isolement de la bactérie pathogène pour réaliser un antibiogramme. Ce qui est important pour le service rendu au patient dans un contexte de souches bactériennes de plus en plus résistantes aux antibiotiques. De plus seul l'isolement bactérien par culture permet d'envoyer les souches bactériennes aux différents CNR pour séquençage génomique (ou autres techniques de typage) dans le cadre de la détection d'épisodes épidémiques sur le plan national (service rendu à la collectivité). Il sera donc fondamental en cas d'inscription de cette technologie dans la NABM **de rendre obligatoire l'isolement** par culture des bactéries pathogènes dès qu'un signal PCR positif a été trouvé pour ces pathogènes.

Sinon :

page 6, 1.3.1 Physiopathologie. Syndrome cholériforme. Ne pas oublier Vibrio cholerae l'agent du choléra comme cause rare mais importante (plusieurs cas chaque année d'isolement en France et facilités par les TAAN).

page 7, 1.3.4 Epidémiologie. Il n'y a aucun chiffres pour les bactéries comme les salmonelloses ou les campylobacters avec des centaines de milliers de cas estimés par an. (exemple de publication:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26193045/>)

page 25 "(possibles faux-négatifs)" or ce que vous décrivez dans la phrase ce sont de potentiels faux positifs.

pages 36 et 37, notion de "retour de voyage". Chaque année nous avons de nombreux cas de salmonelloses et de shigelloses contractées lors de voyages mais cette notion n'apparaît pas dans le panel bactérien or certains de nos pathogènes sont d'importation (Vibrio cholerae, Shigella dysenteriae, de nombreux sérotypes de Salmonella). Je pense qu'il faudrait l'ajouter également.

Merci beaucoup pour ce travail.

Bien à vous.

FXW

François-Xavier Weill, MD, PhD
Professor, Head of the Enteric Bacterial Pathogens Unit
French National Reference Center for *Escherichia coli*, *Shigella* and *Salmonella*
French National Reference Center for Vibrios and Cholera
WHO Collaborating Centre for *Salmonella*
Department of Global Health
Institut Pasteur

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

**Identification par TAAN d'agent infectieux dans la prise en charge
médicale des infections gastro-intestinales**

Fiche à nous retourner par courrier avant le 3 juin 2024
par voie électronique

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui

☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Pas de commentaires
.....
.....
.....
.....

Nom de l'organisme :

Collège de la Médecine Générale

Date et Signature :

A Paris, le 02 juin 2024

Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales | Maladies infectieuses émergentes

Bonjour

Désolée de notre réponse tardive ; du fait d'un agenda très chargé mais aussi du champs expertise demandé, nous n'allons pas être en mesure de vous rendre un avis sur le rapport provisoire « Identification par TAAN d'agent infectieux dans la prise en charge médicale des infections gastro-intestinales » concernant l'utilité clinique de ces actes en soins courants.

Nous restons bien sûr disponible pour toutes autres demande,
Bien cordialement,

Dr Armelle Pasquet-Cadre

Responsable du pôle Dispositif de crise et animation scientifique

Head of Crisis management and scientific animation unit

Département Stratégie et Partenariats

Department of Strategy and Partnerships

ANRS | Maladies infectieuses émergentes

PariSanté Campus | 2 rue d'Oradour-sur-Glane | 75015 Paris

Conseil national professionnel de gériatrie

Nous avons sollicité quelques collègues, qui n'ont aucune remarque spécifique (c'est un peu loin de notre champ il est vrai).

Cela dit, pour l'avoir moi-même parcouru, c'est un document globalement de très bonne qualité

Merci à vous

Olivier GUERIN, MD, PhD

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Président du Conseil National Professionnel – Spécialité Gériatrie (CNP-SG)

Vice Président de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG)

IRCAN – Université Côte d'Azur (UCA), INSERM U1081 - CNRS UMR 7284

Vice-Chef du Pôle Réhabilitation Autonomie Vieillessement (RAV)

Chef du Service Médecine Gériatrique Aigue

CHU de Nice, Hôpital de Cimiez, 4 ave Reine Victoria 06000 Nice

Questions complémentaires aux parties prenantes (CNP-MIT, CNP-MAP et CNP-microbiologie/hygiène) après le premier passage en CEDiag (le 16 juillet 2024)

Bonjour,

Nous vous remercions pour vos commentaires apportés sur le rapport « Identification par TAAN d'agent infectieux dans la prise en charge médicale des infections gastro-intestinales ».

A l'issue de la commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) qui s'est tenue le 16 juillet 2024, certains points sont restés en suspens au cours de la discussion, nécessitant des échanges complémentaires avec les structures professionnelles.

Nous nous permettons de vous solliciter à nouveau afin d'obtenir des précisions et des compléments d'informations sur les points suivants :

- **Détermination du point de départ des investigations étiologiques** :

Nous nous interrogeons sur le point de départ de la recherche étiologique.

- De manière globale tout d'abord, en cas de suspicion de diarrhée infectieuse, quand débutez-vous la recherche étiologique et selon quels critères de durée et de gravité de la diarrhée ? La littérature nous indique que la recherche étiologique débute à 7 jours en cas de diarrhée sans signes de gravité. Des membres de la commission ont évoqué des délais de 4 à 7 jours en pratique.
- En cas de « **Diarrhée du voyageur de retour de voyage en zone endémique** »

Il s'agit de la « diarrhée de retour de voyage » et pas de la diarrhée en cours de voyage. Nous nous posons la même question, en cas de suspicion de diarrhée infectieuse, quand débutez-vous la recherche étiologique ? Sur quels critères de durée et de gravité de la diarrhée vous appuyez-vous ? Quels critères vont orienter cette recherche vers une bactérie, un parasite ou un virus ? En cas de diarrhée sans signe de gravité, est-ce qu'il y a une recherche avant 7 jours ?

- « **Chez le patient immunodéprimé** » : En cas de suspicion de diarrhée infectieuse, existe-t-il un délai nécessaire pour débiter une première recherche étiologique pour le patient immunodéprimé nécessitant une vigilance médicale ? Si oui, quel est-il ? En cas de diarrhée sans signe de gravité, est-ce qu'il y a une recherche avant 7 jours ?

Nous vous remercions par avance pour votre collaboration,

Bien cordialement

Conseil national professionnel de maladies infectieuses et tropicales

Bonjour

En réponse aux questions ci-dessous, nous nous permettons de remettre l'algorithme proposé initialement où des durées étaient proposées ainsi qu'un mode d'entrée pour décision d'exploration. Le délai de 7 jours avant de réaliser des explorations ne s'envisage que dans le cas d'une diarrhée non grave, non sanglante, sans syndrome dysentérique, chez un patient immunocompétent et sans notion de voyage.

Dans les autres situations à savoir sang/sd dysentérique/signe de gravité OU patient immunodéprimé OU diarrhée du voyageur, le délai d'exploration sera plus rapide, plutôt de l'ordre de 24-48h, voire en urgence pour des situations avec signes de gravité.

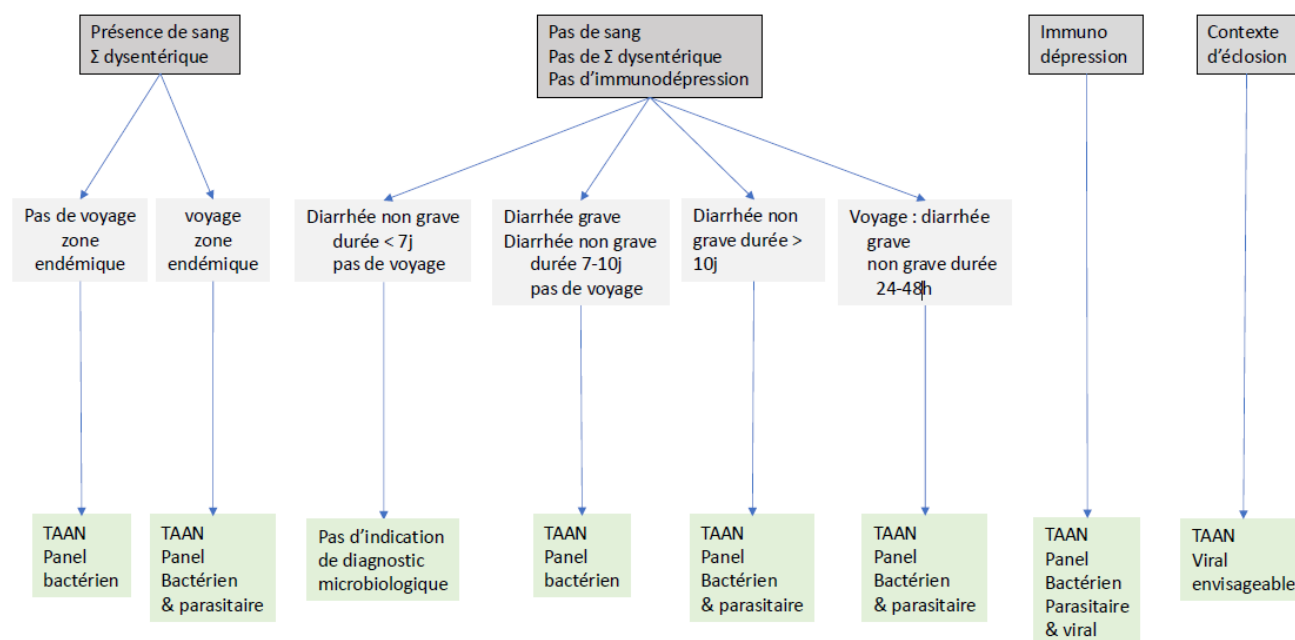
Le mode d'entrée par la durée de la diarrhée sur un algorithme décisionnel ne me semble pas pertinent pour cette thématique.

Le diaporama a été modifié pour le délai avant procédure diagnostic des diarrhées du voyageur. Il a été ajouté une diapositive pour apporter quelques critères de définition de la gravité, hors syndrome dysentérique.

Bien cordialement

Albert Sotto

Président du CNP-MIT



Centre national de référence des cryptosporidioses, microsporidies et autres protozooses digestives.

a) *Strongyloides stercoralis* pour le panel restreint.

L'anguillulose, souvent asymptomatique ou de symptomatologie aspécifique, est sous-diagnostiquée. La durée de vie du parasite est de plusieurs dizaines d'années, avec un cycle d'auto-infestation possible, permettant à l'infection de perdurer de nombreuses années après l'événement infectant. Les cas sont graves chez l'immunodéprimé (attention notamment aux immunodépresseurs chimio-induits), ce qui a conduit l'HCSP à recommander en août 2023 la réalisation de la sérologie anguillulose chez les receveurs ou donneurs d'organes. Le diagnostic d'anguillulose nécessite une technique biologique spécifique (PCR ou technique de concentration spécifique). Ces techniques ne sont pas aujourd'hui réalisées de façon systématique en l'absence d'indication médicale sur la prescription.

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

Bibliographie

- Greaves D, Coggle S, Pollard C, Aliyu SH, Moore EM. *Strongyloides stercoralis* infection. BMJ 2013;347:f4610
- Duvignaud A, Pistone T, Malvy D. Strongyloidiasis in a young French woman raises concern about possible ongoing autochthonous transmission in Spain. Int J Infect Dis 2016;42:43-4.
- Edouard A, Edouard S, Desbois N, Plumelle Y, Rat C, Calès-Quist D, et al. Evolution de la prévalence des parasitoses digestives au CHU de Fort-de-France (Martinique). Presse Méd 2004;33(11):707-9.
- Nicolas M, Perez JM, Carme B. Diagnostic des parasitoses intestinales au CHU de la Guadeloupe : évolution de 1991 à 2003. Bull Soc Pathol Exot 2006;99(4):254-7.
- Carme B. Les parasitoses humaines en Guyane française. Presse Méd 2001;30(32):1601-8.
- Mecherqui K, Caujolle M, Drouet D, Jabot J, Bouchet B, Vandroux D, et al. Découverte fortuite d'une anguillulose maligne mortelle [abstract]. Dix-huitième réunion du Comité local de la SPE à La Réunion, 15 mars 2011. Bull Soc Pathol Exot 2011;104(3):234.
- Ottino L, Buonfrate D, Paradies P, Bisoffi Z, Antonelli A, Rossolini GM, Gabrielli S, Bartoloni A, Zammarchi L. Autochthonous Human and Canine *Strongyloides stercoralis* Infection in Europe: Report of a Human Case in An Italian Teen and Systematic Review of the Literature. Pathogens. 2020 Jun 3;9(6):439. doi: 10.3390/pathogens9060439. PMID: 32503315; PMCID: PMC7350350.
- Collet F, Favory R, Augusto D, Moukassa D, Dutoit E, Mathieu D. Hémoptysie massive associée à une hyperinfestation pulmonaire à *Strongyloides stercoralis* [Massive haemoptysis associated with pulmonary *Strongyloides stercoralis* hyperinfestation]. Rev Mal Respir. 2005 Nov;22(5 Pt 1):815-8. French. doi: 10.1016/s0761-8425(05)85640-2. PMID: 16272985.
- Magnaval JF, Mansuy JM, Villeneuve L, Cassaing S. A retrospective study of autochthonous strongyloidiasis in Région Midi-Pyrénées (Southwestern France). Eur J Epidemiol. 2000 Feb;16(2):179-82. doi: 10.1023/a:1007632028471. PMID: 10845269.
- Glize B, Malvy D. Autochthonous strongyloidiasis, Bordeaux area, South-Western France. Travel Med Infect Dis. 2014 Jan-Feb;12(1):106-8. doi: 10.1016/j.tmaid.2012.12.002. Epub 2013 Feb 20. PMID: 23433632.
- Magnaval JF, Fillaux J, Fabre R, Cassaing S, Valentin A, Iriart X, Berry A. Epidemiological, Clinical and Laboratory Features of Strongyloidiasis in 69 Attendees at a French Outpatient Clinic. Pathogens. 2023 Jul 27;12(8):983. doi: 10.3390/pathogens12080983. PMID: 37623943; PMCID: PMC10459160.

- a) *Cyclospora cayetanensis*, *Sarcocystis* sp., *Cystoisospora belli*, *Schistosoma* sp., *Ascaris* sp., *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Diphyllobothrium* sp., *Hymenolepis* sp. pour le panel élargi.

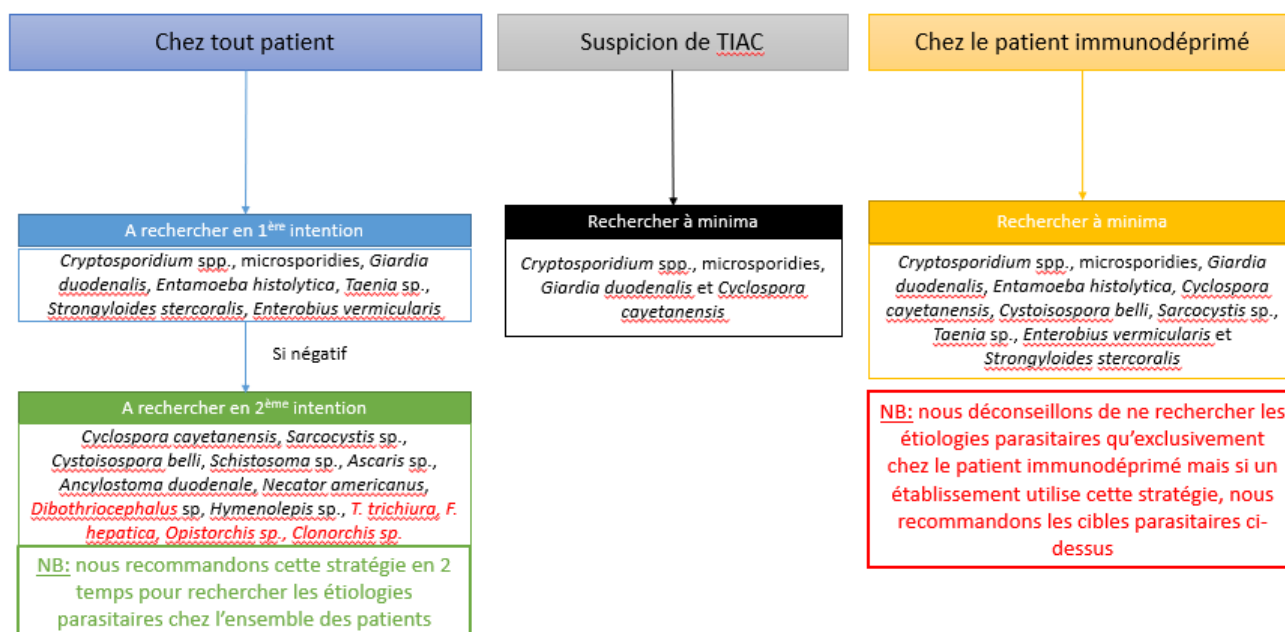
A la faveur de l'argumentaire demandé, nous souhaitons également rajouter au panel de seconde intention que nous avons précédemment proposé les parasites suivants : *Trichuris trichiura*, *Dibothriocephalus* sp. et les douves (*Fasciola hepatica*, *Opisthorchis*, *Clonorchis*)

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

Bibliographie

- *Cystoisospora* :
- Katiyar M, Gulati R, Pagal S, Rajkumari N, Singh R. Molecular detection of *Cystoisospora belli* by single-run polymerase chain reaction in stool samples. *Indian J Gastroenterol*. 2021 Oct;40(5):512-518. doi: 10.1007/s12664-021-01170-y. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34569012.
- Woon SA, Yang R, Ryan U, Boan P, Prentice D. Chronic *Cystoisospora belli* infection in an immunocompetent Myanmar refugee - microscopy is not sensitive enough. *BMC Infect Dis*. 2016 May 21;16:221. doi: 10.1186/s12879-016-1558-3. PMID: 27209066; PMCID: PMC4875662.
- Caner A, Zorbozan O, Tunalı V, Kantar M, Aydoğdu S, Aksoylar S, Gürüz Y, Turgay N. Intestinal Protozoan Parasitic Infections in Immunocompromised Child Patients with Diarrhea. *Jpn J Infect Dis*. 2020 May 22;73(3):187-192. doi: 10.7883/yoken.JJID.2019.054. Epub 2019 Dec 25. PMID: 31875601.
- *Cyclospora* :
- Verweij JJ, Laeijendecker D, Brien EA, van Lieshout L, Polderman AM. Detection of *Cyclospora cayetanensis* in travellers returning from the tropics and subtropics using microscopy and real-time PCR. *Int J Med Microbiol*. 2003 Jun;293(2-3):199-202. doi: 10.1078/1438-4221-00252. PMID: 12868656.
- Caner A, Zorbozan O, Tunalı V, Kantar M, Aydoğdu S, Aksoylar S, Gürüz Y, Turgay N. Intestinal Protozoan Parasitic Infections in Immunocompromised Child Patients with Diarrhea. *Jpn J Infect Dis*. 2020 May 22;73(3):187-192. doi: 10.7883/yoken.JJID.2019.054. Epub 2019 Dec 25. PMID: 31875601.
- *Schistosoma* sp. :
- Guegan H, Fillaux J, Charpentier E, Robert-Gangneux F, Chauvin P, Guemas E, Boissier J, Valentin A, Cassaing S, Gangneux JP, Berry A, Iriart X. Real-time PCR for diagnosis of imported schistosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Sep 11;13(9):e0007711. doi: 10.1371/journal.pntd.0007711. PMID: 31509538; PMCID: PMC6756557.
- Meurs L, Polderman AM, Vinkeles Melchers NV, Brien EA, Verweij JJ, Groosjohan B, Mendes F, Mechendura M, Hepp DH, Langenberg MC, Edelenbosch R, Polman K, van Lieshout L. Diagnosing Polyparasitism in a High-Prevalence Setting in Beira, Mozambique: Detection of Intestinal Parasites in Fecal Samples by Microscopy and Real-Time PCR. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Jan 23;11(1):e0005310. doi: 10.1371/journal.pntd.0005310. PMID: 28114314; PMCID: PMC5289637.
- *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris* sp., *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* :
- Meurs L, Polderman AM, Vinkeles Melchers NV, Brien EA, Verweij JJ, Groosjohan B, Mendes F, Mechendura M, Hepp DH, Langenberg MC, Edelenbosch R, Polman K, van Lieshout L. Diagnosing Polyparasitism in a High-Prevalence Setting in Beira, Mozambique: Detection of Intestinal Parasites in Fecal Samples by Microscopy and Real-Time PCR. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Jan 23;11(1):e0005310. doi: 10.1371/journal.pntd.0005310. PMID: 28114314; PMCID: PMC5289637.

En cas d'approche par TAAN multiplex pour l'investigation parasitologique des infections gastro-intestinales



Références bibliographiques fournies par le Centre national de référence des cryptosporidioses, microsporidies et autres protozooses digestives :

- Autier B, Gangneux JP, Robert-Gangneux F. Evaluation of the Allplex™ GI-Helminth(I) Assay, the first marketed multiplex PCR for helminth diagnosis. Parasite 2021;28:33.
<http://dx.doi.org/10.1051/parasite/2021034>
- Caner A, Zorbozan O, Tunalı V, Kantar M, Aydoğdu S, Aksoylar S, et al. Intestinal protozoan parasitic infections in immunocompromised child patients with diarrhea. Jpn J Infect Dis 2020;73(3):187-92.
<http://dx.doi.org/10.7883/yoken.JJID.2019.054>
- Carme B. Les parasitoses humaines en Guyane française. Presse Med 2001;30(32):1601-8.
- Collet F, Favory R, Augusto D, Moukassa D, Dutoit E, Mathieu D. Hémoptysie massive associée à une hyperinfestation pulmonaire à *Strongyloides stercoralis*. Rev Mal Respir 2005;22(5 Pt 1):815-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0761-8425\(05\)85640-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0761-8425(05)85640-2)
- Duvignaud A, Pistone T, Malvy D. Strongyloidiasis in a young French woman raises concern about possible ongoing autochthonous transmission in Spain. Int J Infect Dis 2016;42:43-4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2015.11.015>
- Edouard A, Edouard S, Desbois N, Plumelle Y, Rat C, Calès-Quist D, et al. Evolution de la prévalence des parasitoses digestives au CHU de Fort-de-France (Martinique). Presse Med 2004;33(11):707-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0755-4982\(04\)98725-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0755-4982(04)98725-8)
- Glize B, Malvy D. Autochthonous strongyloidiasis, Bordeaux area, South-Western France. Travel Med Infect Dis 2014;12(1):106-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2012.12.002>
- Greaves D, Coggle S, Pollard C, Aliyu SH, Moore EM. *Strongyloides stercoralis* infection. BMJ 2013;347:f4610.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4610>
- Guegan H, Fillaux J, Charpentier E, Robert-Gangneux F, Chauvin P, Guemas E, et al. Real-time PCR for diagnosis of imported schistosomiasis. PLoS Negl Trop Dis 2019;13(9):e0007711.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0007711>
- Katiyar M, Gulati R, Pagal S, Rajkumari N, Singh R. Molecular detection of *Cystoisospora belli* by single-run polymerase chain reaction in stool samples. Indian J Gastroenterol 2021;40(5):512-8.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12664-021-01170-y>
- Magnaval JF, Fillaux J, Fabre R, Cassaing S, Valentin A, Iriart X, Berry A. Epidemiological, clinical and laboratory features of strongyloidiasis in 69 attendees at a French outpatient clinic. Pathogens 2023;12(8):983.
<http://dx.doi.org/10.3390/pathogens12080983>

12. Magnaval JF, Mansuy JM, Villeneuve L, Cassaing S. A retrospective study of autochthonous strongyloidiasis in Région Midi-Pyrénées (Southwestern France). *Eur J Epidemiol* 2000;16(2):179-82.
<http://dx.doi.org/10.1023/a:1007632028471>
13. Mechergui K, Caujolle M, Drouet D, Jabot J, Bouchet B, Vandroux D, et al. Découverte fortuite d'une anguillulose maligne mortelle [abstract]. Dix-huitième réunion du Comité local de la SPE à La Réunion, 15 mars 2011. *Bull Soc Pathol Exot* 2011;104(3):234.
14. Meurs L, Polderman AM, Vinkeles Melchers NV, Brienens EA, Verweij JJ, Groosjohan B, et al. Diagnosing polyparasitism in a high-prevalence setting in Beira, Mozambique: detection of intestinal parasites in fecal samples by microscopy and real-time PCR. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(1):e0005310.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005310>
15. Nicolas M, Perez JM, Carme B. Diagnostic des parasitoses intestinales au CHU de la Guadeloupe : évolution de 1991 à 2003. *Bull Soc Pathol Exot* 2006;99(4):254-7.
16. Ottino L, Buonfrate D, Paradies P, Bisoffi Z, Antonelli A, Rossolini GM, et al. Autochthonous human and canine *Strongyloides stercoralis* infection in Europe: report of a human case in an Italian teen and systematic review of the literature. *Pathogens* 2020;9(6):439.
<http://dx.doi.org/10.3390/pathogens9060439>
17. Verweij JJ, Laeijendecker D, Brienens EA, van Lieshout L, Polderman AM. Detection of *Cyclospora cayetanensis* in travellers returning from the tropics and subtropics using microscopy and real-time PCR. *Int J Med Microbiol* 2003;293(2-3):199-202.
<http://dx.doi.org/10.1078/1438-4221-00252>
18. Woon SA, Yang R, Ryan U, Boan P, Prentice D. Chronic *Cystoisospora belli* infection in an immunocompetent Myanmar refugee: microscopy is not sensitive enough. *BMC Infect Dis* 2016;16:221.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1558-3>

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

