
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'EVALUATION

Annexes

Intérêt des techniques d'amplifications des acides nucléiques (TAAN) multiplex dans la prise en charge médicale des infections neuroméningées

16 janvier 2025

Sommaire

Annexe 1.	Réponses des structures participantes à l'enquête de pratique HAS sur les agents à rechercher dans les infections neuroméningées	3
Annexe 2.	Stratégie de recherche bibliographique	5
Annexe 3.	Diagramme de sélection de la littérature	13
Annexe 4.	Liste et motifs de non-inclusion des publications examinées <i>in extenso</i>	14
Annexe 5.	Présentation des publications de la sélection documentaire	15
Annexe 6.	Présentation de la qualité des revues systématiques avec ou sans méta-analyses analysées selon la grille AMSTAR-2	23
Annexe 7.	Principaux agents responsables des méningites à LCS trouble (purulent ou panaché) - Résultats de la littérature synthétique	25
Annexe 8.	Principaux agents responsables des méningites et méningo-encéphalites à LCS clair- Résultats de la littérature synthétique	27
Annexe 9.	Principaux agents responsables des abcès cérébraux - Résultats de la littérature synthétique	28
Annexe 10.	Présentation des publications postérieures à la méta-analyse de Trujillo-Gómez J <i>et al.</i> , 2022	30
Annexe 11.	Présentation des publications postérieures à la méta-analyse de Kyle D. Hueth, 2022	31
Annexe 12.	Liste des principaux fabricants et trousse de TAAN multiplex proposées dans les infections neuroméningées	36
Annexe 13.	Réponses des experts au questionnaire préliminaire au groupe de travail	37
Annexe 14.	Compte-rendu du groupe de travail et auditions individuelles menés pour recueillir le point de vue à titre individuel d'experts	43
Annexe 15.	Réponses des parties prenantes sollicitées	51

Annexe 1. Réponses des structures participantes à l'enquête de pratique HAS sur les agents à rechercher dans les infections neuroméningées

Structure déclarante	Situation clinique	Agents recherchés	Gènes de résistance/ virulence
CNR de la <i>francisella tularensis</i>	Infections neuro-méningées	- Bactéries : <i>E. coli</i> K1, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>. - Virus : CMV, entérovirus, HSV-1, HSV-2, HHV-6, parechovirus humain, VZV. - Parasites : <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>.	Aucun
CNR Herpes-virus	Méningites/encéphalites	- Bactéries : <i>E. coli</i> K1, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>M tuberculosis</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>. - Virus : CMV, EBV, entérovirus, HSV1, HSV2, VZV, HHV6, parechovirus. - Parasites : <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>. - Autres agents dans des contextes cliniques spécifiques.	Aucun
SFM	Suspicion de méningite à liquide clair de l'adulte	Virus : entérovirus, HSV1, HSV2, VZV.	Aucun
SFM	Suspicion de méningite à liquide clair de l'enfant	Virus : entérovirus, HSV1, HSV2, VZV, parechovirus humain.	Aucun
SFM	Suspicion d'encéphalites, myélite flasque aiguë	- Bactéries : <i>E. coli</i> K1, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>. - Virus : adénovirus, CMV, EBV, entérovirus, HSV-1, HSV-2, HHV-6, parechovirus humain, Mumps virus, VZV. - Parasites : <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>. - Cibles d'intérêt souvent hors panel : JC virus (JCV) chez immunodéprimé, arbovirus.	Aucun
SFM	Suspicion de méningites bactériennes communautaires	Bactéries : <i>E. coli</i> K1, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>.	Aucun
IHU Méditerranéen	Méningites/encéphalites	- Bactéries : <i>E. coli</i> K1, <i>Haemophilus Influenzae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>. - Virus : CMV, entérovirus, HSV1/HSV2, HHV6, parechovirus humain, VZV. - Parasites : <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>.	Aucun
CHU de Nîmes	Infections neuro-méningées	- Bactéries : <i>E. coli</i> K1, <i>Haemophilus Influenzae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>. - Virus : CMV, entérovirus, HSV-1, HSV-2, HHV-6, parechovirus humain, VZV. - Parasites : <i>Cryptococcus neoformans/C. gattii</i>.	Aucun

Structure déclarante	Situation clinique	Agents recherchés	Gènes de résistance/ virulence
CNR pneumocoques	Syndromes neuro-méningés	– Bactéries : <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>. – Virus : CMV, entérovirus, HSV 1, HSV 2, HHV 6, parechovirus humain, VZV. – Parasites : <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>.	Aucun
SFMM	Suspicion de cryptococcose neuro-méningée	– Parasites : <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>.	Aucun

Annexe 2. 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=60). – Experts et parties prenantes consultés lors de l'évaluation.

1 - Bases de données bibliographiques

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 669.

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

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période
PCR Multiplex - Maladies infectieuses		
Etape 1	MJMESH.EXACT.EXPLODE("Infections -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("infection -- diagnosis") OR TI,AB,IF((infectio[*2] OR virus[*2] OR viral OR bacter[*4] OR fung[*2]) N/10 (diagnos[*4] OR detect[*3]))	01/2015 - 05/2022
AND		
Etape 2	MESH.EXACT.EXPLODE("Multiplex Polymerase Chain Reaction") OR EMB.EXACT.EXPLODE("multiplex polymerase chain reaction") OR TI,AB,IF((multiplex N/1 PCR) OR (multiplex N/1 "polymerase chain reaction") OR rmPCR OR mPCR)	
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 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(random*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(randomized controlled trial)	
Infections neuroméningées - TAAN		
Etape 1	MJMESH.EXACT("Central Nervous System Infections") OR MJEMB.EXACT("central nervous system infection") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Meningitis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("meningitis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Encephalitis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("encephalitis") OR	01/2015 - 04/2023

Type d'étude / sujet		Période
Termes utilisés		
	MJMESH.EXACT.EXPLODE("Meningoencephalitis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("meningoencephalitis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Brain Abscess") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("brain abscess") OR TI,AB,IF(((Central P/1 Nervous P/1 System) OR CNS OR brain OR [*5]cranial) AND (infectio[*2] OR virus[*2] OR viral OR bacter[*4])) OR meningit[*4] OR encephalit[*4] OR Meningoencephalit[*4] OR meningitis[*1]encephalitis OR Pachymeningit[*4] OR meningoencephalit[*4] OR cerebromeningit[*4] OR encephalomeningit[*4] OR (brain[*4] P/1 abscess[*2]) OR ([*5]cranial P/1 abscess[*2])) OR MESH.EXACT("Central Nervous System Fungal Infections") OR EMB.EXACT.EXPLODE("central nervous system aspergillosis") OR (TI,AB,IF((Central P/1 Nervous P/1 System) OR CNS OR brain OR meningit[*4] OR encephalit[*4] OR meningoencephalit[*4] OR meningitis[*1]encephalitis OR Pachymeningit[*4] OR meningoencephalit[*4] OR cerebromeningit[*4] OR encephalomeningit[*4] OR [*5]cranial) AND TI,AB,IF(fung[*2] OR mycos[*2]))	
AND		
Etape 2	MJMESH.EXACT("Nucleic Acid Amplification Techniques") OR MESH.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 amplification techniques") OR MESH.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 FilmArray OR NAAT OR NAATS OR (((Nucleic P/0 Acid) OR RNA OR DNA) N/1 Amplification))	
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 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)	
Infections neuroméningées - Diagnostic sans technique ciblée		
Etape 1	MJMESH.EXACT("Central Nervous System Infections -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT("central nervous system infection -- diagnosis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Meningitis -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("meningitis -- diagnosis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Encephalitis -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("encephalitis -- diagnosis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Meningoencephalitis -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("meningoencephalitis -- diagnosis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Brain Abscess -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("brain abscess -- diagnosis") OR TI,IF((((Central P/1 Nervous P/1 System) OR CNS OR brain OR [*5]cranial) AND (infectio[*2] OR virus[*2] OR viral OR bacter[*4])) OR meningit[*4] OR encephalit[*4] OR Meningoencephalit[*4] OR meningitis[*1]encephalitis OR Pachymeningit[*4] OR meningoencephalit[*4] OR	01/2021 - 04/2023

Type d'étude / sujet		Période
Termes utilisés		
	cerebromeningit[*4] OR encephalomeningit[*4] OR (brain[*4] P/1 abscess[*2]) OR ([*5]cranial P/1 abscess[*2]) AND TI,IF(diagnos[*4]) OR MESH.EXACT("Central Nervous System Fungal Infections -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("central nervous system aspergillosis -- diagnosis") OR (TI,IF((Central P/1 Nervous P/1 System) OR CNS OR brain OR meningit[*4] OR encephalit[*4] OR meningoencephalit[*4] OR meningitis[*1]encephalitis OR Pachymeningit[*4] OR meningoencephalit[*4] OR cerebromeningit[*4] OR encephalomeningit[*4] OR [*5]cranial) AND TI,IF(fung[*2] OR mycos[*2]) AND TI,IF(diagnos[*4]))	
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 neuroméningées - Indications ciblées (MFA, abcès cérébral, abcès épidural, empyème sous-dural)		
Etape 1	TI,AB,IF,SU(acute N/3 flaccid P/1 myeli[*4]) OR emb("acute flaccid myelitis + -- diagnosis") OR TI,AB,IF,SU((brain OR cerebra OR epidural OR extradural) N/2 abscess[*4]) OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Brain Abscess -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT("brain abscess -- diagnosis") OR EMB.EXACT("epidural abscess -- diagnosis") OR MJMESH.EXACT("Epidural Abscess -- diagnosis") OR TI,AB,IF,SU(subdural N/2 empyema[*1]) OR MJEMB.EXACT("subdural empyema -- diagnosis") OR MJMESH.EXACT("Empyema, Subdural -- diagnosis")	01/2015 - 08/2023
AND		
Etape 2	MESH.EXACT("Nucleic Acid Amplification Techniques") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Polymerase Chain Reaction") OR EMB.EXACT.EXPLODE("polymerase chain reaction") OR MESH.EXACT("Ligase Chain Reaction") OR MESH.EXACT("Self-Sustained Sequence Replication") OR EMB.EXACT.EXPLODE("isothermal amplification") OR EMB.EXACT("ligase chain reaction") OR EMB.EXACT("nucleic acid amplification techniques") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Multiplex Polymerase Chain Reaction") OR EMB.EXACT.EXPLODE("multiplex polymerase chain reaction") OR TI,IF((polymerase P/1 chain P/1 reaction) OR PCR OR rmPCR OR mPCR OR FilmArray OR NAAT OR NAATS OR (((Nucleic P/0 Acid) OR RNA OR DNA) N/1 Amplification)) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("diagnosis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Diagnosis") OR TI,IF(diagnos[*4])	
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	

Type d'étude / sujet		Période
	review) OR PUB(cochrane database syst rev) OR TI(review) OR EMB.EXACT(review) OR DTYPE(review)	
Infections neuroméningées - Nouveau-nés (méningite & encéphalite)		
Etape 1	(MJMESH.EXACT.EXPLODE("Meningitis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("meningitis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Encephalitis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("encephalitis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Meningoencephalitis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("meningoencephalitis") OR TI,IF(meningit[*4] OR encephalit[*4] OR meningoencephalit[*4])) AND (MJMESH.EXACT.EXPLODE("Infant") OR MJEMB.EXACT("newborn") OR TI,IF(newborn[*1] OR neonat[*3]))	01/2021 - 08/2023
AND		
Etape 2	MESH.EXACT("Nucleic Acid Amplification Techniques") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Polymerase Chain Reaction") OR EMB.EXACT.EXPLODE("polymerase chain reaction") OR MESH.EXACT("Ligase Chain Reaction") OR MESH.EXACT("Self-Sustained Sequence Replication") OR EMB.EXACT.EXPLODE("isothermal amplification") OR EMB.EXACT("ligase chain reaction") OR EMB.EXACT("nucleic acid amplification techniques") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Multiplex Polymerase Chain Reaction") OR EMB.EXACT.EXPLODE("multiplex polymerase chain reaction") OR TI,IF((polymerase P/1 chain P/1 reaction) OR PCR OR rmPCR OR mPCR OR FilmArray OR NAAT OR NAATS OR (((Nucleic P/0 Acid) OR RNA OR DNA) N/1 Amplification)) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("diagnosis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Diagnosis") OR TI,IF(diagnos[*4])	
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 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)	
Infections neuroméningées - Impact, durée de traitement, durée d'hospitalisation		
Etape 1	MJMESH.EXACT("Central Nervous System Infections") OR MJEMB.EXACT("central nervous system infection") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Meningitis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("meningitis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Encephalitis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("encephalitis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Meningoencephalitis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("meningoencephalitis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Brain Abscess") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("brain abscess") OR TI,AB,IF((((Central P/1 Nervous P/1 System) OR CNS OR brain OR [*5]cranial) AND (infectio[*2] OR virus[*2] OR viral OR bacter[*4])) OR meningit[*4] OR encephalit[*4] OR Meningoencephalit[*4] OR meningitis[*1]encephalitis OR Pachymeningit[*4] OR meningoencephalit[*4] OR cerebromeningit[*4] OR encephalomeningit[*4] OR (brain[*4] P/1 abscess[*2]) OR ([*5]cranial P/1 abscess[*2])) OR	01/2022 - 08/2023

Type d'étude / sujet		Période
Termes utilisés		
	MESH.EXACT("Central Nervous System Fungal Infections") OR EMB.EXACT.EXPLODE("central nervous system aspergillosis") OR (TI,AB,IF((Central P/1 Nervous P/1 System) OR CNS OR brain OR meningit[*4] OR encephalit[*4] OR meningoencephalit[*4] OR meningitis[*1]encephalitis OR Pachyme- ningit[*4] OR meningoencephalit[*4] OR cerebromeningit[*4] OR encephalomenin- git[*4] OR [*5]cranial) AND TI,AB,IF(fung[*2] OR mycos[*2]))	
AND		
Etape 2	MJMESH.EXACT("Nucleic Acid Amplification Techniques") OR MESH.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 MESH.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 Fil- mArray OR NAAT OR NAATS OR (((Nucleic P/0 Acid) OR RNA OR DNA) N/1 Ampli- fication))	
AND		
Etape 3	MESH.EXACT.EXPLODE("Anti-Infective Agents -- administration & dosage") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Duration of Therapy") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Antimicrobial Stewardship") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Length of Stay") OR EMB.EXACT.EXPLODE("treatment duration") OR EMB.EXACT.EXPLODE("antimicrobial stewardship") OR EMB.EXACT.EXPLODE("length of stay") OR TI,IF(((antimicrobial[*1] OR antibio- tic[*1]) N/2 (duration OR stewardship OR overuse OR utilization OR use OR un- necessary)) OR (length N/2 stay) OR impact)	
Infections neuroméningées - Performances diagnostiques		
Etape 1	MJMESH.EXACT("Central Nervous System Infections") OR MJEMB.EXACT("central nervous system infection") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Meningitis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("meningitis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Encephalitis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("encephalitis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Meningoencephalitis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("meningoencephalitis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Brain Abscess") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("brain abscess") OR TI,AB,IF((((Central P/1 Nervous P/1 System) OR CNS OR brain OR [*5]cranial) AND (infectio[*2] OR virus[*2] OR viral OR bacter[*4])) OR meningit[*4] OR encephalit[*4] OR Meningoencephalit[*4] OR meningitis[*1]encephalitis OR Pa- chymeningit[*4] OR meningoencephalit[*4] OR cerebromeningit[*4] OR encephalome- ningit[*4] OR (brain[*4] P/1 abscess[*2]) OR ([*5]cranial P/1 abscess[*2])) OR MESH.EXACT("Central Nervous System Fungal Infections") OR EMB.EXACT.EXPLODE("central nervous system aspergillosis") OR (TI,AB,IF((Central P/1 Nervous P/1 System) OR CNS OR brain OR meningit[*4] OR encephalit[*4] OR meningoencephalit[*4] OR meningitis[*1]encephalitis OR Pachyme- ningit[*4] OR meningoencephalit[*4] OR cerebromeningit[*4] OR encephalomenin- git[*4] OR [*5]cranial) AND TI,AB,IF(fung[*2] OR mycos[*2]))	01/2022 - 04/2024
AND		
Etape 2	MJMESH.EXACT("Nucleic Acid Amplification Techniques") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Polymerase Chain Reaction") OR	

Type d'étude / sujet		Période
Termes utilisés		
	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 amplification techniques") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Multiplex Polymerase Chain Reaction") OR EMB.EXACT.EXPLODE("multiplex polymerase chain reaction") OR TI,AB,IF((polymerase P/1 chain P/1 reaction) OR PCR OR rmPCR OR mPCR OR FilmArray OR NAAT OR NAATS OR (((Nucleic P/0 Acid) OR RNA OR DNA) N/1 Amplification))	
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 MESH.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 EMB.EXACT("sensitivity and specificity") OR EMB.EXACT("diagnostic test accuracy study")	
Infections neuroméningées - FilmArray		
Etape 1	MJMESH.EXACT("Central Nervous System Infections") OR MJEMB.EXACT("central nervous system infection") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Meningitis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("meningitis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Encephalitis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("encephalitis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Meningoencephalitis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("meningoencephalitis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Brain Abscess") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("brain abscess") OR TI,AB,IF((((Central P/1 Nervous P/1 System) OR CNS OR brain OR [*5]cranial) AND (infectio[*2] OR virus[*2] OR viral OR bacter[*4])) OR meningit[*4] OR encephalit[*4] OR Meningoencephalit[*4] OR meningitis[*1]encephalitis OR Pachymeningit[*4] OR meningoencephalit[*4] OR cerebromeningit[*4] OR encephalomeningit[*4] OR (brain[*4] P/1 abscess[*2]) OR ([*5]cranial P/1 abscess[*2])) OR MESH.EXACT("Central Nervous System Fungal Infections") OR EMB.EXACT.EXPLODE("central nervous system aspergillosis") OR (TI,AB,IF((Central P/1 Nervous P/1 System) OR CNS OR brain OR meningit[*4] OR encephalit[*4] OR meningoencephalit[*4] OR meningitis[*1]encephalitis OR Pachymeningit[*4] OR meningoencephalit[*4] OR cerebromeningit[*4] OR encephalomeningit[*4] OR [*5]cranial) AND TI,AB,IF(fung[*2] OR mycos[*2]))	01/2022 - 04/2024

2 - Sites consultés

Consultation : avril 2023

- Académie nationale de médecine
- Adelaide Health Technology Assessment
- Agency for Care Effectiveness
- Agency for Healthcare Research and Quality
- Alberta Health - HTA provincial reviews
- Alberta Medical Association

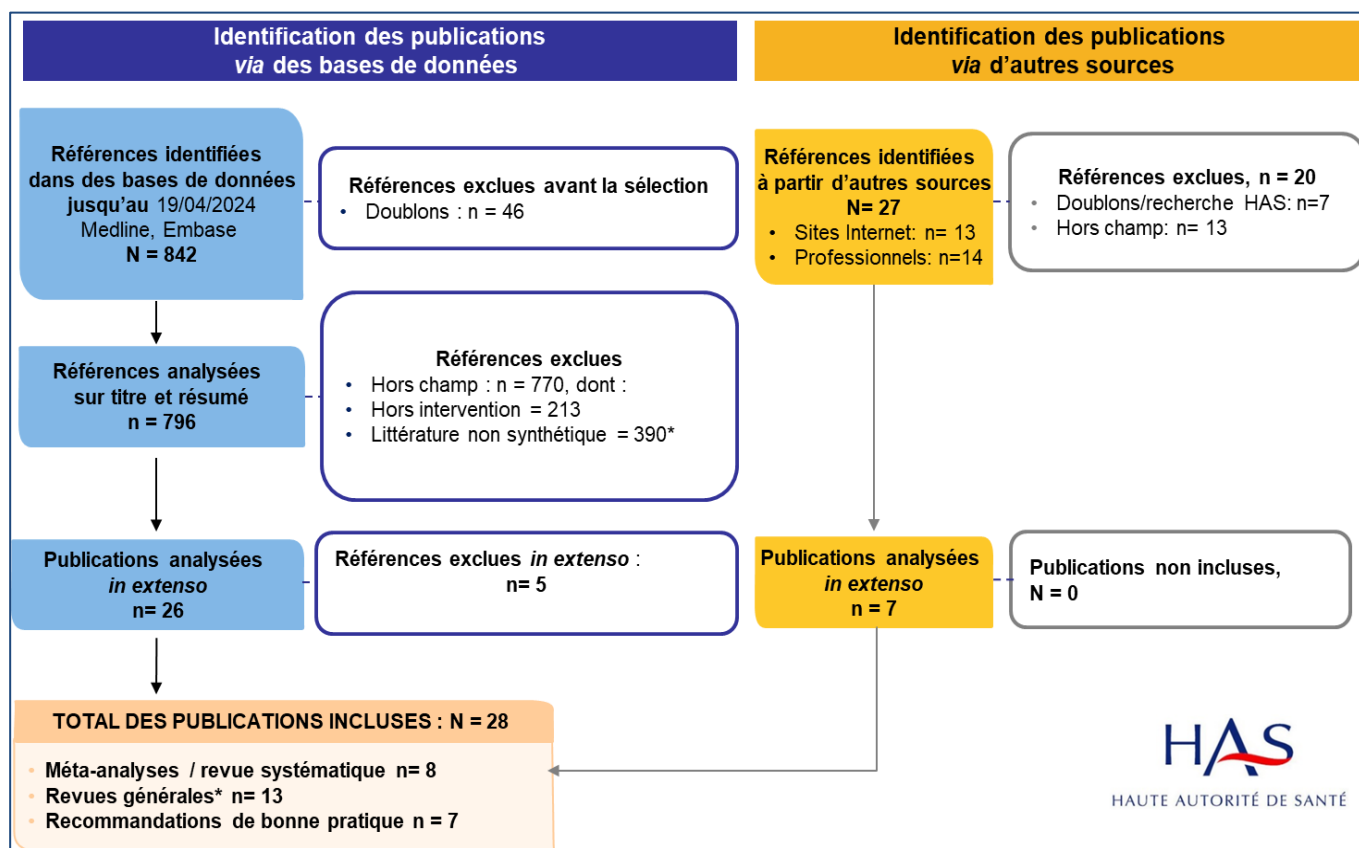
- American Academy of Neurology
- American College of Physicians
- Association of British Neurologists
- Australian Clinical Practice Guidelines
- Bibliothèque interuniversitaire de Santé
- BMJ Best Practice
- California Technology Assessment Forum
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- Centers for Disease Control and Prevention
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé
- Centre for Clinical Effectiveness
- Centre for Effective Practice
- CISMeF
- CMA Infobase
- Cochrane Library
- Collège des enseignants en neurologie
- Collège des enseignants de médecine intensive réanimation
- ePOPI : maladies infectieuses et tropicales
- College of Physicians and Surgeons of Alberta
- Department of Health
- European Academy of Neurology
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
- Euroscan
- GIN (Guidelines International Network)
- Guideline Central
- Guidelines and Protocols Advisory Committee
- 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
- NHS Innovation Observatory
- Santé Canada
- Santé publique France
- Scottish Health Technologies Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- Singapore Ministry of Health
- Société française de microbiologie
- Société française de parasitologie et mycologie médicale
- Société de pathologie infectieuse de langue française

- Société française de médecine générale
- Société française de neurologie
- *Tripdatabase*
- *U.S. Preventive Services Task Force*

3 - Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en avril 2024 sur les sites internet énumérés ci-dessus et sur *Medline-Embase* à partir des équations du Tableau 1.

Annexe 3. Diagramme de sélection de la littérature



*Afin d'actualiser les conclusions des méta-analyses retenues, des revues générales postérieures à celles-ci ont été également sélectionnées pour faire l'objet d'une synthèse.

Annexe 4. Liste et motifs de non-inclusion des publications examinées *in extenso*

Publication exclue	Motif de non-inclusion après examen <i>in extenso</i>
Cobo F <i>et al.</i> , 2023 <i>Brain abscesses caused by anaerobic microorganisms: a systematic review</i>	Méta-analyse non retenue car ne traite pas de l'ensemble des principaux agents responsables des abcès cérébraux
Murphy OC <i>et al.</i> , 2021 <i>Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management</i>	Exclue en raison d'une revue systématique plus récente disponible
Brouwer MC et Van De Beek D, 2017 <i>Epidemiology, diagnosis, and treatment of brain abscesses</i>	Exclue en raison d'une revue systématique plus récente disponible
Goodlet KJ <i>et al.</i> , 2021 <i>Impact of the FilmArray meningitis/encephalitis panel on antimicrobial duration among patients with suspected central nervous system infection</i>	L'existence d'une méta-analyse plus récente (Hueth KD, 2022) a eu raison de l'exclusion de cette revue systématique
Tansarli <i>et al.</i> , 2020 <i>Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis</i>	Une méta-analyse plus récente et de meilleure qualité (Trujillo Gomez <i>et al.</i> , 2022) existe et a donc été retenue au profit de celle-ci
Vetter P, Schibler M, Herrmann JL <i>et al.</i>	Une méta-analyse plus récente et de meilleure qualité (Trujillo Gomez <i>et al.</i> , 2022) existe et a donc été retenue au profit de celle-ci

Annexe 5. Présentation des publications de la sélection documentaire

1) Présentation des résultats de la sélection documentaire pour la description de la prise en charge des méningites

Organisme Auteurs, année / type de publication	Objectif	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la revue	Éléments retenus
ESCMID / van de Beek D <i>et al.</i> , 2016 Revue systématique	Elaboration de recommandations pour le diagnostic et le traitement de la méningite bactérienne d'origine communautaire.	– Revue systématique menée de 1966 à 2014 dans les bases de données Cochrane et <i>SUMsearch</i>. Complétude par d'autres publications identifiées en vérifiant les références croisées de la littérature identifiée. Recherche supplémentaire effectuée pour les études contrôlées prospectives. – Questions-clés formulées dans un format PICO (Population, Intervention, Contrôle, Résultat). – Littérature sélectionnée par les membres du comité et sa qualité évaluée sur la base du système de qualité des preuves de l'ESCMID. – La force de chaque recommandation est exprimée à l'aide de l'indicateur ESCMID « <i>strength of recommendation system</i> ».	 Modérée Le niveau de preuve de ce document est modéré (<i>cf.</i> Annexe 6) bien qu'une description détaillée de la méthodologie, s'appuyant sur une recherche bibliographique systématique¹, ait été faite, celle-ci ne prend pas en compte la gestion du risque de biais.	– Agents responsables – Épidémiologie – Stratégie de prise en charge standard – Tests diagnostiques de référence – Place des TAAN dans la stratégie diagnostique
NICE, 2024 Revue systématique	Elaboration de recommandation pour la prise en charge de la méningite bactérienne aiguë communautaire chez les enfants et les jeunes de moins de 16 ans.	– Revue systématique menée sans limite de date dans plusieurs bases de données : <i>MEDLINE</i>, <i>Embase</i>, <i>Cochrane</i> etc. – Il n'y a pas eu de recherche systématique dans la littérature grise et il n'y a pas eu de recherche manuelle dans les journaux non-indexés dans les bases de données. – Questions-clés formulées dans un format PICO (Population, Intervention, Contrôle, Résultat).	 Elevée Le niveau de preuve de ce document est élevé (<i>cf.</i> Annexe 6) en raison d'une description détaillée de la méthodologie, qui s'appuie sur une recherche bibliographique systématique et prend en compte la qualité.	– Agents responsables – Épidémiologie – Stratégie de prise en charge standard – Tests diagnostiques de référence – Place des TAAN dans la stratégie diagnostique Mention de la TAAN multiplex : 1) Une étude rétrospective de cas clinique (Belgique, 2002-2006) [EI=III] a comparé les performances de la TAAN duplex en temps réel du LCS avec la coloration de Gram et

¹ L'analyse complète de cette revue systématique selon la grille AMSTAR 2 est disponible en annexe 5.

Organisme Auteurs, année / type de publication	Objectif	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la revue	Éléments retenus
		– Littérature sélectionnée par les membres du comité et évaluation de sa qualité et du risque de biais sur la base du système de graduation de qualité des preuves. Pour chaque question clinique, seule la littérature avec le niveau de preuve le plus élevé possible a été conservée.		la culture du LCS chez 70 patients admis dans un hôpital de soins tertiaire avec une suspicion de méningite bactérienne. L'étude a montré que la TAAN du LCS était plus sensible que la coloration de Gram ou la culture du LCS pour diagnostiquer la méningite à méningocoques et la méningite à pneumocoques. 2) La TAAN Taqman multiplex en temps réel ciblant simultanément <i>N. meningitidis</i> (ctrA), <i>Haemophilus influenzae</i> (bexA) et <i>S. pneumoniae</i> (Ply) 72 a détecté <i>N. meningitidis</i> dans 89 % des 36 échantillons de LCS provenant de cas de méningite à méningocoque confirmés par la culture [EL= III]. Il a détecté <i>S. pneumoniae</i> dans 91 % des 23 échantillons de LCS provenant de cas de méningite à pneumocoque confirmés par la culture. La spécificité n'a pas été évaluée à partir d'échantillons cliniques.
SPILF / Hoen B <i>et al.</i> , 2019 Recommandations de bonne pratique	Actualisation des recommandations de 2008 pour la prise en charge de la méningite bactérienne aiguë communautaire.	– Recherche de la littérature par groupe d'experts dédié, écriture par un comité d'organisation et relecture par un groupe d'experts indépendant.	 Modérée En raison, de l'absence d'une méthodologie détaillée sur la recherche bibliographique employée et de son analyse (bases de données interrogées, équation de recherche, analyse des biais, prise en compte de l'hétérogénéité des données), ce document doit davantage être considéré comme un avis d'experts, plutôt qu'une synthèse exhaustive de la littérature scientifique pertinente disponible. Bien que	– Agents responsables – Épidémiologie – Stratégie de prise en charge standard – Tests diagnostiques de référence – Place des TAAN dans la stratégie diagnostique

Organisme Auteurs, année / type de publication	Objectif	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la revue	Éléments retenus
			cette publication provienne d'une société savante reconnue (SPILF), le niveau de preuve de ce document est ainsi modéré.	
UK Joint Specialist Societies / McGill F et al., 2016 Recommandations de bonne pratique	Elaboration de recommandations pour la prise en charge de la méningite aiguë communautaire et de la septicémie à méningocoque chez l'adulte.	– Une recherche bibliographique effectuée dans <i>Medline</i> pour tous les articles en langue anglaise des années 1999 à 2014. – Titres et résumés examinés par un seul auteur afin d'éliminer les articles non pertinents. Lecture intégrale des articles sélectionnés par trois relecteurs pour aboutir à une sélection restreinte transmise aux auteurs. – Rajout le cas échéant par les auteurs d'articles pertinents publiés avant 1999.	 Modérée Le niveau de preuve est modéré car la méthode de recherche semble certes systématique mais ne porte que sur une seule base de données.	– Agents responsables – Epidémiologie – Stratégie de prise en charge standard – Tests diagnostiques de référence – Place des TAAN dans la stratégie diagnostique Mention de la TAAN multiplex : « La TAAN multiplex et d'autres plateformes permettant de détecter plusieurs agents pathogènes en même temps sont de plus en plus testées et peuvent réduire le temps et augmenter la sensibilité. Nous recommandons à chaque laboratoire de diagnostic d'évaluer tous les tests avant de les utiliser. »
BMJ Best Practice / 2022-2023 Recommandations de bonne pratique	Elaboration de recommandations pour la prise en charge des pathologies suivantes : – méningite bactérienne de l'enfant ; – méningite bactérienne de l'adulte ; – méningite virale ; – méningite fongique.	– Elaboration de la recommandation basée sur « <i>evidence based medicine</i> » : une approche associant les meilleures données scientifiques disponibles à l'expérience clinique du professionnel et aux préférences du patient afin de parvenir à la meilleure décision médicale pour ce dernier.	 Faible Le niveau de preuve est faible car la méthode de recherche semble certes systématique d'après le site du journal mais n'est pas décrite dans le document.	– Agents responsables – Epidémiologie – Stratégie de prise en charge standard – Tests diagnostiques de référence – Place des TAAN dans la stratégie diagnostique
IDSA / Miller JM et al., 2018 Avis d'experts	Elaboration d'un guide destiné aux laboratoires de microbiologie pour le diagnostic des maladies infectieuses dont les pathologies du système nerveux central.	– Document élaboré par des experts en biologie médicale et en médecine clinique adulte et pédiatrique. Ce travail a fait ensuite l'objet d'une relecture indépendante.	 Faible Ce document doit davantage être considéré comme un avis d'experts plutôt qu'une synthèse	– Agents responsables – Stratégie de prise en charge standard – Tests diagnostiques de référence – Place des TAAN dans la stratégie

Organisme Auteurs, année / type de publication	Objectif	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la revue	Éléments retenus
			exhaustive de la littérature scientifique pertinente disponible. Bien que cette publication provienne d'un organisme reconnu (<i>Center of Diseases Control</i>), le niveau de preuve de ce document est ainsi faible.	Mention de la TAAN multiplex : « Bien qu'il existe une TAAN multiplex autorisée par la FDA et ciblant 14 organismes pour le diagnostic de la méningite et de l'encéphalite, elle ne doit pas être considérée comme un substitut à la culture, car l'expérience clinique de ce test est limitée et des problèmes de spécificité ont été signalés. »

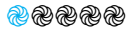
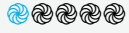
2) Présentation des résultats de la sélection documentaire pour la description de la prise en charge des encéphalites infectieuses

Organisme Auteurs, année	Objectif	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la revue	Éléments retenus
SPILF / Stahl J.P et al., 2017 Recommandations de bonne pratique	Elaboration de recommandations sur la prise en charge de l'encéphalite infectieuse chez l'adulte.	- Création d'un comité scientifique représentatif des différentes sociétés savantes concernées. - Attribution par le comité à chaque membre du groupe d'analyse de la littérature d'une des questions de recherche préalablement définies. Analyse de la littérature française et anglaise. - Mise en place d'un groupe de relecture indépendant. Les relecteurs ont évalué les réponses données aux questions par le comité et les ont notées sur une échelle de 1 (pas du tout d'accord) à 5 (tout à fait d'accord) en les justifiant si besoin. - La qualité de la littérature répondant à chaque question a été graduée (1=niveau de preuve élevé ; 3=niveau de preuve faible) et à une recommandation (A=recommandation forte ; D=recommandation négative) : "Les médecins ne devraient pas...".	 Modérée Le niveau de preuve est modéré car la méthodologie décrite dans des articles annexes décrit une recherche systématique dans deux bases de données, la sélection des articles selon les critères PICO, la gradation de la qualité de la littérature mais il n'est pas fait d'analyse des risques de biais.	- Agents responsables - Epidémiologie - Stratégie de prise en charge standard - Tests diagnostiques de référence - Place des TAAN dans la stratégie diagnostique Mention de la TAAN multiplex : « le bénéfice clinique des nouvelles méthodes moléculaires (TAAN multiplexe syndromique et/ou séquençage de nouvelle génération) dont certaines sont déjà disponibles en pratique ne sont pas encore bien évaluées dans cette situation. »

Organisme Auteurs, année	Objectif	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la revue	Éléments retenus
BMJ Best Practice / 2022 Recommandations de bonne pratique	Elaboration de recommandations pour la prise en charge de l'encéphalite virale.	– Elaboration de la recommandation basée sur « <i>évidence based medicine</i> » : une approche associant les meilleures données scientifiques disponibles à l'expérience clinique du professionnel et aux préférences du patient afin de parvenir à la meilleure décision médicale pour ce dernier.	 Faible Le niveau de preuve est faible car la méthode de recherche semble certes systématique d'après le site du journal mais n'est pas décrite dans le document.	– Agents responsables – Epidémiologie – Stratégie de prise en charge standard – Tests diagnostiques de référence – Place des TAAN dans la stratégie diagnostique
IDSA / Miller JM et al., 2018 Avis d'experts	Elaboration d'un guide destiné aux laboratoires de microbiologie pour le diagnostic des maladies infectieuses dont les pathologies du système nerveux central.	– Document élaboré par des experts en biologie médicale et en médecine clinique adulte et pédiatrique. Ce travail a fait ensuite l'objet d'une relecture indépendante.	 Faible Ce document doit davantage être considéré comme un avis d'experts plutôt qu'une synthèse exhaustive de la littérature scientifique pertinente disponible. Bien que cette publication provienne d'un organisme reconnu (<i>Center of Diseases Control</i>), le niveau de preuve de ce document est ainsi faible.	– Agents responsables – Stratégie de prise en charge standard – Tests diagnostiques de référence – Place des TAAN dans la stratégie Mention de la TAAN multiplex : « Bien qu'il existe une TAAN multiplex autorisée par la FDA et ciblant 14 organismes pour le diagnostic de la méningite et de l'encéphalite, elle ne doit pas être considérée comme un substitut à la culture, car l'expérience clinique de ce test est limitée et des problèmes de spécificité ont été signalés. »

3) Présentation des résultats de la sélection documentaire pour la description de la prise en charge des abcès cérébraux

Organisme Auteurs, année	Objectif	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la revue	Éléments retenus
ESCMID/ Bodilsen <i>J et al.</i> , 2024 Revue systématique	Elaboration de recommandations sur le diagnostic et le traitement des abcès cérébraux pour les cliniciens qui soignent les enfants et les adultes atteints d'abcès cérébraux.	– Elaboration de la recommandation selon les standards de la recherche systématique reposant sur : • l'extraction dans plusieurs bases de données médicales ; • la définition des questions-clés selon les critères PICO ; • l'examen indépendant des études par deux membres ; • l'évaluation du risque de biais des études individuelles pour chaque question-clé ; • l'analyse des données agrégées à l'aide d'un modèle à effets aléatoires et examen de l'hétérogénéité à l'aide du test I2 ; • la classification de la qualité des preuves pour chaque question-clé (élevée, modérée, faible ou très faible) conformément au système d'évaluation, d'élaboration et d'évaluation des recommandations (GRADE).	 Elevée Le niveau de preuve est élevé vue la méthode d'élaboration précédemment exposée.	– Agents responsables – Stratégie de prise en charge standard – Tests diagnostiques de référence – Place des TAAN dans la stratégie diagnostique
Thy M <i>et al.</i> , 2022 Revue systématique	Mise à jour des connaissances sur la prise en charge des abcès chez le patient immunocompétent.	– Une revue systématique de la littérature a été effectuée en reposant sur : • l'extraction dans plusieurs bases de données médicales ; • la définition des questions-clés selon les critères PICO.	 Modérée Le niveau de preuve est modéré (cf. Annexe 6) car bien que la méthode d'élaboration de la revue soit systématique, les points suivants correspondant aux standards attendus n'ont pas été suivis : – examen indépendant des études par deux membres ; – évaluation du risque de biais des études individuelles pour chaque question-clé ; – analyse des données agrégées à l'aide d'un modèle à effets aléatoires et examen de l'hétérogénéité à l'aide du test I2.	– Agents responsables – Epidémiologie – Stratégie de prise en charge standard – Tests diagnostiques de référence

Organisme Auteurs, année	Objectif	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la revue	Éléments retenus
Góralaska K <i>et al.</i> , 2018 Revue systématique	Mise à jour des connaissances actuelles de l'épidémiologie, des présentations cliniques, du diagnostic et du traitement des principales infections neuroméningées d'origine fongique.	– Une revue systématique de la littérature a été effectuée en reposant sur : • l'extraction dans plusieurs bases de données médicales.	 Faible Le niveau de preuve est faible (<i>cf.</i> Annexe 6) car bien que la méthode d'élaboration de la revue soit systématique, les points suivants correspondant aux standards attendus n'ont pas été suivis : – la définition des questions-clés selon les critères PICO ; – l'examen indépendant des études par deux membres ; – l'évaluation du risque de biais des études individuelles pour chaque question-clé ; – l'analyse des données agrégées à l'aide d'un modèle à effets aléatoires et examen de l'hétérogénéité à l'aide du test I² ; – la classification de la qualité des preuves pour chaque question-clé (élevée, modérée, faible ou très faible) conformément au système d'évaluation, d'élaboration et d'évaluation des recommandations (GRADE).	
BMJ Best Practice / 2021 Recommandations de bonne pratique	Elaboration de recommandations pour la prise en charge des abcès cérébraux.	– Elaboration de la recommandation basée sur « <i>evidence based medicine</i> » : une approche associant les meilleures données scientifiques disponibles à l'expérience clinique du professionnel et aux préférences du patient afin de parvenir à la meilleure décision médicale pour ce dernier.	 Faible Le niveau de preuve est faible car la méthode de recherche semble certes systématique d'après le site du journal mais n'est pas décrite dans le document.	– Agents responsables – Epidémiologie – Stratégie de prise en charge standard – Tests diagnostiques de référence – Place des TAAN dans la stratégie diagnostique
IDSA / Miller JM <i>et al.</i> , 2018 Avis d'experts	Elaboration d'un guide destiné aux laboratoires de microbiologie pour le diagnostic des maladies infectieuses dont les	– Document élaboré par des experts en biologie médicale et en médecine clinique adulte et pédiatrique. Ce travail a fait ensuite l'objet d'une relecture indépendante.	 Faible Ce document doit davantage être considéré comme un avis d'experts plutôt qu'une synthèse exhaustive de la littérature scientifique pertinente disponible.	– Agents responsables – Stratégie de prise en charge standard – Tests diagnostiques de référence

Organisme Auteurs, année	Objectif	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la revue	Éléments retenus
	pathologies du système nerveux central.		Bien que cette publication provienne d'un organisme reconnu (<i>Center of Diseases Control</i>), le niveau de preuve de ce document est ainsi faible.	– Place des TAAN dans la stratégie Mention de la TAAN multiplex : « Bien qu'il existe une TAAN multiplex autorisée par la FDA et ciblant 14 organismes pour le diagnostic de la méningite et de l'encéphalite, elle ne doit pas être considérée comme un substitut à la culture, car l'expérience clinique de ce test est limitée et des problèmes de spécificité ont été signalés. »

4) Présentation des résultats de la sélection documentaire pour la description de la prise en charge des paralysies flasques aiguës

Organisme Auteurs, année	Objectif	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la revue	Éléments retenus
Kozlowski J et al., 2023 Revue systématique	Résumer les connaissances les plus récentes concernant l'épidémiologie et la prise en charge médicale de la myélite flasque aiguë.	– Réalisation d'une revue systématique incluant les étapes suivantes : • utilisation de plusieurs bases de données de recherches ; • lecture des revues au regard des critères d'inclusion et d'exclusion par un seul évaluateur ; • examen des études présentant une incertitude quant aux critères d'inclusion ou d'exclusion par deux autres examinateurs ; • éliminations des doublons.	 Faible Le niveau de preuve est faible (<i>cf.</i> Annexe 6) car bien que la méthode d'élaboration de la revue soit systématique et ait apparemment suivi les directives PRISMA pour son élaboration, il n'a pas été précisé les points suivants correspondant aux standards attendus : – définitions des questions-clés selon les critères PICO ; – évaluation du risque de biais des études individuelles pour chaque question-clé ; – analyse des données agrégées à l'aide d'un modèle à effets aléatoires et examen de l'hétérogénéité à l'aide du test I2.	– Agents responsables – Epidémiologie – Stratégie de prise en charge standard – Tests diagnostiques de référence

Annexe 6. Présentation de la qualité des revues systématiques avec ou sans méta-analyses analysées selon la grille AMSTAR-2

1 ^{er} auteur de la revue systématique Année de publication	ESCMID/ Bodilsen J, 2024	ESCMID/ van de Beek 2016	Góralaska K 2018	Hueth KD 2022	Kozłowski J 2023	NICE 2024	Thy M 2022	Trujillo-Gómez J 2022
Périmètre	Abcès cérébraux	Méningites	Méningites Encéphalites Abcès cérébraux	Méningites Encéphalites	Myélite flasque aiguë	Méningites	Abcès cérébraux	Méningites Encéphalites
Qualité générale de la publication	 Elevée	 Modérée	 Faible	 Elevée	 Modérée	 Bonne	 Modérée	 Excellente
Q1. Est-ce que les questions de recherche et les critères d'inclusion pour la revue incluent les critères PICO ?	O	O	P	O	O	O	O	O
Q2. La revue contenait-elle une déclaration explicite indiquant que les méthodes ont été établies avant le déroulement de la revue et fait mention des écarts importants par rapport au protocole ?	O	N	P	O	N	P	N	O
Q3. Les auteurs de la revue ont-ils expliqué leur choix de sélection des études à inclure dans la revue ?	O	O	N	O	O	O	O	O
Q4. Les auteurs de la revue ont-ils utilisé une stratégie exhaustive de recherche documentaire ?	P	P	P	P	P	P	O	P
Q5. Les auteurs de la revue ont-ils effectué la sélection en double des études ?	O	O	N	O	P	O	N	O
Q6. Les auteurs de la revue ont-ils effectué l'extraction des données en double ?	N	O	N	O	P	O	N	O
Q7. Les auteurs de la revue ont-ils fourni une liste des études exclues et justifié les exclusions ?	N	N	N	N	N	N	N	O
Q8. Les auteurs de la revue ont-ils décrit les études incluses de manière suffisamment détaillée ?	P	P	N	O	O	P	N	O
Q9. Les auteurs de la revue ont-ils utilisé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais des études individuelles incluses dans la revue ?	O	N	N	O	N	O	N	O

1 ^{er} auteur de la revue systématique Année de publication	ESCMID/ Bodilsen J, 2024	ESCMID/ van de Beek 2016	Górska K 2018	Hueth KD 2022	Kozłowski J 2023	NICE 2024	Thy M 2022	Trujillo-Gómez J 2022
Périmètre	Abcès céré- braux	Méningites	Méningites Encéphalites Abcès céré- braux	Méningites Encéphalites	Myélite flasque aiguë	Méningites	Abcès céré- braux	Méningites Encéphalites
Qualité générale de la publication	 Elevée	 Modérée	 Faible	 Elevée	 Modérée	 Bonne	 Modérée	 Excellente
Q10. Si une méta-analyse a été réalisée, les auteurs de la revue ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour l'analyse statistique des résultats ?	#N/A	#N/A	#N/A	O	#N/A	#N/A	#N/A	O
Q11. Si une méta-analyse a été réalisée, les auteurs de la revue ont-ils évalué l'impact potentiel des RoB dans des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou autre synthèse des données ?	#N/A	#N/A	#N/A	O	#N/A	#N/A	#N/A	O
Q12. Si une méta-analyse a été réalisée, les auteurs de la revue ont-ils évalué l'impact potentiel des RoB dans des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou autre synthèse des données ?	#N/A	#N/A	#N/A	N	#N/A	#N/A	#N/A	O
Q13. Les auteurs de l'analyse ont-ils pris en compte le RoB des études individuelles lors de l'interprétation / de la discussion des résultats de l'analyse ?	O	N	N	O	N	O	N	O
Q14. Les auteurs de la revue ont-ils fourni une explication satisfaisante et discuté pour toute hétérogénéité observée dans les résultats de la revue ?	O	N	N	N	N	N	N	O
Q15. S'ils ont réalisé une synthèse quantitative, les auteurs de la revue ont-ils investigué adéquatement la possibilité d'un biais de publication et discuté de son impact probable sur les résultats de la revue ?	O	N	N	P	N	N	N	O
Q16. Les auteurs de la revue ont-ils rapporté des sources potentielles de conflit d'intérêts, y compris les fonds reçus pour mener l'étude ?	O	O	O	O	O	O	O	O

N = Non ; #N/A = non applicable ; O = Oui ; P = partiellement fait.

Annexe 7. Principaux agents responsables des méningites à LCS trouble (purulent ou panaché) - Résultats de la littérature synthétique

	<i>N.Meningitidis</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>H.influenzae b</i>	<i>S.agalactiae</i>	<i>E.coli</i>	<i>L.monocytogenes</i>	<i>M.tuberculosis</i>
Publication	Nouveau-nés (< 2 mois)						
NICE, 2024 ²				✓	✓	✓	
ESCMID, 2016		✓		✓	✓	✓	
BMJ, 2023 ¹⁸				✓	✓	✓	
SYNTHESE	N	P	N	O	O	O	N
Publication	Nourrissons (2 - 23 mois)						
NICE, 2024	✓	✓					
ESCMID, 2016	✓	✓	✓				
BMJ, 2023	✓	✓		✓	✓	✓	
SYNTHESE	O	O	P	P	P	P	N
Publication	Enfants (2 - 17 ans)						
NICE, 2024	✓	✓	✓				
ESCMID, 2016	✓	✓	✓				
SPILF, 2017	✓	✓	✓				
BMJ, 2023	✓	✓					
SYNTHESE	O	O	P	N	N	N	N
Publication	Adultes immunocompétents (18 ans - 65 ans)						
NICE, 2024	✓	✓					
ESCMID, 2016	✓	✓					

² La limite d'âge dans ces publications pour le nouveau-né étant établi à « < 3 mois », les agents concernés ont également été reportés dans la tranche d'âge suivante (2-23 mois).

	<i>N.Meningitidis</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>H.influenzae b</i>	<i>S.agalactiae</i>	<i>E.coli</i>	<i>L.monocytogenes</i>	<i>M.tuberculosis</i>
F.McGill, 2016	✓	✓					
SPILF, 2017	✓	✓				✓	
IDSA, 2018	✓	✓					
BMJ, 2023	✓	✓					
SYNTHESE	O	O	N	N	N	P	N
Publication	Age > 65 ans et autres personnes vulnérables *						
NICE, 2024	✓	✓	✓			✓	✓
ESCMID, 2016	✓	✓	✓			✓	
F.McGill, 2016	✓	✓	✓			✓	✓
SPILF, 2017						✓	
BMJ, 2023	✓	✓	✓			✓	
SYNTHESE	O	O	O	N	N	O	P

O= « Oui » (l'agent est recommandé par au moins 80 % des publications retenues) ; **P**= « Probable » (l'agent est recommandé par au moins une publication mais sans atteindre le palier de 80 % des publications) ; **N**= « Non » (l'agent n'est pas cité par les publications retenues).

*Les principales autres situations affectant la qualité de la réponse immunitaire sont : la grossesse, l'alcoolisme chronique, l'asplénie, l'immunodépression induite (corticothérapie prolongée, traitements immunosuppresseurs, hémopathies malignes, traitements anticancéreux, VIH non contrôlé, etc.) ou innée.

Annexe 8. Principaux agents responsables des méningites et méningo-encéphalites à LCS clair- Résultats de la littérature synthétique

	Entérovirus	Herpes simplex 1	Herpes simplex 2	Varicelle-Zona	<i>T.pallidum</i>	EBV	CMV	HHV-6	Parechovirus	Virus ourliens	Rougeole	VIH	Influenza	Parvovirus B19	<i>C.neoformans</i>	Adénovirus	Rotavirus	<i>M.pneumoniae</i>	<i>M.tuberculosis</i>	<i>L.monocytogenes</i>	Virus JC	<i>T.gondii</i>
Publication	Enfants (0 - 17 ans)																					
BMJ, 2022	✓	✓	✓			✓				✓	✓		✓	✓		✓	✓	✓				
NHS, 2024	✓	✓	✓			✓					✓					✓						
SYNTHESE	O	O	O	N	N	O	N	N	N	P	O	N	P	P	N	O	P	P	N	N	N	N
Publication	Adultes (18 - 65 ans)																					
F.McGill, 2016	✓	✓	✓	✓		✓	✓			✓		✓										
SPILF 2017	✓	✓	✓	✓																		
IDSA, 2018	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓												
BMJ, 2022	✓	✓	✓	✓	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓							
SYNTHESE	O	O	O	O	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	N	N	N	N	N	N	N
Publication	Age > 65 ans et autres situations affectant la qualité de la réponse immunitaire*																					
ESCMID, 2016					✓															✓		
F.McGill, 2016	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓		✓							✓	✓		
SPILF 2017	✓	✓	✓	✓																✓		
IDSA, 2018	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓									✓	✓	✓	✓
BMJ, 2023	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓		✓	✓
Góralaska,2018	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	✓	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SYNTHESE	O	O	O	O	O	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	N	N	N	P	O	P	P

O = « Oui » (l'agent est recommandé par au moins 80 % publications retenues) ; P = « Probable » (l'agent est recommandé par au moins une publication mais sans atteindre le palier de 80 % des publications) ; N = « Non » (l'agent n'est pas cité par les publications retenues) ; NC = « Non concerné » (la publication est restreinte à une catégorie d'agents responsables).

*Les principales autres situations affectant la qualité de la réponse immunitaire sont : la grossesse, l'alcoolisme chronique, l'asplénie, l'immunodépression induite (corticothérapie prolongée, traitements immunosuppresseurs, hémopathies malignes, traitements anticancéreux, VIH non contrôlé, etc.) ou innée.

Annexe 9. Principaux agents responsables des abcès cérébraux - Résultats de la littérature synthétique

	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Actinomyces spp</i>	<i>Bacteroides spp</i>	<i>Fusobacterium spp</i>	<i>Prevotella sp</i>	<i>Aggregatibacter spp</i>	<i>Haemophilus spp</i>	<i>S.aureus</i>	<i>K.pneumonia</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>Proteus spp</i>	<i>Salmonella spp</i>	<i>Nocardia spp</i>	<i>Clostridium spp</i>	<i>E.coli</i>	<i>L.monocytogenes</i>	<i>P.aeruginosa</i>
Publication	porte d'entrée ORL/dentaire* (flore polymicrobienne)																
Thy <i>et al.</i> , 2022	✓	✓	✓	✓	✓					✓							
BMJ, 2021	✓																
ESCMID, 2023	✓			✓		✓	✓	✓									
SYNTHESE	O	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	N	N	P	N	N
Publication	porte d'entrée endocardite/hématogène																
Thy <i>et al.</i> , 2022	✓					✓	✓	✓									
BMJ, 2021	✓						✓	✓									
SYNTHESE	O	N	N	N	N	P	O	O	N	N	N	N	N	N	N	P	N
Publication	porte d'entrée pulmonaire																
Thy <i>et al.</i> , 2022	✓	✓	✓	✓	✓												
SYNTHESE	O	O	O	O	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Publication	porte d'entrée post-traumatique et post-neurochirurgicale																
BMJ, 2021	✓							✓									✓
Thy <i>et al.</i> , 2022	✓	✓						✓						✓			
ESCMID, 2023				✓	✓			✓	✓	✓					✓		✓
SYNTHESE	P	N	N	P	P	N	N	O	P	P	P	P	N	P	P	N	P

	<i>Nocardia spp</i>	<i>L.monocytogenes</i>	<i>M.tuberculosis</i>	<i>E.coli</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Proteus spp</i>	<i>T.gondii</i>	<i>Salmonella spp</i>	<i>Aspergillus spp</i>	<i>Candida spp</i>	<i>Mucorales</i>
Publication	Patients vulnérables*											
BMJ, 2021	✓		✓					✓		✓	✓	✓
ESCMID, 2023	✓	✓	✓					✓		✓		
Góralaska,2018	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	✓	✓	✓
SYNTHESE	O	P	O	P	P	P	P	O	P	O	P	P

O = « Oui » (l'agent est recommandé par au moins 80 % publications retenues) ; P = « Probable » (l'agent est recommandé par au moins une publication mais sans atteindre le palier de 80 % des publications) ; N = « Non » (l'agent n'est pas cité par les publications retenues). *Chez l'adulte immunocompétent (18 ans - 65 ans).

*Les principales autres situations affectant la qualité de la réponse immunitaire sont : la grossesse, l'alcoolisme chronique, l'asplénie, l'immunodépression induite (corticothérapie prolongée, traitements immunosuppresseurs, hémopathies malignes, traitements anticancéreux, VIH non contrôlé, etc.) ou innée.

Annexe 10. Présentation des publications postérieures à la méta-analyse de Trujillo-Gómez J et al., 2022

Auteurs, année	Période	Population	Type d'intervention	Méthode	Pourcentage concordance / comparateur(s)	Indicateurs de performances diagnostiques calculés
Sunnerhagen et al. 2024	2020-2021	Adultes (1 000)	Etude rétrospective	La TAAAN FilmArray (FA) a été comparée aux techniques conventionnelles et ses performances ont été évaluées sur la base du diagnostic final de l'épisode	- Concordance / comparateur : 100 % (n=1 000) - Pour 11 des 14 analytes (non calculable pour : <i>H.influenzae</i>, <i>HPeV</i> et <i>C. neoformans</i>) - Concordance / diagnostic à la sortie de l'hôpital : 90,9 % (n=139)	FN : total : 1,2 % (1 cas de <i>E.coli</i>) FP : total : 21,2 % dont bactéries : 22,6 % (1 cas de <i>S. agalactiae</i>, 2 de <i>L. monocytogenes</i>, 1 cas de <i>S. pneumoniae</i> et 1 de <i>H. influenzae</i>) et virus : 20,5 % (8 cas de HHV-6 et 1 de HSV-2) VPN : 100 % pour tous les analytes, sauf pour <i>E. coli</i> (99,8 %), EV (98 %) et HSV-2 (99 %) VPP : 100 %, sauf pour <i>S. agalactiae</i>, <i>S. pneumoniae</i> et VZV (83,3 à 95,2 %). Pour <i>H. influenzae</i> et HHV-6, respectivement de 0 % et de 42,8 % Se : non explicitement donnée Sp : 94,4-99,8 % (<i>H. influenzae</i>, <i>L. monocytogenes</i>, <i>S. agalactiae</i>, <i>S. pneumoniae</i>, and VZV), 50 % pour HHV-6 Conclusion : la TAAAN FilmArray est associée à une VPN élevée, mais à des résultats fréquents de FP dus presque exclusivement à HHV-6 pour les virus
López N, et al. 2024	2018-2022	Adultes (313)	Etude rétrospective	La TAAAN FilmArray (FA) a été comparée aux techniques conventionnelles et ses performances ont été évaluées sur la base du diagnostic final de l'épisode	Pourcentage de concordance : 74,3 % (n=139)	Faux-négatifs (FN) : 6,6 % Faux-positifs (FP) : 28,6 % (principalement dû à HSV-1) Valeur prédictive négative (VPN) : 97,4 % (IC95 % : 94,4 %-99,1 %) Valeur prédictive positive (VPP) : 73 % (IC95 % : 64,6 %-80,1 %) Sensibilité (Se) : 81 % (IC95 % : 70,6 %-89,0 %) Spécificité (Sp) : 89,9 % (IC95 % : 85,4 %-93,4 %) Conclusion : la TAAAN FilmArray est associée à une VPN élevée, mais à des résultats fréquents de FP et à une faible VPP, en particulier pour le HSV-1, et surtout chez les patients sans taux élevé de protéines dans le LCR ou sans pléiocytose
Nsoga et al. 2023	2017-2019	Enfants (365) et adultes (1 349)	Etude rétrospective	La TAAAN FilmArray (FA) a été comparée aux techniques conventionnelles et ses performances ont été évaluées sur la base du diagnostic final de l'épisode	- Pourcentage de concordance : 100 % (n=227) - Bactéries : n=130 - Virus : n=97 - Concordance / diagnostic à la sortie de l'hôpital : 84 % (191/227)	Virus : - sensibilité du panel FilmArray ME de 100 % pour chaque cible au cours de la période d'étude - faible spécificité observée principalement pour HHV-6 - spécificité similaire de 99,7 % (intervalle de confiance à 95 % [IC], 98,5 à 100) pour VZV, HSV-1 et HSV-2 Bactéries : indicateurs non estimés dans cette publication

Annexe 11. Présentation des publications postérieures à la méta-analyse de Kyle D. Hueth, 2022

Auteurs, année	Population	Type d'intervention	Méthode	Durée du séjour (LOS)	Durée du traitement (DOT)
Kitagawa D, Kitano T, Uchihara Y, et al. 2023	Pédiatrique & Adulte (sans distinction des résultats par sous-groupe)	Etude rétrospective de type pré/post-implémentation	Etude de cohorte rétrospective menée au Japon de janvier 2016 à décembre 2022. Ont été inclus les patients hospitalisés avec des échantillons de liquide céphalo-rachidien (LCR) et ceux âgés de <2 mois ou qui avaient 5 ou plus de globules blancs/ μ L dans le LCR. Pour comparer les jours de traitement (DOT) et la durée de séjour entre les périodes pré-FAME (n=519) et FAME (n=193), des analyses de régression de Poisson multivariées ont été effectuées sans terme de compensation.	La durée de séjour a été plus longue pendant la période d'utilisation de la TAAN FilmArray panel ME que pendant la période pré-TAAN (rapport de taux ajusté [aRR], 1,25 [intervalle de confiance à 95 % (13), 1,21-1,30] ; p<0,001).	<u>Durée de l'antibiothérapie</u> : il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en termes de durée de traitement antibiotique (aRR, 1,06 [IC95 %, 1,00-1,13] ; p=0,063). <u>Durée du traitement antiviral</u> : durée significativement plus courte dans la période FAME (aRR, 0,80 [IC95 %, 0,71- 0,89] ; p<0,001).
Clague M, Kim C, Zucker J, et al. 2022	Pédiatrique & Adulte	Etude rétrospective avec groupe témoin	Un examen rétrospectif des dossiers médicaux électroniques entre 2010 et 2019 a été effectué. Les informations sur le traitement par aciclovir intraveineux et le dépistage du HSV-1 dans le LCR ont été collectées et analysées. L'analyse descriptive comprenait des tests de Mann-Whitney, des tests Z à 2 proportions et une régression logistique.	Non étudiée	<u>Durée de l'antibiothérapie</u> : non étudiée. <u>Durée du traitement antiviral</u> : dans les groupes d'enfants et d'adultes, les patients testés pour le HSV-1 avec le panel BioFire ME ont eu des durées moyennes [SD] de traitement par aciclovir intraveineux plus courtes (enfants : 2,00 [5,71] jours ; adultes : 3,26 [6,59] jours) que les patients testés avec la TAAN seule (enfants : 4,83 [8,62] jours ; adultes : 4,93 [8,46] jours ; p<0,001).
Kadambari S, Feng S, Liu X, et al. 2024	Pédiatrique	Etude rétrospective de type pré/post-implémentation	460 enfants ayant subi une ponction lombaire dans le cadre d'une évaluation pour une infection présumée du système nerveux central ont été identifiés rétrospectivement grâce au codage des sorties cliniques et aux	Non étudiée	<u>Durée de l'antibiothérapie</u> : la durée de l'antibiothérapie était plus courte chez les enfants après l'utilisation de FilmArray qu'avant sa mise en œuvre ; méningite à entérovirus (médiane : 4 vs 5 jours),

Auteurs, année	Population	Type d'intervention	Méthode	Durée du séjour (LOS)	Durée du traitement (DOT)
			bases de données microbiologiques d'avril 2017 à décembre 2018.		méningite à parechovirus humain (médiane : 4 vs 4,5 jours) et liquide céphalorachidien négatif à la culture/FilmArray (médiane : 4 vs 6 jours). <u>Durée du traitement antiviral</u> : non étudiée.
Berkhout A, Cheng DR, McNab S, <i>et al.</i> 2023	Pédiatrique	Etude rétrospective de type pré/post-implémentation	Mis en œuvre du panel BioFire Filmarray™ meningitis/encephalitis (M/E) en tant que test de routine supplémentaire pour tous les échantillons de liquide céphalorachidien (LCR) prélevés sur des nourrissons <90 jours ou sur tout patient du service des urgences. Un examen rétrospectif des dossiers a été effectué pour vérifier les changements dans les résultats cliniques, les pratiques de prescription d'antimicrobiens et la durée de séjour à l'hôpital, en comparant deux périodes distinctes de 6 mois : avant la mise en œuvre (mars-août 2019) et après la mise en œuvre (mars-août 2021).	Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en termes de durée médiane de séjour (2,94 contre 3,47 jours, p=0,41).	<u>Durée de l'antibiothérapie</u> : il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en termes de durée de traitement antibiotique (2,0 vs 2,3 jours, p=0,25). <u>Durée du traitement antiviral</u> : une proportion similaire de nourrissons a reçu de l'aciclovir (33 % contre 31 %), mais une réduction de la durée a été observée (1,36 contre 0,90 jour, p=0,03) au cours de la période postérieure à la mise en œuvre.
DesPain AW, Pearman R, Hamdy RF, <i>et al.</i> 2022	Pédiatrique	Etude rétrospective	Étude de cohorte rétrospective des nourrissons fébriles et d'apparence bien portante ≤ 60 jours avec culture du liquide céphalorachidien envoyés aux urgences de juillet 2017 à avril 2019.	Il n'y a pas eu de différence dans la durée médiane de séjour à l'hôpital pour les nourrissons avec ou sans test du panel ME (42 heures, intervalle interquartile [IQR] 36-52 vs 40 heures, IQR : 35-47, p=0,09).	<u>Durée de l'antibiothérapie</u> : non étudiée. <u>Durée du traitement antiviral</u> : les patients ayant bénéficié du panel ME étaient plus susceptibles de recevoir de l'aciclovir (33 % contre 18 % ; odds ratio : 2,2 ; IC95 % : 1,2-4,0). Cependant, il n'y avait pas de différence dans la durée médiane de l'aciclovir avec ou sans le test du panel ME (1 heure,

Auteurs, année	Population	Type d'intervention	Méthode	Durée du séjour (LOS)	Durée du traitement (DOT)
					IQR : 1-7 vs 4,2 heures, IQR : 1-21, p=.10).
Disse SC, Zapf A, Schneble F, et al. 2022	Pédiatrique	Etude prospective	Comparaison des résultats de deux hôpitaux pour enfants voisins, qui sont comparables en termes de taille, de zone de recrutement et d'équipement, mais qui diffèrent en ce qui concerne la disponibilité de la MEP : centre d'étude 1 (SC1) : oui ; SC2 : non. La population étudiée comprenait 213 patients pédiatriques avec une suspicion d'infection du SNC (SC1 : 106 ; SC2 : 107), avec un âge, une CRP à l'admission et une fréquence de soins intensifs comparables. Le résultat principal était l'utilisation totale d'antibiotiques.	Non étudiée	<u>Durée de l'antibiothérapie</u> : l'utilisation totale d'antibiotiques par patient était numériquement plus faible dans le SC1 que dans le SC2 (SC1 : médiane 2,83 jours ; SC2 3,67 jours ; p=0,671). L'analyse de régression linéaire multiple n'a pas montré d'association pertinente entre la disponibilité des MEP et l'utilisation totale d'antibiotiques ($\beta=0,1$, intervalle de confiance à 95 % [-1,46 ; +1,67], p=0,897). Dans la sous-cohorte avec suspicion de méningo-encéphalite (SC1 : 18, SC2 : 17). <u>Durée du traitement antiviral</u> : la durée du traitement par aciclovir était plus courte dans le SC1 que dans le SC2 (médiane 1,3 jours vs 2,7 jours, p descriptif = 0,0397).
Otake S, Nakagawa Y, Ryu H, et al. 2022	Pédiatrique	Etude quasi-experimentale monocentrique rétrospective de type pré/post-implémentation	Le panel ME a été introduit en avril 2020. Les échantillons de LCR ont été confiés à un laboratoire pendant la période pré-intervention (avril 2016 à mars 2020) et réalisé le panel ME dans l'hôpital pendant la période post-intervention (avril 2020 à décembre 2021). La durée et la dose de VCA et l'utilisation d'antibiotiques, la durée du séjour (LOS) dans l'unité de soins intensifs pédiatriques (PICU) et la LOS totale après le test ont été comparées à l'aide du test U de Mann-Whitney.	Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne la durée de séjour en USIP et la durée totale de séjour après le test.	<u>Durée de l'antibiothérapie</u> : aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne la durée totale et la dose d'antibiotiques utilisée. <u>Durée du traitement antiviral</u> : la durée médiane d'utilisation de l'ACV a diminué de manière significative, passant de 6 jours à 0 jour (p<0,001), et la dose médiane d'ACV a diminué de manière significative, passant de 14 flacons à 0 flacon (p<0,001).

Auteurs, année	Population	Type d'intervention	Méthode	Durée du séjour (LOS)	Durée du traitement (DOT)
Hsu E, Abeydeera N, Faiz S, <i>et al.</i> 2023	Adulte	Étude de cohorte rétrospective	Comparaison des patients atteints de méningite ayant eu le panel PCR du LCR à ceux qui ne l'ont pas reçu dans une grande base de données d'hôpitaux HCA à travers les États-Unis. Les données ont été collectées de janvier 2014 à mai 2022 sur tous les patients diagnostiqués avec une méningite dont le nombre de globules blancs dans le LCR était supérieur à 10. En utilisant la régression logistique et la régression binomiale négative, l'étude a comparé l'utilité de l'utilisation du panel PCR du LCR par rapport à la non-utilisation en ce qui concerne la durée du séjour, la durée des antibiotiques, la résolution de la fièvre et de la leucocytose, et le taux de réadmission à l'hôpital.	L'utilisation du panel n'était pas significativement associée à la durée du séjour (x2 0,96, p=0,328).	<u>Durée de l'antibiothérapie</u> : l'utilisation de la TAAN multiplex sur le LCS a été associée à une diminution significative du nombre de jours d'antibiothérapie (x2 17,56, p<0,0001), avec une durée moyenne d'utilisation des antibiotiques de 73,91 heures chez les patients du panel TAAN du LCS contre 82,05 heures chez les patients n'en ayant pas bénéficié. <u>Durée du traitement antiviral</u> : non étudiée.
Dahan Nassy S, Azrad M, Abozaid S, <i>et al.</i> 2022	Adulte	Etude prospective avec groupe témoin	Cette étude a analysé rétrospectivement 485 dossiers de patients hospitalisés au centre médical Padeh Poriya entre 2016 et 2020, en raison d'une suspicion de méningite/encéphalite. La distribution des agents pathogènes dans les échantillons de liquide céphalorachidien, déterminée à l'aide du BioFire® FilmArray ME Panel (MEP) est présentée, ainsi que la comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques, de la prise en charge clinique et des résultats des patients MEP+ (105) vs MEP- (380).	Pas d'incidence sur la durée du séjour	<u>Durée de l'antibiothérapie</u> : l'utilisation d'antibiotiques avant la ponction lombaire était significativement plus élevée chez les patients MEP+. Le MEP+ était associé à un changement d'antibiotique plus fréquent que le MEP-. Si le MEP+ a contribué à l'ajustement ou à l'arrêt précoce du traitement, le MEP- a été associé à un changement plus fréquent d'antibiotiques. <u>Durée du traitement antiviral</u> : non étudiée.

Auteurs, année	Population	Type d'intervention	Méthode	Durée du séjour (LOS)	Durée du traitement (DOT)
Markovich K, Wingler MJB, Stover KR, <i>et al.</i> 2022	Adulte	Etude quasi-experimentale rétrospective de type pré/post-implémentation	Evaluation des patients adultes et pédiatriques chez qui l'on soupçonnait une méningite/encéphalite. Mise en évidence par la culture du liquide céphalo-rachidien (LCR). Le critère d'évaluation principal était le nombre de jours de traitement antimicrobien avant et après la mise en place du panel ME. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la durée totale du séjour, la réadmission à 30 jours et les jours individuels de traitement antimicrobien. 264 patients adultes et pédiatriques ont été inclus.	Il n'y a pas eu de différence significative dans la durée du séjour hospitalier.	<u>Durée de l'antibiothérapie</u> : le nombre de jours de traitement antimicrobien était en moyenne de 3 jours (IQR 0-5) dans le groupe avant <i>versus</i> après, avec une médiane de 2 jours (2-5) (p=0,099). <u>Durée du traitement antiviral</u> : le nombre de jours de traitement par aciclovir a diminué de manière significative dans le groupe post (médiane de 2 jours [IQR 1-3] contre 3 jours [IQR 2,5-4,5], p=0,0002).

Annexe 12. Liste des principaux fabricants et trousse de TAAN multiplex proposées dans les infections neuroméningées

Fabricant	Kit	Agents recherchés
BIOFIRE® FILMARRAY®	MENINGITIS/ENCEPHALITIS (ME)	– <i>Escherichia coli</i> K1 (<i>E. coli</i> K1) – <i>Haemophilus influenzae</i> (HI) – <i>Listeria monocytogenes</i> (LM) – <i>Neisseria meningitidis</i> (NM) – <i>Streptococcus agalactiae</i> (SA) – <i>Streptococcus pneumoniae</i> (SP) – CMV – Entérovirus (E) – HSV-1 – HSV-2 – HSV-6 – Parechovirus humain (PH) – VZV – <i>Cryptococcus neoformans</i> (CN)
BECTON DICKINSON	1. BIOGX BACTERIAL MENINGITIS NSH 2. BIOGX BACTERIAL MENINGITIS ELGBS 3. BIOGX VIRAL MENINGITIS HSV/VZV-OSR	1. NM, SP & HI 2. E. COLI, LM & SA 3. HSV 1, HSV 2 & VZV
SEEGENE	1. ALLPLEX™ MENINGITIS-B 2. ALLPLEX™ MENINGITIS V1 3. ALLPLEX™ MENINGITIS V2	1. E. COLI K1, SA, HI, LM, NM, SP 2. ADENOVIRUS (ADV), E, MUMPS VIRUS (MV), PARVOVIRUS B19 (B19V) 3. CMV, EBV, HSV1, HSV2, HHV 6, HHV 7, VZV
PATHOFINDER	MENINGOFINDER® 2SMART	LM, <i>Staphylococcus aureus</i> , HI, SP, SA, NM, <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> / <i>Borrelia miyamotoi</i> , <i>E. coli</i> K1
QIAGEN	QIASTAT-DX MENINGITIS/ ENCEPHALITIS PANEL	<i>E.coli</i> K1, HI, LM, NM, SA, SP, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , HSV1, HSV2, HSV6, E, PH, VZH, CN
ELITECHGROUP	MENINGITIS VIRAL 1 ELITE LGB PANEL	HSV1, HSV2 & VZV
ALTONA	REALSTAR ALPHA HERPESVIRUS PCR KIT	HSV1, HSV2 & VZV

Annexe 13. Réponses des experts au questionnaire préliminaire au groupe de travail

Opinions des experts en amont du groupe de travail et auditions - 2 août 2024

Consignes

Nous vous remercions pour le temps que vous consacrerez à ce questionnaire support du rapport provisoire afin de faciliter et synthétiser les échanges à venir en groupe de travail ou en audition individuelle.

Ce questionnaire comprend 8 questions. Nous vous serions reconnaissants en cas de désaccord et le cas échéant d'argumenter vos réponses en référençant toute publication que vous jugeriez utile d'ajouter au rapport. Si vous estimez qu'une question dépasse le cadre de votre spécialité ou de votre champ d'exercice, vous pouvez l'indiquer en mentionnant « sans opinion » dans le cadre de réponse.

Nous vous remercions de bien vouloir nous adresser ce questionnaire complété par courriel dès que possible et au plus tard pour le **2 juillet 2024** (dans ce format Word svp).

Nous attirons votre attention sur le fait que ce questionnaire tout comme le rapport provisoire qui vous a été transmis **sont strictement confidentiels** et ne doivent faire l'objet d'aucune communication ou diffusion.

Dans l'attente d'enrichir notre rapport par votre expertise, nous demeurons à votre disposition pour toute précision qui vous serait utile.

Pour le service évaluation des actes professionnels de la HAS

Philippe Bouvet de la Maisonneuve (chef de projet)

M. Cédric Carbonneil (chef de service)

Mmes Louise Tuil et Suzie Dalour (secrétariat)

Q1	Etes-vous en accord avec les 4 indications identifiées dans cette évaluation comme étant les principales infections neuroméningées ?
Thomas De Broucker	☒ Oui ☒ Non, commentaires : 1. Les paralysies flasques aiguës infectieuses restent extrêmement rares en France, justifiant une veille sanitaire ; les diverses étiologies entérovirales, herpétiques, zostériennes, flavivirales sont à rechercher par PCR simplex LCS (et selles pour les EV) et sérologies : démarches diagnostiques spécialisées (causes inflammatoires, virales voire bactériennes) diagnostic différentiel Guillain-Barré prioritaire. 2. Dans les abcès cérébraux l'étude concerne le liquide de ponction et les neurochirurgiens, sauf toxoplasmose à ma connaissance et autres causes d'abcès de l'immunodéprimé (PCR simplex dans le LCS).
Romain Basmaci	☒ Oui, commentaires : Pourquoi dans le tableau 4 les abcès cérébraux ne figurent pas ?
Marion Graciet	☒ Oui
Philippe Lanotte	☒ Oui
Marion Le Marechal	☒ Oui
Christelle Pomares	☒ Oui
Bruno Pozzetto	☒ Oui
Jean-Paul Stahl	☒ Oui

Q2	Pour chacune d'elle, êtes-vous en accord sur l'identification des principaux agents responsables dans le cadre des soins courants ? Si non, quel (s) agent(s) aurai(en)t été omi(s) ?
Thomas De Broucker	☒ Non, commentaires : 1. manquent neuroborréliose, syphilis, VIH (primoinfection), 2. La cryptococcose est en principe de diagnostic aisé (direct et dosage Ag cryptococcique, 3. HHV6 n'est pas décrit chez l'adulte immunocompétent comme cause d'encéphalite à ma connaissance.
Romain Basmaci	☒ Oui, commentaires : Je suis d'accord sur l'identification des principaux agents, mais il y a une erreur dans le tableau 4 : Mycoplasma tuberculosis à Mycobacterium tuberculosis J'ai des doutes sur la pathogénicité du VZV dans le LCS (et donc l'utilité de le chercher), cf autres questions
Marion Graciet	☒ Oui
Philippe Lanotte	☒ Non, commentaires : globalement oui
Marion Le Marechal	☒ Oui
Christelle Pomares	☒ Non, commentaires : En ce qui concerne les soins courants, ça semble assez exhaustif. Par contre, il y a des étiologies plus rares mais à connaître : amibiase cérébrale à <i>Naegleria fowleri</i> ; <i>Nocardia sp</i> ; Lep-tospirose ; <i>Brucella sp</i> ; Maladie de Lyme ; Syphilis ; <i>Tropheryma whipplei</i>
Bruno Pozzetto	☒ Non, commentaires : Agents omis : • arbovirus (TBEV, DENV, WNV) de plus en plus impliqués dans les méningites et les méningo-encéphalites virales, même dans l'hexagone • parechovirus dans les méningites virales de l'enfant • <i>Listeria monocytogenes</i> chez l'enfant non immunodéprimé (rare mais possible) • JC virus au stade SIDA (devenu très rare) • <i>E. coli</i> non K1 chez le nouveau-né Agents « en trop » : • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> chez l'enfant (détection exceptionnelle dans le LCS) ; diagnostic sérologique habituellement • Adénovirus : rare sauf chez l'immunodéprimé
Jean-Paul Stahl	☒ Oui

Q3	Pour chacune de ces indications, êtes-vous en accord sur l'identification des principales populations cibles concernées et leurs agents responsables ? Si non, quelle(s) population(s) et/ou quel(s) agents dans celle(s)-ci aurai(en)t été omi(s) ?
Thomas De Broucker	☒ Non, commentaires : les voyageurs, concernant notamment les arboviroses (flavivirus notamment). Diagnostic principalement sérologique.
Romain Basmaci	☒ Non, commentaires : Je ne connais pas la valeur pathogène du VZV dans le LCS et l'utilité de son traitement quel que soit l'âge, éventuellement chez l'immunodéprimé ? et éventuellement en cas de paralysie faciale. Chez l'enfant (peut être hors néonatalogie), et le non immunodéprimé je ne suis pas convaincu de l'intérêt de la recherche du CMV. De même les méningites à HSV2 sont rares et peu graves, parfois même méningites récurrentes à HSV2 (Mollaret), c'est assez particulier, ce qui me laisse penser que la recherche de HSV2 est discutable Je ne suis pas d'accord sur la réponse « Non » pour le parechovirus chez l'enfant. En effet 0-17 ans est une fourchette trop large, mais chez le petit nourrisson (moins de 3 mois), le parechovirus est fréquemment responsable de méningites, parfois sévères avec des tableaux de sepsis, voire de choc. Donc tableau 13 j'ajouterais Parechovirus pour méningite/méningo encéphalite à liquide clair pour les enfants (ou faire une sous-catégorie <2-3 mois)

	Salmonella est capable de donner des abcès cérébraux chez le nourrisson de moins de 6 mois, même immunocompétent (plusieurs cas rapportés dont Ploton et al. J Ped Child Health 2017, 53 :202-5) Mycobacterium tuberculosis peut donner des méningites et des abcès cérébraux chez les nourrissons < 6 mois, immunocompétents. Tableau 13 : J'ajouterais M. tub dans les abcès de l'immunodéprimé, et un commentaire pour les < 6 mois Parmi les causes parasitaires je n'ai pas vu la cysticercose comme cause d'abcès cérébral, pourquoi ?
Marion Graciet	☒ Oui
Philippe Lanotte	☒ Non, commentaires : pas sur les abcès cérébraux.
Marion Le Marechal	☒ Oui
Christelle Pomares	☒ Non, commentaires : Nouveau-nés (< 2 mois) Méningite - Etiologie rare : <i>Candida</i>
Bruno Pozzetto	☒ Non, commentaires : voir question 2 ; pour les abcès cérébraux, c'est plus le terrain (patient fragile, immunodéprimé, sujet âgé, migrant ; HIV+ ...) que « zone d'endémie » pour la tuberculose
Jean-Paul Stahl	☒ Oui

Q4	Il y a-t-il des références bibliographiques pertinentes (i.e : revues systématiques, méta-analyses répondant au PICOT) non identifiées dans cette évaluation ?
Thomas De Broucker	☒ Non pas à ma connaissance
Romain Basmaci	☒ Sans opinion
Marion Graciet	☒ Sans opinion
Philippe Lanotte	☒ Sans opinion
Marion Le Marechal	☒ Non
Christelle Pomares	☒ Oui, commentaires : Pour chacune des indications, le REMIC permet de compléter la liste des pathogènes.
Bruno Pozzetto	☒ Oui, commentaires : voir question 5 Zanella MC, Cherkaoui A, Hinic V, et al. Unexpectedly High False-Positive Rates for Haemophilus influenzae Using a Meningoencephalitis Syndromic PCR Panel in Two Tertiary Centers. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:639658. Published 2021 Mar 8. doi:10.3389/fcimb.2021.639658
Jean-Paul Stahl	☒ Oui, commentaires : Publication en cours « recommandation européenne pour la prise en charge des encéphalites infectieuses ». Il y est dit : "We recommend against replacing pathogen-specific PCR testing of CSF with multiplex CSF PCR panels for diagnosis of adult patients with suspected infectious encephalitis (conditional recommendation; low certainty in the evidence)."

Q5	Quels seuils de performances (sensibilité et spécificité) devraient avoir une TAAN multiplex pour pouvoir justifier de son intérêt diagnostique ?
Thomas De Broucker	☒ Réponse : le but d'éliminer des pathologies curables par traitements anti-infectieux justifie d'exiger une VPN très élevée dont l'utilité reste limitée aux agents testés. Une valeur prédictive positive moindre est admissible mais avec des faux positifs imposant de tester une PCR simple en parallèle.

Romain Basmaci	☒ Réponse : pour des PCR on doit attendre >90% de sensibilité et de spécificité. Ces examens sont tellement considérés comme des Gold standard dans la nouvelle pratique médicale, que leur résultat est considéré comme « la vérité ». Pour qu'un résultat PCR soit remis en question par un clinicien non expert il faut vraiment que le tableau clinique et biologique soit très clairement en opposition avec le résultat, sinon « dans le doute » le résultat PCR est considéré comme réel. Cela oblige les industriels à fournir des tests avec une performance excellente.
Marion Graciet	☒ Sans opinion
Philippe Lanotte	☒ Réponse : > 95% pour Se et Sp
Marion Le Marechal	☒ Réponse : Sensibilité pour HSV-1 similaire au test simplex
Christelle Pomares	☒ Réponse : Se >96% ; Sp 100%
Bruno Pozzetto	☒ Réponse : idéalement proches des performances des PCR monoplex Faux positifs non mentionnés : <i>H. influenzae</i> (voir publi question 4) ; certaines infections bactériennes au début (un cas de <i>L. monocytogenes</i> dans notre équipe chez une enfant 8 ans immunocompétente)
Jean-Paul Stahl	☒ Réponse : > 90% sensibilité, car la question est la sécurité du patient, donc le moins de faux négatifs possibles

Q6	La multiplex étudiée dans ce rapport présente des limites diagnostiques pour certains agents (nombreux faux positifs avec HHV6 notamment), ces limites sont-elles également retrouvées avec les TAAN simplex correspondantes ?
Thomas De Broucker	☒ Oui , commentaires : à ma connaissance HHV6 est retrouvé chez l'immunocompétent du fait de l'intégration chromosomique et EBV peut aussi être positif en parallèle d'une réactivation virale concomitante d'une autre infection.
Romain Basmaci	☒ Sans opinion Le tableau 16 est étonnant car les Se et Sp sont excellentes alors que dans le texte vous notez des performances faibles pour <i>C. neoformans</i> et CMV
Marion Graciet	☒ Non
Philippe Lanotte	☒ Sans opinion
Marion Le Marechal	☒ Oui , commentaires : pour le HHV6, celui-ci est retrouvé aussi en PCR simplex en cas d'ADN intégré
Christelle Pomares	☒ Oui , commentaires : Il n'existe pas de simplex pour tous les multiplex. Exemple : PCR Cryptocoque simplex n'est réalisée en routine que par 3 centres (Marseille ; Paris St Antoine ; Paris St Louis)
Bruno Pozzetto	☒ Non beaucoup moins si on choisit les bons tests (HSV notamment pour les faux négatifs ; HHV-6 pour les faux positifs)
Jean-Paul Stahl	☒ Oui , commentaires : Mais ces TAAN simplex sont le plus souvent demandées avec une suspicion clinique ou épidémiologique, ce qui n'est pas le cas d'une multiplex, souvent demandée « pour voir ». HHV6, en raison de l'intégration chromosomique est un exemple emblématique : en dehors d'une immunodépression grave, les encéphalites à HHV6 n'existent pas, et donc une simplex n'est jamais demandée hors ce contexte d'immunosuppression.

Q7	Parmi les propositions ci-dessous laquelle ou lesquelles vous semble pertinente(s) au sujet des TAAN multiplex actuellement disponibles dans les infections neuro-méningées ?
Thomas De Broucker	☒ Au vu de leurs performances diagnostiques actuelles, les TAAN multiplex devraient être réservées uniquement aux patients présentant une ou des anomalies du LCS. ☒ Les TAAN multiplex, ne présentent pas de plus-value par rapport aux tests de microbiologie conventionnellement utilisés à l'heure actuelle.
Romain Basmaci	☒ Autre, commentaires : à quelques exceptions près (cf plus haut, VZV, HSV2 HHV6, peut être même CMV) je suis en accord avec votre proposition, mais il n'est pas possible de faire autant de kits commerciaux multiplex que de situations notées dans votre proposition. Je serais d'avis de simplifier en proposant un kit 1ère intention (éventuellement adapté aux tranches d'âge) et un kit 2e intention, mais en améliorant les kits actuels, la diminution de pathogènes recherchés doit laisser la place à l'amélioration de la sensibilité et spécificité des pathogènes réellement impactant cliniquement. Je ne pense pas qu'on doive limiter les PCR uniquement en cas d'anomalie du LCS. Chez le nouveau-né et le petit nourrisson, il y a d'authentiques infections neuroméningées virales (entérovirus, parechovirus) ou bactériennes alors que la cytologie du LCS est normale. (par ex 10% des méningites à E. coli ont moins de 10 éléments sur la PL initiale, Basmaci et al. Clin Infect Dis 2015 ;61)
Marion Graciet	☒ Au vue de leurs performances diagnostiques actuelles, les TAAN multiplex devraient être réservées uniquement aux patients présentant une ou des anomalies du LCS. ☒ La rapidité du rendu des résultats des TAAN multiplex (en une heure) pourrait justifier une utilisation en 1ère ligne dans les situations les plus urgentes (ex : purpura fulminans, suspicion d'encéphalite herpétique etc.)
Philippe Lanotte	☒ Au vue de leurs performances diagnostiques actuelles, les TAAN multiplex devraient être réservées uniquement aux patients présentant une ou des anomalies du LCS. ☒ La rapidité du rendu des résultats des TAAN multiplex (en une heure) pourrait justifier une utilisation en 1ère ligne dans les situations les plus urgentes (ex : <i>purpura fulminans</i> , suspicion d'encéphalite herpétique etc.)
Marion Le Marechal	☒ Les panels proposés, sont adaptés pour couvrir l'ensemble des principales étiologies.
Christelle Pomares	☒ La rapidité du rendu des résultats des TAAN multiplex (en une heure) pourrait justifier une utilisation en 1ère ligne dans les situations les plus urgentes (ex : <i>purpura fulminans</i> , suspicion d'encéphalite herpétique etc.)
Bruno Pozzetto	☒ Au vue de leurs performances diagnostiques actuelles, les TAAN multiplex devraient être réservées uniquement aux patients présentant une ou des anomalies du LCS. ☒ La rapidité du rendu des résultats des TAAN multiplex (en une heure) pourrait justifier une utilisation en 1ère ligne dans les situations les plus urgentes (ex : <i>purpura fulminans</i> , suspicion d'encéphalite herpétique etc.) ☒ Autre, commentaires : ce sont effectivement des outils d'urgence ; leur positivité est en général très prédictive d'une infection en cours ; en revanche la VPN n'est pas excellente et ne doit pas conduire à suspendre un traitement probabiliste ; ces tests ne dispensent pas d'investigations traditionnelles ou avec des TAAN monoplex.
Jean-Paul Stahl	☒ Au vue de leurs performances diagnostiques actuelles, les TAAN multiplex devraient être réservées uniquement aux patients présentant une ou des anomalies du LCS. ☒ Autre, commentaires : Les multiplex ne doivent pas remplacer la microbiologie conventionnelle ni les simplex. Elles peuvent être utilisées en deuxième intention en cas d'absence de diagnostic.

Q8	Estimez-vous qu'ils existent des points essentiels non abordés dans ce rapport ?
Thomas De Broucker	☒ Sans opinion
Romain Basmaci	☒ Oui, commentaires : L'impact clinique et thérapeutique n'est pas pris en compte. En effet beaucoup de virus ont finalement assez peu d'impact thérapeutique et même la confirmation diagnostique en urgence comme le permettent les TAAN multiplex, comme par exemple VZV, HSV-2, EBV, HHV6. Il ne me paraît pas cliniquement aberrant de ne demander ces examens que dans un second temps lorsqu'une étiologie est nécessaire (évolution défavorable du patient) et qu'elle n'a pas été trouvée avec les premiers examens.

	Le retrait de ces cibles peu utiles en urgences permettrait peut-être d'améliorer les performances notamment de sensibilité des pathogènes viraux et bactériens dont le diagnostic urgent est utile à la prise en charge, qu'elle soit pour débiter ou adapter une antibiothérapie ou à l'inverse pour l'arrêter et comprendre un état septique parfois sévère d'un nouveau-né uniquement dû à un entérovirus ou à un parechovirus. La cible actuelle du E. coli est l'antigène capsulaire K1, mais ce sérotype n'est responsable que de 80% des méningites à E. coli du nourrisson. Développer un test permettant d'identifier les E. coli serait plus utile que d'identifier un HHV6.
Marion Graciet	☒ Non
Philippe Lanotte	☒ Sans opinion
Marion Le Marechal	☒ Sans opinion
Christelle Pomares	☒ Oui, commentaires : Rajouter les méningites nosocomiales
Bruno Pozzetto	☒ Oui, commentaires : discuter quels panels seraient judicieux dans les méningites et les méningo-encéphalites à liquide clair.
Jean-Paul Stahl	☒ Oui, commentaires : la question de l'inutilité de certaines recherches d'étiologies par les multiplex dans certains contextes. Exemples : E.coli chez l'adulte, ou HHV6 chez l'immuno-compétent. C'est médicalement non justifié, mais à mettre en regard avec le process industriel

Annexe 14. Compte-rendu du groupe de travail et auditions individuelles menés pour recueillir le point de vue à titre individuel d'experts

Type de réunion : phase de consultation des experts (en groupe de travail ou en audition individuelle)

Titre : Evaluation des TAAN en simultané (tests dits multiplex) ou de manière isolée (tests dits simplex) d'agent infectieux dans la prise en charge médicale des infections neuro-méningées.

Date du groupe de travail : 04/07/2024

Date des auditions individuelles : 09/07/2024 et 16/07/2024

Participants :

- Monsieur le Pr Romain Basmaci, pédiatre Hôpital Louis Mourier, Colombes*
- Monsieur le Dr Thomas De Broucker, neurologue, Hôpital Delafontaine, Saint-Denis
- Madame la Dr Marion Graciet, médecin urgentiste, Hôpital Rangueil, Toulouse
- Monsieur le Pr Philippe Lanotte microbiologiste (bactériologie), Hôpital Bretonneau, Tours*
- Madame la Dr Marion Le Maréchal, infectiologue, CHU de Grenoble Alpes, Grenoble***
- Madame la Pr Christelle Pomares, microbiologiste (parasitologie/mycologie), CHU de Nice, Nice**
- Monsieur le Pr Bruno Pozzetto, microbiologiste (agents infectieux et hygiène), Hôpital Nord, St Priest en Jarez
- Monsieur le Pr Jean-Paul Stahl, Professeur émérite (infectiologie), Université Grenoble Alpes

*expert consulté en individuel uniquement pour raison d'agenda incompatible avec le jour retenu pour le groupe de travail.

**expert n'ayant participé qu'au questionnaire, en raison d'une absence lors de la tenue du groupe de travail et d'un agenda par la suite incompatible pour une audition individuelle durant la phase de consultation des experts (4 au 16 juillet 2024).

***expert n'ayant pas encore validé le présent compte-rendu pour cause de congés.

Objectif et déroulement et de la réunion

Le rôle du groupe de travail a consisté à donner sa position sur les questions d'évaluation (voir ci-dessous), puis commenter et compléter si besoin l'analyse de la littérature, réalisée par le chef de projet de la HAS et partagée avec le groupe de travail avant la réunion.

En pratique, chacun des experts a reçu avant la réunion une version provisoire du rapport d'évaluation (contenant les résultats de l'analyse de la littérature) et un questionnaire afin de faciliter le déroulé de la réunion. Ces questions ont servi de base d'échanges et de discussions durant la réunion, avec l'objectif de recueillir leurs positions individuelles sur les points traités.

Le présent compte-rendu rapporte les échanges ayant eu lieu lors de la réunion du groupe de travail.

Préambule de la HAS

Après une brève présentation du rôle de la HAS, du contexte particulier auquel se rapporte cette évaluation (cycle pluriannuel d'évaluations engagé pour répondre à la saisine de la DGOS sur la détection du génome infectieux par technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) en simplex ou multiplex), du processus général d'évaluation des actes professionnels et plus précisément de celui mis en place pour cette évaluation sur les infections neuroméningées, il a été rappelé aux experts l'objectif de cette évaluation par la HAS :

- l'inscription éventuelle à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) de TAAN multiplex en précisant :
 - les panels d'agents infectieux à rechercher ;
 - les performances diagnostiques attendues ;
 - les principales populations cibles concernées ;
 - leur(s) place(s) dans la stratégie diagnostique.

Cette inscription aurait comme conséquence une inscription de ces tests à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour des patients concernés par ces indications et suivis en ville, en consultation externe spécialisée des hôpitaux publics et dans les cliniques privées. En effet, le financement des actes de biologie médicale et d'anatomo-cytopathologie pour les patients admis aux urgences ou hospitalisés est assuré par des enveloppes budgétaires autres que celle de la NABM.

D'autre part, il a aussi été rappelé qu'une évaluation technologique a pour but d'éclairer la décision publique concernant le remboursement d'un acte ou d'un produit de santé. Ce processus ne vise pas à établir des recommandations de bonne pratique directement élaborées par les professionnels de santé. Par ailleurs, cette évaluation **n'a donc vocation à être**

exhaustive sur l'ensemble de la prise en charge de l'ensemble des infections neuroméningées mais vise à définir en premier lieu les agents infectieux à rechercher en priorité (=1^{ère} ligne) dans les indications les plus courantes ou les plus typiques (d'après les professionnels de santé), et si cette recherche implique la réalisation d'une TAAN, sous quelle forme (simplex ou multiplex) celle-ci serait la plus bénéfique pour le patient.

Enfin, il a été précisé que le but de ce travail était d'évaluer les TAAN multiplex en fonction des besoins médicaux et de santé publique en soins courants et non en fonction des trousse commerciales actuellement présentes sur le marché. Il a de plus été précisé que ces panels auront vocation à évoluer de manière à s'adapter rapidement aux circonstances qui nécessiteraient un remaniement de leur composition, à savoir, une avancée majeure de la recherche mettant en avant l'implication d'un agent infectieux devant dès lors être recherché en première intention ou bien des évolutions d'ordre épidémiologique. Les panels proposés pourront donc être qualifiés de panels « dynamiques ». Dans cette optique, la CNAM réfléchit déjà comment adapter son processus de prise en charge afin de pouvoir rapidement prendre en compte toute révision de la composition du ou des panels.

Stratégie de recherche bibliographique

La stratégie de recherche bibliographique a ensuite été présentée aux experts. Afin de répondre à l'ensemble de la saisine de DGOS dans un délai raisonnable, seule la littérature dite synthétique (à savoir les évaluations de technologie de santé en provenance d'agences étrangères, les revues systématiques avec ou sans méta-analyse, les recommandations de bonne pratique professionnelles) ont été au cœur de l'analyse de la littérature.

Pour mener à bien cette évaluation de la littérature synthétique, il a été rappelé la question décisionnelle de laquelle découlent les quatre questions d'évaluation, les PICOT définis pour y répondre ainsi que l'algorithme de la sélection documentaire. Finalement, ce sont 28 publications qui ont été retenues dans ce rapport d'évaluation. Le détail de ces éléments sont consultables dans le chapitre 2. « Méthode d'évaluation » du rapport et notamment dans les sections 2.1. « Périmètre et objectifs d'évaluation » et 2.4. « Recherche et sélection documentaire ».

Résultats de l'analyse de la littérature

En préambule des résultats par indication sélectionnée, il a été présenté aux experts le processus ayant permis de conduire à la sélection des indications associées au terme d'infection neuroméningée. Les indications retenues proviennent d'une part de l'enquête de pratique HAS auprès des CNP et des CNR qui s'est déroulée de juillet à décembre 2023, et de l'analyse de la littérature synthétique qui s'est portée sur une période allant de 2015 jusqu'en avril 2024. Finalement, quatre indications ont été retenues pour décrire les infections neuroméningées : deux indications ont été considérées comme étant majeures à savoir les méningites et les encéphalites. Les deux autres indications ont été considérées en raison de leur incidence comme des indications « mineures » à savoir les abcès cérébraux et les myélites flasques aiguës.

À ce stade, une première question a été posée aux experts à savoir s'ils étaient en accord avec la sélection de ces indications.

L'ensemble des experts a approuvé la sélection de ces indications. Néanmoins, ils ont indiqué que les myélites flasques aiguës demeuraient une indication rare dont la cause infectieuse n'est pas la principale étiologie. De plus, ils ont précisé que le terme de « paralysies » flasques aiguës serait plus approprié à celui de myélites. Cette indication sera donc désignée sous le terme de paralysies flasques aiguës dans la suite de ce compte-rendu.

1) Paralysies flasques aiguës

La sélection documentaire retenue par cette indication comporte une seule publication. Il s'agit d'une revue systématique américaine de 2018 (Kozlowski J., 2023).

Il a été demandé aux experts si d'autres références bibliographiques pertinentes devaient être sélectionnées pour cette indication ?

À cette question, le positionnement des experts a été le suivant :

Oui : n = 1

Non : n = 4

Sans opinion : n = 3

Un expert a répondu « oui » à cette question. Il a été fait part que, pour chacune des indications du présent rapport, le Rémic permettait de compléter la liste des pathogènes. Il a été apporté comme réponse que ce document ne comportant à l'heure actuelle aucun chapitre consacré à sa méthodologie d'élaboration, il n'est pas possible d'en vérifier la qualité et ainsi de l'inclure dans la sélection bibliographique. Les experts ont tenu à préciser néanmoins que ce document était un ouvrage de grande qualité élaboré par les pairs et avait vocation d'être à destination des professionnels.

Les conclusions provisoires sous forme de réponse aux quatre questions d'évaluation ont été ensuite soumises aux experts qui les ont validées à l'unanimité.

Les conclusions provisoires sont les suivantes :

Q1 : Quelles sont les principales indications regroupées sous le terme d'infection neuroméningée, leurs populations cibles et les principaux agents recherchés ?

Pour les paralysies flasques aiguës

Population pédiatrique : infection virale à entérovirus principalement.

Q2 : Parmi ces indications et populations identifiées, les TAAN sont-elles décrites dans la prise en charge standard du patient ? Si oui, sous quelle(s) forme(s) ?

Description de la TAAN simplex entérovirus comme test diagnostique de première ligne en cas de suspicion de paralysie flasque aiguë à effectuer dans le LCS, le sang, sur écouvillon pharyngé et dans les selles.

Q3 : Le cas échéant, quels agents infectieux devraient être recherchés en priorité par les TAAN multiplex dans ces infections ?

Les résultats de la publication analysée montrent qu'il n'y a pas lieu de rechercher en première ligne plusieurs agents pour cette indication et donc d'utiliser une TAAN multiplex. La TAAN simplex entérovirus est recommandée en première intention dans cette population.

Q4 : Quelles sont les performances diagnostiques actuellement décrites des TAAN multiplex et leur impact sur la prise en charge standard du patient ?

Sans objet pour cette indication.

Remarque : bien que la TAAN simplex entérovirus dans le LCS soit déjà inscrite à la Nomenclature, les experts ont été favorables à la proposition d'élargir le libellé aux autres sites de prélèvement où il est nécessaire de rechercher le virus (par TAAN simplex également) en raison de la présence transitoire de celui-ci dans le liquide cérébro-spinal. Les autres sites concernés sont le sang, la zone nasopharyngée et les selles.

Un expert s'est interrogé sur la faisabilité de la recherche des entérovirus par TAAN simplex dans les selles.

NB : une investigation complémentaire menée au décours du groupe d'experts a permis de confirmer que cette PCR peut directement être opérée sur le plateau technique du groupe sans nécessité d'une externalisation au CNR.).

2) Abscès cérébraux

Selon le même plan que pour les paralysies flasques aiguës, la sélection documentaire a été en premier lieu présentée aux experts. Celle-ci a pris en compte cinq publications dont une revue systématique européenne de qualité élevée.

Il a été demandé aux experts si d'autres références bibliographiques pertinentes devaient être sélectionnées pour cette indication ?

À cette question, le positionnement des experts a été le suivant :

Oui : n = 1

Non : n = 4

Sans opinion : n = 3

L'expert ayant répondu oui, faisait référence également au Rémic dont le sujet a été discuté précédemment.

Les conclusions provisoires sous forme de réponse aux quatre questions d'évaluation ont été ensuite soumises aux experts qui les ont validées à l'unanimité.

Les conclusions provisoires sont les suivantes :

Q1 : Quelles sont les principales indications regroupées sous le terme d'infection neuroméningée, leurs populations cibles et les principaux agents recherchés ?

Pour les abcès cérébraux :

- population générale (1) : infection d'origine principalement bactérienne possiblement polybactérienne et dont l'étiologie varie selon la porte d'entrée ;
- population immunodéprimée (2) : à l'exception des bactéries du genre *Nocardia*, l'infection est principalement fongique ou parasitaire.

Q2 : Parmi ces indications et populations identifiées, les TAAN sont-elles décrites dans la prise en charge standard du patient ? Si oui, sous quelle(s) forme(s) ?

(1) : description de la TAAN simplex restreinte aux personnes vulnérables vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis*

(2) : description de la TAAN simplex restreinte aux personnes en situation d'immunodépression pour la recherche de *Toxoplasma gondii*.

Q3 : Le cas échéant, quels agents infectieux devraient être recherchés en priorité par les TAAN multiplex dans ces infections ?

Les résultats des publications analysées montrent que les tests diagnostiques en microbiologie reposent sur la culture bactérienne (ou mycologique le cas échéant) du liquide d'abcès ponctionné avec si nécessaire le séquençage Sanger ou le NGS des amplicons d'ADNr 16S. Il n'y a pas lieu de rechercher en première ligne plusieurs agents pour cette indication par TAAN multiplex et la TAAN simplex est réservée à deux populations bien spécifiques.

Q4 : Quelles sont les performances diagnostiques actuellement décrites des TAAN multiplex et leur impact sur la prise en charge standard du patient ?

Sans objet pour cette indication.

Remarques : un expert a précisé pour la recherche de *Mycobacterium tuberculosis* que c'était davantage le terrain (patient fragile, immunodéprimé, sujet âgé, migrant, VIH+ ...) que « zone d'endémie » pour la tuberculose qui devait être indiqué dans les conclusions du rapport. Cela a été pris en compte.

Un expert s'est interrogé de ne pas voir figurer la cysticercose comme cause parasitaire fréquente d'abcès cérébraux. Il a été apporté comme réponse que cet agent ne figurait pas dans la littérature sélectionnée après vérification. Par ailleurs, la HAS a publié un argumentaire en 2018 sur « l'actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la cysticercose » dans lequel le diagnostic biologique repose avant tout sur une recherche par méthodes immuno-enzymatique des anticorps, sur sérum ou sur liquide cébrospinal³.

3) Méningites et encéphalites

Sélection documentaire

La sélection documentaire a été en premier lieu présentée aux experts. Celle-ci retient pour les méningites dix publications et cinq pour les encéphalites (présentées en pages 17 à 19 du rapport d'évaluation).

A la question si d'autres références bibliographiques pertinentes devaient être sélectionnées pour ces indications, les experts ont apporté les réponses suivantes :

Oui : n = 3

Non : n = 2

Sans opinion : n = 3

Hormis la remarque récurrente sur le REMIC, un expert a fait part d'une publication rapportant des cas faux-positifs à *Haemophilus influenzae* avec la TAAN filmarray : Zanello MC, Cherkaoui A, Hinic V, et al. *Unexpectedly High False-Positive Rates for Haemophilus influenzae Using a Meningoencephalitis Syndromic PCR Panel in Two Tertiary Centers. Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:639658. Published 2021 Mar 8. doi:10.3389/fcimb.2021.639658.

Un autre expert a mentionné la parution prochaine de recommandations européennes pour la prise en charge des encéphalites infectieuses où il sera écrit au sujet des TAAN multiplex « Nous recommandons de ne pas remplacer les tests PCR du LCR spécifiques à un agent pathogène par des panels PCR multiplex du LCR pour le diagnostic des patients adultes présentant une suspicion d'encéphalite infectieuse (recommandation conditionnelle, faible certitude dans les preuves) ».

Populations cibles et principaux agents à rechercher

Il a ensuite été présenté aux experts la synthèse des populations cibles des méningites et encéphalites et les principaux agents responsables. Cette synthèse a été exposée selon le tableau suivant :

PATHOLOGIE	POPULATION(S) CIBLE(S)		
	Nouveau-nés (< 2 mois)	Enfants (2 mois -17 ans) & Adultes immunocompétents (18 ans – 65 ans)	Immunodéprimés
MÉNINGITES À LCS TROUBLE (PURULENT OU PANACHÉ)	<i>L.monocytogenes</i> <i>S.agalactiae</i> Entérobactéries	<i>N. meningitidis</i> <i>S.pneumoniae</i>	Immunocompétents & <i>L.monocytogenes</i> <i>H.influenzae</i>
MÉNINGITES ET MÉNINGO-ENCÉPHALITES À LCS CLAIR	Enfants (0 -17 ans)	Adultes immunocompétents (18 ans – 65 ans)	Immunodéprimés
	Entérovirus* Herpès simplex 1* Herpès simplex 2* EBV* Virus de la rougeole Adenovirus <i>M.pneumoniae</i>	Entérovirus* Herpès simplex 1* Herpès simplex 2* Varicelle-Zona* VIH**	Adultes immunocompétents & EBV CMV* HHV-6 VIH** <i>C.neoformans</i>

*TAAN simplex dans le LCS actuellement inscrite à la nomenclature

** : Recherche par méthode ELISA de 4^e génération

³ Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la cysticercose. HAS,2018 ([lien](#)).

Les experts ont fait à ce sujet les remarques suivantes :

Entité clinique « méningites à LCS trouble (purulent ou panaché) »

Accord sur les populations cibles et principaux agents responsables mais un expert a suggéré de mettre, lorsque cela est possible, les agents par ordre de fréquence. Par exemple, pour les nouveau-nés, cela donnerait : *Streptococcus agalactiae*, puis *Escherichia coli* et *Listeria monocytogenes*. Autre remarque au sujet de la colonne correspondant aux personnes immunodéprimées où il a été recommandé de détailler l'ensemble des agents au lieu de marquer « immunocompétent & ... ».

Entité clinique « méningites et méningo-encéphalites à LCS clair »

Certains experts ont fait remarquer que les adénovirus et *Mycoplasma pneumoniae* chez les enfants ne faisaient pas partie des agents de première intention à rechercher et qu'il manquait *Mycobacterium tuberculosis* pour les immunodéprimés. Selon un expert, cet agent devrait aussi faire partie des agents à rechercher chez les immunocompétents en première ligne.

Un expert a également proposé d'exclure la recherche de *C. neoformans* par TAAN simplex dont les performances ne sont pas optimales et dont le diagnostic avec les méthodes actuelles est parfaitement aisé, à savoir sur le LCS, examen direct par coloration à l'encre de Chine, mise en culture et recherche antigénique⁴.

Les experts ont d'autre part proposé d'inclure les arbovirus responsables de méningo-encéphalite (encéphalite à tiques, dengue, West Nile) dans la catégorie des agents de première ligne à rechercher, en raison de leur incidence en constante augmentation et des mesures de santé publique qui doivent être entreprises suite à leur diagnostic. En effet, pour ces trois pathologies, la mise en évidence de cas cliniques chez des humains est le principal élément pris en compte par les autorités sanitaires pour déclencher des mesures de prévention (lutte antivectorielle, information des professionnels de santé, précautions pour les dons de sang et d'organes ...).

Concernant la population pédiatrique, il a été fait plusieurs remarques par un expert :

- chez le nouveau-né et le petit nourrisson, il y a d'authentiques infections neuroméningées virales (entérovirus, parechovirus) ou bactériennes alors que la cytologie du LCS est normale. De même, si la plupart des experts s'accordent à dire que les techniques multiplexes actuelles doivent être réservées aux patients présentant des anomalies LCS, cela ne doit pas être pris en considération pour cette population très spécifique qui possède des caractéristiques cytologiques qui lui sont propres ;
- le parechovirus chez l'enfant de moins de 3 mois doit être un pathogène à rechercher. Même si sa prévalence est mal connue compte tenu du très faible nombre de trousseaux permettant la recherche de leur génome, il occasionne fréquemment des méningites, parfois sévères avec des tableaux de sepsis, voire de choc dans cette population. Tout comme les entérovirus, l'infection au parechovirus ne possède pas de traitement antiviral spécifique mais sa détection permettrait un arrêt précoce de l'aciclovir administré en urgence, qui de plus peut présenter une toxicité non négligeable (en particulier de type nécrose sous cutanée) ;
- *E. coli* doit aussi être un agent de première ligne. L'expert rapporte que dans 10 % des cas (référence donnée : Basmaci *et al.* Clin Infect Dis 2015 ;61), cet agent serait susceptible de donner une méningite sans occasionner pour autant une cytologie anormale dans cette population de nouveau-nés. Par ailleurs, dans 20 % des cas, ce n'est pas le type k1 qui est mis en évidence. Il serait donc intéressant de rechercher à la fois le type k1 et les souches non k1, pour ne pas passer à côté de ces 20 % en première ligne.

Par ailleurs, les experts qui avaient proposé dans les questionnaires d'autres agents que ceux mentionnés ci-dessus, n'ont pas réitéré leur demande en réunion, lorsqu'il a été rappelé en préambule que l'objectif de cette évaluation vise à proposer uniquement les agents de 1^{ère} ligne à rechercher par TAAN. En effet, ils ont alors estimé que ces agents ayant une incidence plus faible ne pouvaient dès lors appartenir à cette catégorie.

Performances diagnostiques et impact des TAAN multiplex sur la prise en charge

Performances diagnostiques

Les conclusions de la littérature synthétique ont été présentées aux experts. Celles-ci s'articulent notamment autour de deux méta-analyses de grande qualité et complémentaires : Trujillo-Gómez J *et al.*, pour les performances diagnostiques et Kyle D. Hueth *et al.*, pour l'impact sur la durée de séjour hospitalier et la durée des traitements.

Les experts étaient en accord avec les conclusions présentées à savoir :

⁴ A ces tests recherchant la présence de *C. Neoformans* dans le LCS, l'expert en parasitologie/mycologie a souhaité rappeler les tests complémentaires à effectuer dans la stratégie diagnostique : test antigénique à réaliser sur le sérum, réalisation d'une hémoculture à garder 14 jours et encre de Chine & mis en culture sur milieu fongique à réaliser sur prélèvement urinaire.

- pour l'ensemble des bactéries du panel :
 - une sensibilité sous-optimale (à l'exception de *S.pneumoniae*), qui est encore plus faible chez les enfants ;
 - une spécificité optimale pour toutes les bactéries du panel ;
 - des valeurs de sensibilité et de spécificité très élevées chez les patients présentant des anomalies du LCS ;
- pour les virus :
 - une très bonne sensibilité pour HSV-2, VZV et EV mais sous-optimale pour HSV-1 ;
 - une spécificité optimale pour ces quatre virus ;
 - de nombreux positifs à HHV-6 sans retentissement sur le plan clinique.

Certains experts ont précisé au sujet de ces performances que l'intégration chromosomique de HHV6 dans les lymphocytes explique les cas de positivité chez l'immunocompétent alors que le patient est non malade. De la même manière, un test détectant EBV peut ressortir positif en parallèle d'une réactivation virale concomitante d'une autre infection. La sensibilité sous-optimale pour HSV-1 pourrait être due à sa cinétique d'apparition plus tardive dans le LCS. Un expert a précisé avoir eu des cas de faux-positifs d'autres agents non mentionnés dans le rapport à savoir *H. influenzae* et *L. monocytogenes*.

Enfin, un expert a également fait part que pour la mycologie et la recherche de *Cryptococcus neoformans*, les tests multiplex actuels, proposant la recherche de ce champignon, ne sont pas performants.

D'autre part, certains experts ont fait remarquer que la composition des panels des TAAN multiplex actuellement commercialisés n'est pas suffisamment pertinente et devrait être repensée.

Impact sur la prise en charge du patient

Concernant l'impact de la TAAN multiplex sur la prise en charge du patient, il a été exposé aux experts le résumé suivant issu de la littérature synthétique :

- une diminution statistiquement significative de la durée de séjour hospitalier observée pour la population adulte (moyenne : -1,33 j ; IC95 % : [-2,40 j ; -0,26 j]) (quatre études) ;
- une diminution statistiquement significative de la durée de traitement aussi bien pour l'aciclovir que pour l'antibiothérapie, observée au sein de la population pédiatrique (trois études) : aciclovir (moyenne : -1,73j ; IC95 % : [-2,59 j ; -0,86 j]) et antibiothérapie (moyenne : -1,85 j ; IC95 % : [-2,50 j ; -1,21 j]).

Néanmoins, les études postérieures à cette méta-analyse ne présentent pas des résultats en parfaite concordance avec cette dernière et il serait donc nécessaire de produire une nouvelle méta-analyse afin de voir si les conclusions restent les mêmes.

L'impact de la TAAN multiplex sur la prise en charge des patients, c'est-à-dire en termes de durée de séjour hospitalier ou de durée des traitements anti-infectieux, n'a pas été spécialement commenté par les experts sinon que certains ont reconnu l'utilité que représente la TAAN multiplex dans les situations d'urgence où ce test permet un rendu des résultats bien plus rapide que les TAAN simplex.

Positionnement des experts sur la place des TAAN multiplex actuellement commercialisées

Vis-à-vis des TAAN multiplex actuellement commercialisées, les experts ont accepté à l'unanimité les conclusions provisoires suivantes :

- Les TAAN multiplex ne sont pas explicitement recommandées d'après l'analyse de la littérature synthétique. Qui plus est, les performances actuelles décrites dans la méta-analyse de Trujillo-Gomez *et al.* ne sont pas satisfaisantes pour l'ensemble des agents contenus dans la trousse. Il est notamment décrit d'une part les nombreux cas de positifs à HHV-6 sans qu'il y ait d'atteinte sur le plan clinique (en raison de son intégration chromosomique dans les lymphocytes), et d'autre part une sensibilité sous-optimale (entre 65 et 75 %) pour les bactéries du panel (à l'exception de *S.pneumoniae*) faisant redouter la possibilité de faux-négatifs.
- Une utilisation en première ligne des TAAN multiplex dans les infections neuroméningées est ainsi à ce jour non recommandée (littérature & experts). Il est de plus important de rappeler que le recours à ce type de test n'a pas vocation à se substituer intégralement aux autres tests de microbiologie conventionnellement utilisés (culture, antibiogramme, TAAN simplex le cas échéant, etc.)
- Compte tenu des performances actuellement décrites, une utilisation en seconde intention des TAAN multiplex est à privilégier en cas d'échec diagnostique.

Concernant cette partie, l'expert en parasitologie/mycologie a souhaité rajouter *a posteriori* de la tenue de ce groupe de travail, les faux-négatifs et faux-positifs également obtenus par les TAAN multiplex détectant *Cryptococcus sp.* et pour lequel

il convient de privilégier la recherche d'antigènes (sérum et LCS principalement), l'examen direct par encre de chine et la culture mycologique du LCS.

Positionnement des experts sur les performances attendues et la composition des TAAN multiplex

Il a été demandé aux experts de faire part de la ou des TAAN multiplex « idéales » pour une utilisation en première ligne dans les méningites et encéphalites.

Vis-à-vis des performances diagnostiques :

Les experts se sont mis d'accord sur un seuil de 95 % aussi bien pour la sensibilité que pour la spécificité par rapport à une technique génomique simple. Ces seuils devront être garantis par le fabricant pour chacun des agents détectés par la trousse. En effet, comme il a été exposé, les performances actuelles sont inégales selon les agents, et potentiellement sous-optimales, conduisant à en faire actuellement des outils de seconde ligne. De plus, il a été souligné par certains experts qu'au-delà de la sensibilité et de la spécificité, il fallait également prendre en compte les valeurs prédictives dont la négative qui se doit d'être excellente. En effet, dans un contexte de pathologies aussi graves que celles-ci, le résultat négatif d'un test diagnostique qui élimine alors la présence de la maladie ou d'un agent doit dans ce cas être assuré d'un maximum de fiabilité.

Le paragraphe suivant a été ainsi proposé :

- Les TAAN multiplex doivent être en mesure de garantir des performances diagnostiques adéquates de sorte que chaque agent présent dans la trousse ait une sensibilité de détection > 95 % et une spécificité de détection > 95 % par rapport à une technique simple équivalente. Dans ces conditions, le recours aux TAAN multiplex en 1^{ère} intention pourrait se justifier dans les situations d'urgence en raison du rendu rapide des résultats (en une heure).

Les experts ont adopté cette formulation à l'unanimité et il a été fait remarquer qu'au-delà de la sensibilité et de la spécificité, il était tout aussi important de garantir une bonne valeur prédictive négative vue la gravité de la pathologie et qu'il serait judicieux (remarque faite en audition individuelle) de remplacer « en une heure » qui est trop contraignant par « dans un délai compatible avec une prise en charge médicale optimale du patient ».

Tenant compte des échanges avec le groupe d'experts et des auditions individuelles, il est proposé aux experts le paragraphe avec les modifications suivantes (en gras) :

- Les TAAN multiplex doivent être en mesure de garantir des performances diagnostiques adéquates de sorte que chaque agent présent dans la trousse ait une sensibilité > 95 %, une spécificité > 95 % **et une valeur prédictive négative optimale**. Dans ces conditions, le recours aux TAAN multiplex en 1^{ère} intention pourrait se justifier dans les situations d'urgence en raison du rendu rapide des résultats **dans un délai compatible avec une prise en charge médicale optimale du patient**.

Vis-à-vis des situations médicalement pertinentes :

Les experts ont fait part que l'utilisation des TAAN multiplex dans les méningites à LCS trouble n'est pas justifiée en raison du fait que l'étiologie étant très souvent bactérienne, et qu'il est administré en première ligne un traitement probabiliste couvrant les principales étiologies, et qui sera ensuite réévalué dans les 48h en fonction des résultats de la microbiologie.

Il a donc ainsi été proposé à ce sujet le paragraphe suivant en guise de conclusion provisoire (adopté à l'unanimité) :

- Les experts ne recommandent pas l'utilisation en première intention d'une TAAN multiplex en cas de suspicion de méningite à LCS trouble (purulent ou panaché) en raison de l'instauration d'emblée d'un traitement antibiotique probabiliste couvrant les principales étiologies (selon les recommandations françaises en vigueur).

Par ailleurs, l'expert pédiatre a fait part de l'importance de rechercher le méningocoque en première ligne par TAAN multiplex chez les enfants (bien que cette infection donne préférentiellement des méningites à liquide trouble, elle peut aussi être responsable de méningites à liquide clair notamment en début de la maladie ou lorsque qu'une antibiothérapie a été administrée en amont de la ponction lombaire).

Un expert se pose néanmoins la question de savoir si cette recherche du méningocoque chez l'enfant doit se faire au même titre que la PCR entérovirus, et si oui, envisager dans ce cas la possibilité d'une PCR duplex.

Un autre expert est en désaccord sur ce point et estime que pour le méningocoque, une TAAN simple est plus adaptée sans oublier les autres modalités diagnostiques d'une infection invasive à méningocoque : PCR sang, PCR sur biopsie lésion purpurine le cas échéant.

L'expert pédiatre a aussi précisé qu'à l'inverse, l'inclusion dans une multiplex du pneumocoque n'était pas utile en raison des très bonnes performances de la recherche antigénique conventionnellement utilisée pour le diagnostic de cet agent.

Par la suite, il a été demandé aux experts de réfléchir à la composition du ou des panels pouvant justifier l'utilisation d'une TAAN multiplex. Il a été convenu à l'unanimité que les agents devant être présents dans ces panels doivent répondre à au moins un des critères suivants :

- l'identification de cet agent nécessite la mise en place d'une thérapeutique en urgence ;
- l'identification de cet agent permet au contraire d'arrêter la mise en place d'une thérapeutique probabiliste administrée en urgence en raison qu'il entraîne une évolution spontanément favorable de la maladie ou une prise en charge dédiée ;
- l'identification de cet agent nécessite la mise en place de mesures de santé publique.

Les paragraphes suivants avaient été proposés en guise de conclusion provisoire aux experts du groupe de travail et au premier expert auditionné le 09/07 et avaient été adoptés à l'unanimité :

Les experts recommandent les panels suivants au sujet des agents à rechercher en priorité par TAAN multiplex dans le LCS (répondant aux exigences de sensibilité et spécificité précitées). Le choix de ces agents est justifié par le fait qu'ils nécessitent soit la mise en place d'une thérapeutique en urgence ou au contraire de l'arrêter rapidement si non nécessaire, ou encore parce qu'ils sont conditionnés à des mesures de santé publique :

- **panel « suspicion de méningite et/ou d'encéphalite à liquide clair »** : HSV-1, HSV- 2, VZV, entérovirus, encéphalite à tiques, dengue, West Nile ;
- **panel immunodéprimé** : *Aspergillus*, HHV-6, CMV, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma*, *Nocardia sp*, EBV.

Par ailleurs, l'audition de l'expert pédiatre le 16/07 a justifié les remaniements suivants avec entre autres la création d'un panel dédié à la population des patients de moins 2 mois jusqu'alors non prise en compte spécifiquement dans la version précédente du rapport :

- **Panel patients de moins de 2 mois** : *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* (K1 et non K1), *Listeria monocytogenes*, HSV-1, parechovirus et entérovirus.
- **Panel patients de 2 mois et plus** : HSV-1, HSV-2, VZV, entérovirus, encéphalite à tiques, dengue, West Nile et *Neisseria meningitidis*.
- **Panel patients immunodéprimés** : *Aspergillus*, HHV-6, CMV, *C. neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Nocardia sp*, EBV.

Remarques importantes : pour le panel « patients de 2 mois et plus », la faisabilité d'une recherche des arbovirus par une TAAN multiplex devra d'abord être confirmée par le CNR des arbovirus. Pour le panel des « patients immunodéprimés », il devra également être vérifié la faisabilité de rechercher la bactérie *Nocardia* par une TAAN multiplex. Les experts ont enfin souligné l'importance de préciser en parallèle d'effectuer une recherche de primo-infection à VIH.

Points pertinents non abordés dans le rapport d'évaluation :

- Un expert a suggéré de traiter également des méningites nosocomiales.
- Il a été suggéré qu'il serait intéressant de développer la question de l'inutilité de certaines recherches d'étiologies par les multiplex dans certains contextes. Par exemple : *E.coli* chez l'adulte, ou HHV6 chez l'immunocompétent qui sont médicalement non justifiés.
- Un expert a fait part qu'il serait utile de rajouter un paragraphe visant à expliquer par rapport aux agents décrits par la littérature, ceux finalement retenus dans le tableau synthétique répondant à la question 3 d'évaluation. En effet, dans ce tableau, ne sont retenus que les agents pour lesquels il y a eu un consensus d'au moins 80 % parmi les publications sélectionnées (ou plus de 50 % dans les cas où le nombre de publications se restreignait à 3 ou 4).

Annexe 15. Réponses des parties prenantes sollicitées

Partie prenante	Avis sur les conclusions provisoires
Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques	Aucune réponse à ce jour
Centre national de référence de la toxoplasmose	Aucune réponse à ce jour
Centre national de référence des arbovirus	Aucune réponse à ce jour
Centre national de référence des herpesvirus	Aucune réponse à ce jour
Centre national de référence des méningocoques et <i>Haemophilus influenzae</i>	Aucune réponse à ce jour
Collège des enseignants de médecine intensive et réanimation	Aucune réponse à ce jour
Conseil national professionnel de gériatrie	Aucune réponse à ce jour
Conseil national professionnel de médecine intensive - réanimation	Aucune réponse à ce jour
France Assos Santé	Aucune réponse à ce jour
Collectif « Ensemble contre les méningites »	Aucune réponse à ce jour
Collège de la médecine générale	Excusé/Indisponibilité signalée
<u>Précisions supplémentaires / commentaires</u> Bonjour, Le Collège vous remercie pour votre sollicitation. Au vu du nombre de consultations extérieures portées auprès du Collège, il a été nécessaire de hiérarchiser les demandes. Le Collège ne transmettra pas d'avis sur l'« Identification par TAAN d'agent infectieux, de manière simultanée ou isolée, dans la prise en charge médicale des infections neuroméningées ». Nous vous remercions de votre compréhension. Bien à vous, Le Collège de la médecine générale	

Centre national de référence des entérovirus et parechovirus	Accord sous réserve de modifications
<u>Précisions supplémentaires / commentaires</u> En tant que CNR des entérovirus et parechovirus, nous avons ciblé notre analyse sur la conclusion provisoire portant spécifiquement sur le diagnostic des infections neuroméningées à entérovirus ou parechovirus par TAAN simplex ou multiplex. Concernant les agents de première intention pouvant être recherchés par TAAN (simplex ou multiplex) dans les suspicions de méningites et encéphalites à liquide clair : - Les parechovirus devraient être intégrés au panel de première intention chez les enfants jusqu'à 6 mois. Cette étiologie est encore sous-estimée (Sasidharan et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2024 ; https://doi.org/10.1128/jcm.01139-23) - Chez les enfants de moins de 2 ans, les génomes des entérovirus et des parechovirus doivent également être recherchés par TAAN simplex dans le sang (Lafolie J et al., <i>Lancet Inf. Dis</i> 2018 ; https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30479-1). - La prise en charge par l'Assurance maladie du TAAN simplex entérovirus devrait être élargie aux autres prélèvements (sang chez les nourrissons, prélèvement pharyngé et selles dans les cas les plus sévères), en plus du liquide cérébro-spinal. Concernant la place des TAAN multiplex dans les méningites et encéphalites : - L'intégration des entérovirus (quel que soit l'âge et la situation) et parechovirus (enfants < 6 mois) dans le panel multiplex de première intention est justifiée pour arrêter la mise en place d'une thérapeutique probabiliste administrée en urgence et éviter la réalisation d'examen complémentaires inutiles. Concernant les TAAN multiplex déjà commercialisés qui ne répondraient pas à la composition des panels recommandés : - A notre connaissance, aucun des TAAN multiplex commercialisés ne présente une composition correspondant aux panels recommandés sur la base d'indications cliniques et de typologies de patients bien ciblées. - La réalisation de TAAN multiplex limitées à 2-3 agents est déjà commercialisés (exemple : entérovirus-parechovirus ou HSV1-HSV2-VZV) pourraient être 1) recommandées en première ligne à condition qu'elles soient réalisées dans les 48h après la réalisation de la ponction lombaire (délai compatible avec une prise en charge médicale optimale du patient) et 2) être pris en charge par l'Assurance maladie. - <i>Remarque 1 : Les TAAN commerciaux multiplex « larges », malgré leurs imperfections (analytiques, ou sur le plan de la pertinence clinique des agents infectieux recherchés) sont très utilisés aujourd'hui dans les laboratoires, du fait du gain de temps technique qu'ils offrent et de leur rapidité de rendu de résultat. Leur utilisation en 1ère intention permet notamment d'améliorer le diagnostic des infections neuroméningées à parechovirus chez le jeune nourrisson (< 6 mois) grâce à une mise en oeuvre rapide, avec un impact sur la prise en charge médicale. La réalisation d'un TAAN simplex, et plus encore l'addition de plusieurs, TAAN simplex, ne sont pas réalisés/réalisables dans la majorité des laboratoires (notamment en CHG).</i> - <i>Remarque 2 : Concernant la recommandation de l'utilisation du test GeneXpert par la SPLIF, mentionné page 29, il peut être utile de préciser que ce test n'est plus commercialisé et qu'il n'existe plus à l'heure actuelle de TAAN simplex entérovirus permettant un délai de rendu de résultat dans les 2 heures.</i> Concernant la place des TAAN dans les paralysies flasques aiguës : - Outre les performances diagnostiques requises, et même si le génome des entérovirus est très rarement détecté dans le LCS dans ces formes cliniques, le TAAN simplex utilisé, et ce quelle que soit la nature du prélèvement collecté, doit démontrer une bonne sensibilité pour la détection spécifique de l'EV-D68 et EV-A71 qui sont les types d'entérovirus les plus fréquemment détectés dans ces atteintes.	
Centre national de référence des staphylocoques	Accord
<u>Précisions supplémentaires / commentaires</u> Pas de commentaire	

Centre national de référence des Listeria	Accord
<u>Précisions supplémentaires / commentaires</u> Il faut insister sur l'impérieuse nécessité de ne pas remplacer examen direct et culture par TAAN (cf commentaires dans le texte) <u>Commentaires dans le texte :</u> P16 : <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> : C'est une levure à transférer dans « fongiques ». P23 : <i>Il manque une classe "après 65 ans"</i>. La dernière classe du tableau 9 devrait être : Enfants et adultes immunocompétents. P28 : <i>"amoxicilline (ou cotrimoxazole en cas d'allergie) et gentamicine "</i> <i>Ne jamais faire uniquement TAAN ou PCR :</i> - <i>toujours examen direct et mise en culture (plus sensible, permet antibiogramme et identification de l'origine éventuelle)</i> - <i>le seul intérêt est de gagner du temps et de faire le diagnostic en cas d'antibiothérapie préalable qui négativerait la culture.</i> P29 : <i>aucune valeur (au sujet de : « néanmoins la valeur de la PCR Listeria après la culture n'est pas claire à l'heure actuelle »)</i> P31 : <i>et métagénomique (au sujet de « le séquençage de nouvelle génération (NGS) avec notamment l'identification de l'ADNr 16S, plus adapté au profil souvent polymicrobien des abcès cérébraux »).</i> P35 : <i>Ajouter colonne "plus de 65 ans" ? (au sujet du tableau 13).</i> P37 : <i>Pas d'intérêt pour Listeria sauf pour gagner du temps et si la culture est négative du fait d'une antibiothérapie préalable (au sujet de « Leur validité diagnostique risque d'être sous-optimale »)</i> P46 : <i>ajouter Listeria (au sujet du panel « patients immunodéprimés).</i> <i>"en raison que" ne semble pas une tournure optimale.</i> <i>Inexact pour Listeria monocytogenes ; L'antibiothérapie probabiliste de première intention étant la C3G, inactive sur Lm</i> P50 : <i>"optimale" est une notion subjective...</i> <i>Point 5. Ne permet pas la surveillance des microorganismes par impossibilité de séquençage génomique des souches : elles doivent donc être systématiquement associées à une mise en culture.</i>	
Centre national de référence des pneumocoques	Accord
<u>Précisions supplémentaires / commentaires</u> Réserve sur la mention relative aux performances diagnostiques exigées (p. 45) 1- Comment se justifie le seuil de 95% pour spécificité et sensibilité ? Il n'est pas argumenté dans le rapport. Un test est considéré comme ayant une excellente capacité discriminante si l'AUC ROC est > 0.9, acceptable entre 0.7 et 0.9. D'autres tests diagnostiques et méthodes conventionnelles sont couramment admis avec des performances plus basses. 2- <i>« Dans le cas où le seuil technique atteignable pour une valence spécifique est inférieur à ce niveau, les performances minimales requises doivent au moins correspondre à celles des tests simplex équivalents disponibles sur le marché pour la détection de ladite valence »</i> sous-entend de disposer de valeurs de référence pour les tests simplex des cibles d'intérêt concernées. Dans ce cas, 1) ces valeurs doivent être précisées dans ce rapport, 2) un seuil minimal acceptable doit être fixé. Enfin, que faire lorsque les performances des TAAN simplex sont supérieures à celles des multiplexes (ce qui arrive pour des raisons intrinsèques à la technique multiplexe) ? 3- Les infections neuro-méningées sont des infections graves mais peu fréquentes. Certes la VPN doit être excellente et comme elle dépend directement de la sensibilité, elle augmente avec elle. Et elle sera d'autant plus élevée que la prévalence de la maladie sera faible. Mais c'est surtout la VPP qui doit être excellente, car un TAAN positif va entraîner une adaptation de prise en charge et/ou la mise en place de mesures de santé publiques. La VPP dépend directement de la spécificité et augmente avec elle. Et elle sera d'autant plus élevée que la prévalence de la maladie sera forte, autrement dit que le TAAN sera réalisé dans le bon contexte clinique. Composition des panels proposés p. 46 : <i>« - l'ajout dans une multiplex du pneumocoque n'a pas semblé utile notamment en raison des très bonnes performances de la recherche antigénique conventionnellement utilisée pour le diagnostic de cette bactérie. »</i> Si pour une utilisation en 1ère ligne je partage cet avis, en deuxième intention (cultures négatives, méningite décapitée), sauf à disposer d'un TAAN simplex ou d'un autre panel multiplex plus étendu, ce qui très peu probable, il est indispensable de pouvoir disposer d'un panel multiplex comportant la cible pneumocoque pour les patients âgés de 2 mois et plus	

Centre national de référence des streptocoques	Accord
<u>Précisions supplémentaires / commentaires</u> Le document élaboré incluant l'argumentaire et les conclusions est d'une clarté. Certains points ont toutefois soulevé notre attention : - Concernant la prise en charge standard du patient atteint de méningite communautaire, la réalisation de TAAN à la recherche de <i>N. meningitidis</i>, <i>S. pneumoniae</i> et <i>L. monocytogenes</i> sur prélèvements sanguins n'est pas validée et non réalisée en routine. Elle peut contribuer diagnostic de méningococcémie. - Concernant le paragraphe « abcès cérébraux » et les agents à rechercher, les streptocoques du groupe <i>milleri</i> doivent désormais être désignés streptocoques du groupe <i>anginosus</i>. - Le panel présenté dans la conclusion pour les enfants de moins de 2 mois (qui inclut virus et bactéries quel que soit l'aspect du LCS) semble en contradiction avec le tableau qui présente les agents pathogènes dans cette situation en distinguant les aspects (trouble ou clair) du LCS ce qui nécessiterait sans doute un argumentaire pour le justifier. - Le schéma récapitulatif (figure 6⁵) de la place des TAAN simplex et multiplex et les agents à rechercher en 1ère intention présente la recherche de <i>N. meningitidis</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>L.monocytogenes</i> et <i>H. influenzae</i> uniquement par TAAN simplex. Ces agents peuvent être recherchés à la fois par des TAAN simplex et des TAAN multiplex « ciblées ».	
Centre national de référence du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	Accord
<u>Précisions supplémentaires / commentaires</u> Pourquoi ne pas mettre PCR HSV-2 et VZV dans le panel des bébés < 2 mois ?	
Centre national de référence des streptocoques	Accord
<u>Précisions supplémentaires / commentaires</u> -	
Collège français de médecine d'urgence - Conseil national professionnel de médecine d'urgence	Accord
<u>Précisions supplémentaires / commentaires</u> Pas de commentaire	
Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière Société française de microbiologie	Désaccord Méningites et encéphalites
	Accord Abcès cérébraux et paralysies flasques aigües
<u>Précisions supplémentaires / commentaires</u> Conclusion du rapport : - pas de recommandation pour l'utilisation en 1re des TAAN multiplexes dans la prise en charge standard des patients atteints de méningite aiguë communautaire ou d'encéphalite infectieuse. Seuls certains test uniplexes sont recommandés en 1re intention dans certaines circonstances : HSV, VZV, entérovirus, <i>N. meningitidis</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>L. monocytogenes</i>, <i>M. tuberculosis</i>. L'utilisation en 2e intention de ces TAAN est à privilégier en cas d'échec diagnostique. - pas de recommandation pour l'utilisation en 1re des TAAN multiplexes dans la prise en charge standard des patients atteints d'abcès cérébraux où des techniques classiques doivent être utilisées et complétées par des tests de biologie moléculaire simplex ciblé.	

⁵ Figure 5 dans la version finale du rapport.

- pas de recommandation pour l'utilisation en 1re des TAAN multiplexes dans la prise en charge standard des patients atteints de paralysies flasques pour lesquelles le nombre d'agents infectieux associés est limité à quelques virus notamment.

Si les deux dernières catégories ne semblent pas poser de problème aux relecteurs, ce n'est pas le cas de la conclusion concernant l'indication d'utilisation en 1re des TAAN multiplexes dans la prise en charge standard des patients atteints de méningite aiguë communautaire ou d'encéphalite infectieuse.

Remarques sur la forme :

Afin d'éviter toute confusion avec le virus herpes simplex, il serait préférable d'utiliser le terme de tests uniplexes (en opposition aux tests multiplexes) à la place du terme « test simple » (en anglais, les termes « uniplex » ou « singleplex » sont utilisés). Virus herpes simplex et non virus herpès simplex (il est bien écrit paréchovirus et non paréchéovirus !)

Remarques sur le fond :

Comme mentionné dans le rapport, les TAAN multiplexes actuellement disponibles présentent un certain nombre d'avantages :

- ils permettent de détecter la plupart des pathogènes de 1re intention pouvant être recherchés dans les méningites et encéphalites mentionnées dans le tableau 18
- ils permettent de raccourcir le délai de rendu du résultat (moins de 2 heures versus plusieurs heures à quelques jours) avec pour conséquences une diminution significative de la durée du séjour hospitalier (population adulte) et de la durée du traitement par aciclovir et antibiotiques (population pédiatrique)

De très nombreux centres utilisent en 1re intention les TAAN multiplexes pour le diagnostic des infections neuroméningées de type méningites/méningo-encéphalites et maintenant plusieurs années dans un grand nombre de centres hospitaliers CH et CHU, permettant notamment pour des centres n'ayant de laboratoires spécialisés d'avoir un résultat rapide ou tout simplement de faire des recherches simplexe/classiques pour des formes cliniques sévères qui mettent en jeu le pronostic vital des patients. Ces tests sont positionnés dans l'idée de rendre un résultat urgent soit dans une structure de laboratoire délocalisée soit au sein du laboratoire central. Comme le montrent certaines publications citées dans le document, des études ont clairement mis en avant l'amélioration du raccourcissement de l'obtention du diagnostic infectieux, de la diminution de la durée d'hospitalisation et l'optimisation rapide après résultats de l'antibiothérapie (soit en permettant l'épargne antibiotique, soit en précisant le traitement à utiliser selon le germe identifié).

Effectivement ces tests comme ils le sont développés actuellement n'ont pas une sensibilité et spécificité parfaite sur l'ensemble des pathogènes qu'ils ciblent. Il est indispensable de bien connaître les limites des TAAN multiplexes :

- la possibilité de détecter uniquement les pathogènes inclus dans le panel
- le défaut de sensibilité sur certaines cibles (HSV-1), existence de faux positifs (*C. neoformans/gattii*). En sachant que des études de nouveau calcul de sensibilité ont été fait pour certains paramètres et certains TAAN de ce type sans avoir été publiées dans la littérature et des journaux scientifiques à comité de lecture mais seulement présentés en congrès national ou international démontrant une sensibilité plus importante pour certains paramètres type HSV-2.
- savoir interpréter les HHV-6 et CMV positifs (pas toujours en lien avec l'atteinte neurologique du patient du fait de la contamination sanguine du LCS)
- la nécessité de continuer d'utiliser les techniques conventionnelles en parallèle : aspect macroscopique et microscopique du LCS, coloration de Gram du LCS, antibiogramme ...) et de renouveler les contrôles sur LCS puisque selon l'agent pathogène la physiopathologie peut être un facteur de mauvaise sensibilité clinique ! Ex : un prélèvement précoce de LCS négatif pour HSV-1 qui serait recontrôlé positif à plus de 4 jours post-début des signes cliniques. Le TAAN multiplex tout comme une recherche simplexe pourrait être prise en défaut et ce n'est pas un problème analytique mais tout simplement une raison physiopathologique.
- la nécessité du dialogue biologiste – clinicien selon le contexte clinique pour évoquer les autres agents hors panels à recherche (ex : âge, métier, voyage, contact animaux, retour de zone d'endémie d'arboviroses ...)

En pratique, il est malgré tout nécessaire de bien avoir en tête qu'il est potentiellement peu probable qu'il existe, même dans le futur, des TAAN multiplex avec une sensibilité >95% et une spécificité pour tous les agents pathogènes ! De plus, il est inimaginable d'avoir des panels qui puissent être adaptés à chaque catégories d'âge ou d'aspect/cellularité du LCS comme cela peut être évoqué dans le document. Dans un processus analytique au sein des laboratoires, il est également

inimaginable d'envisager de faire co-exister plusieurs flux/réactifs pour prendre en charge le même type de prélèvement LCS.

Ces TAAN multiplexes dans le contexte des méningites ou méningo-encéphalites devraient a minima plutôt être recommandés en première intention dans certaines situations et pour certains patients/structures : garde de nuit, patient hospitalisé en service de réanimation, centre ne disposant pas de laboratoire spécialisé sur site ... Un positionnement en première intention si disponible sur site ne serait que bénéfique pour la prise en charge des patients dans ces formes cliniques à haut risque de mortalité (rappel : 80% des méningites bactériennes non traitées correctement sont fatales, l'encéphalite herpétique est responsable de plus de 70% de létalité sans traitement mais aussi des lourdes séquelles neurologiques plus la mise en place du traitement est décalée dans le temps), et ce quand bien même la sensibilité et la spécificité n'est pas > 95% pour tous les paramètres ! Enfin

une recommandation en seconde intention ne semble pas pertinente puisque ces tests ont volonté à répondre rapidement et utilisent souvent une technologie avec un coût relativement conséquent à ce jour. En effet, des recherches en seconde intention peuvent être faites dans les laboratoires spécialisés bénéficiant d'un grand nombre de techniques à leur disposition et pour de nombreux pathogènes qui sont de coût plus adapté et qui seraient utilisées en seconde intention probablement.

Conclusion des experts relecteurs pour la SFM :

- **En accord** avec une non-recommandation en première intention pour les abcès cérébraux et les PFA
- **En désaccord** avec une non-recommandation en première intention pour le diagnostic des méningites/méningo-encéphalites.

Conseil national professionnel de biologie médicale

Accord

Précisions supplémentaires / commentaires

-Les critères de performances des TANN multiplex et simplex doivent être un prérequis

-Les TAAN multiplex (voire simplex selon le mode de fonctionnement du laboratoire qui peut travailler à partir du même matériel) permettent un diagnostic rapide d'orientation, dans des contextes d'urgence/période de garde où il n'est pas toujours possible de réaliser des techniques conventionnelles.

-Le prélèvement de LCS est précieux, généralement de faible volume, ainsi les TAAN multiplex offrent également la possibilité de tester davantage de microorganismes simultanément.

-La discussion clinico-biologique reste indispensable pour la bonne orientation du choix du test diagnostique (selon l'algorithme présenté en conclusion). Et lorsque la clinique et la biologie permettent d'orienter le diagnostic, il est préférable d'avoir plutôt recours aux techniques diagnostiques plus sensibles et spécifiques (selon les cas, culture, TAAN simple, antigène...) qu'aux TAAN multiplex.

-Malgré les performances diagnostiques sous-optimales pour certains micro-organismes, les TAAN multiplex dans le contexte d'infections neuro-méningées apportent un outil diagnostique supplémentaire et représentent une avancée en microbiologie médicale tant que de nouvelles techniques de séquençage *whole* génome ne permettent pas de répondre à la réalité clinico-biologique.

Conseil national professionnel de neurochirurgie

Accord

Précisions supplémentaires / commentaires

Pas de commentaire

Précisions supplémentaires / commentaires

Ce document a une orientation très forte vers l'adulte et de nombreux points sont erronés concernant l'enfant alors que ce sont les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants qui sont les plus souvent infectés par des virus et des bactéries du fait qu'ils associent innocence et immaturité immunitaire. Le document joint présente les points principaux de discordance.

Par ailleurs on ne peut résumer l'intérêt d'un test à uniquement des conséquences thérapeutiques. Un diagnostic précis est important pour les patients les parents et les médecins. Cela peut conduire notamment à des mesures d'isolement spécifiques.

Il peut sembler cohérent de comparer ces tests avec des *Gold standard* qui correspondent aux meilleures méthodes diagnostiques possibles, mais dans le contexte actuel de fonctionnement souvent difficile de nombreux centres, ces tests peuvent finalement rendre plus de services que dans des centres bien équipés.

L'ensemble de ces éléments ne permettent pas au GPIIP de valider le document *in extenso*. Compte tenu du délai très court de réflexion lié à la période des congés d'été le GPIIP en place un groupe de travail pour permettre de proposer une réponse plus argumentée et des propositions plus adaptées à l'enfants.

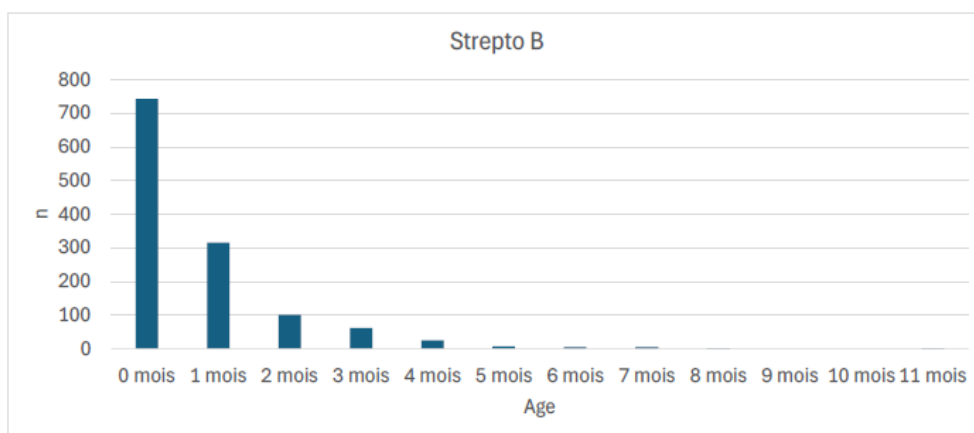
Ce groupe se tient à la disposition de l'HAS pour une audition dans les meilleurs délais.

Document joint :

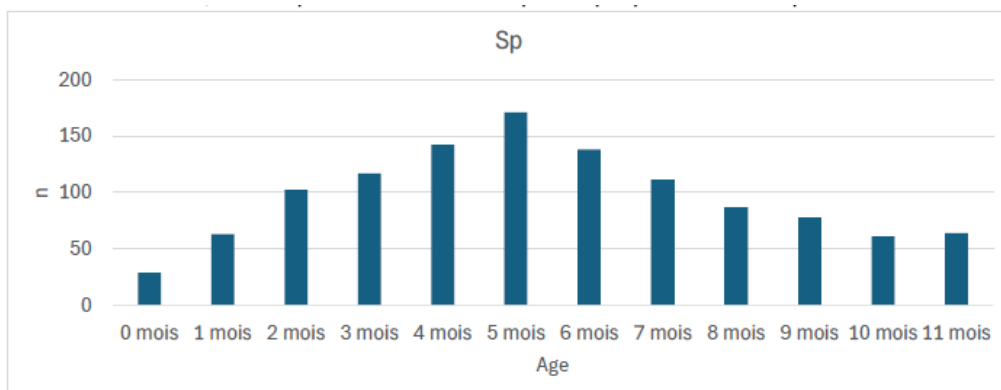
Le GPIIP a fait une lecture attentive du document intitulé « Identification par technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) d'agent infectieux, de manière simultanée (tests dits multiplex) ou isolée (tests dits simplex) dans la prise en charge médicale des infections neuroméningées », et souhaite faire les remarques suivantes :

Les données de l'observatoire national des méningites bactériennes (ACTIV) de 2001 à 2024 (cf tableau 1 ci-dessous) confirment que :

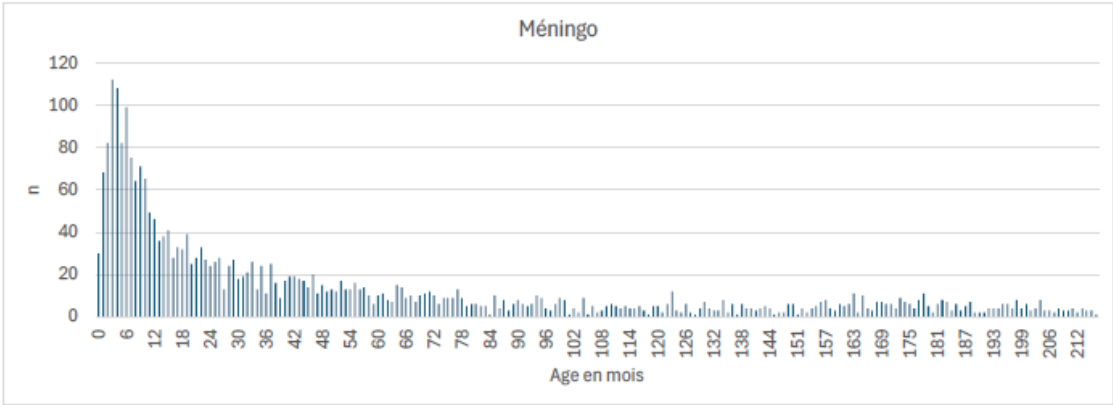
- L'épidémiologie des infections à streptocoque B chez le nouveau-né et le nourrisson dépasse l'âge des 2 mois et il est impératif de pouvoir élargir la recherche à 3 mois.



- De même, l'incidence des infections à méningocoques et pneumocoques avant 2 mois est loin d'être négligeable, le diagnostic est souvent difficile et doit être réalisé sans délai, il n'est pas cohérent de ne pas le proposer dans le panel.



Distribution des méningites à Pneumocoque avant 1 an



Distribution des méningites à méningocoque en fonction de l'âge (en mois)

- La recherche de l'antigène pneumococcique dans le LCS nécessite un volume important qui n'est pas toujours facile à obtenir notamment chez des nourrissons. La technique par PCR nécessite peu de volume. Il est donc nécessaire de rajouter le pneumocoque dans le panel pour les plus de 3 mois.
- La recrudescence de cas de méningites à Hib depuis une dizaine d'année en France (comme aux Pays Bas) sans qu'une explication simple ne soit retenue interroge sur le maintien dans le panel, notamment chez l'enfant avant 5 ans.
- La recherche de *Listeria* chez l'immunodéprimé est importante, la culture étant très tardive et le retard diagnostique très préjudiciable.

N (%)	< 1 m N=1431 (18)	< 2 m N=622 (8)	<3 m N=347 (4)	< 4 m N=345 (4)	<5 m N=309 (4)	<6m N=298 (4)	6-23m N=1945 (24)	2-11 a N=2184 (27)	≥12 a N=570 (7)
Strepto B	742 (52)	316 (51)	101 (29)	61 (18)	26 (8)	8 (3)	16 (0.8)	3 (0.1)	3 (0.5)
E. coli	442 (31)	98 (16)	31 (9)	20 (6)	11 (4)	4 (1)	17 (0.9)	5 (0.2)	2 (0.4)
Pneumo	31 (2)	63 (10)	102 (29)	117 (34)	142 (46)	171 (57)	847 (44)	775 (36)	171 (30)
Meningo	30 (2)	68 (11)	82 (24)	112 (33)	108 (35)	82 (28)	829 (43)	1112 (51)	337 (59)
Hi	7 (0.5)	8 (1)	2 (0.6)	15 (4)	11 (4)	25 (8)	171 (9)	94 (4)	8 (1)
Listeria	34 (2)	4 (0.6)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	15 (0.8)	12 (0.6)	1 (0.2)
Autres	145 (10)	65 (10)	28 (8)	20 (6)	11 (4)	7 (2)	50 (3)	183 (8)	48 (8)

Tableau 1 : Distribution des méningites par âge (Données de l'observatoire national des méningites 2001- 2024).

L'ensemble de ces éléments ne permettent pas au GPIP de valider le document *in extenso*. Compte tenu du délai très court de réflexion lié à la période des congés d'été, le GPIP a mis en place un groupe de travail pour permettre de proposer une réponse plus argumentée et des propositions plus adaptées à l'enfant.

Ce groupe se tient à la disposition de l'HAS pour une audition dans les meilleurs délais.

Conseil national professionnel d'infectiologie - maladies infectieuses et tropicales
Société de pathologie infectieuse de langue française

Désaccord
Méningites et encéphalites

Accord
Abscesses cérébraux et paralysies flasques aiguës

Précisions supplémentaires / commentaires

Nous avons répondu non à la question précédente car nous avons de nombreux commentaires qui figurent ci-dessous :

Page 16 : cryptocoque est un élément fongique et non parasitaire

Page 28 : ESCMID pas ESMID

La difficulté réside à définir les principales infections neuro-méningées, notamment dans le cadre des encéphalites, qui ont une large variabilité en fonction du terrain (immunodépression ou non) et de la saison, voir des zones géographiques de résidence ou de séjour. Il vaut mieux préciser dans le rapport que les émergences sont des étiologies à chercher parfois en 1ère intention selon le contexte, mais ne sont pas inclus dans un panel multiplex systématique en raison :

- De la saisonnalité
- De l'irrégularité des émergences
- Du manque de sensibilité de certaines PCR (WNV et TBE) au moment des symptômes neurologiques, et d'un diagnostic donc plutôt sérologique

Il est erroné d'affirmer (page 18) « Sur le plan de la gravité, les méningites virales ne sont pas graves (à l'exception de l'atteinte herpétique) ». L'atteinte herpétique dans la méningite n'est pas grave. L'encéphalite herpétique est grave, mais ce ne sont pas les mêmes maladies, et on ne passe pas d'une méningite aiguë herpétique à une encéphalite herpétique en cas de non-traitement. Il arrive parfois que l'analyse sémiologique d'une méningite herpétique fasse évoquer une encéphalite, et donc d'un traitement systématique de l'herpès, mais si la symptomatologie est clairement celle d'une méningite virale, sans atteinte encéphalique, la recherche et le traitement de l'herpès n'est pas une obligation, puisque ce sont deux entités différentes.

Page 18, il semble exagéré de dire que les trois-quarts des encéphalites demeurent sans diagnostic étiologique, c'est plutôt 50% en 2007 (Mailles et al. CID 2009), et encore moins récemment. Dans la cohorte Enceif (2016-2019) (Mailles et al. infectious Diseases Now), un agent causal est objectivé dans 65.7% des cas d'encéphalite.

Il semble que l'on ne peut juger de l'origine bactérienne uniquement sur l'aspect macroscopique, même si évidemment c'est très important. Le rapport affirme :

- o LCS d'aspect eau de riz voire purulent = suspicion de méningite bactérienne ;
- o LCS d'aspect clair = suspicion de méningite virale, tuberculeuse, cryptococcose ou à bactéries atypiques ;
- o LCS d'aspect panaché = méningite à *Listeria*, méningite tuberculeuse, cryptococcose.

C'est globalement vrai, mais il existe de rares méningites bactériennes à liquide claire, notamment les formes précoces à méningocoque (d'après les recommandations françaises 2018, page 6, Hoen et al. MMI). Aussi, dans le rapport même, il est affirmé que pour être trouble, il faut en général des leucocytes >200, et 87% des méningites ont GB LCS > 100...mais certaines méningites bactériennes ont moins de cellules au diagnostic. La proposition serait d'apporter une nuance, avec par exemple l'introduction du mot en général, etc...

Concernant les catégories de patients des pages 23 24 et 25, il manque peut-être les sujets âgés de plus de 65 ans

Page 27, il semble important d'ajouter la réalisation systématique d'hémocultures. Le positionnement de la sérologie VIH est à préciser (deuxième temps précoce si 1er bilan négatif et profil viral), et souvent oublié

Page 30, attention *Listeria* est un bacille à Gram positif et non une BGN

Page 37 : éclaircir la phrase « Pour les bactéries, cette méta-analyse a calculé un taux de faux- positifs pourrait de 46,4 % avec le scénario 1 et »

L'ajout dans une multiplex du pneumocoque n'a pas semblé utile notamment en raison des très bonnes performances de la recherche antigénique conventionnellement utilisée pour le diagnostic de cette bactérie ; on peut tout de même discuter de l'ajout sans réalisation de l'Antigène pneumocoque, ce qui permettrait une procédure technique en moins ?

Les experts ne recommandent pas l'utilisation en première intention d'une TAAN multiplex en cas de suspicion de méningite à LCS trouble (purulent ou panaché) en raison de l'instauration d'emblée d'un traitement antibiotique probabiliste couvrant les principales étiologies (selon les recommandations françaises en vigueur). Cependant, il semble que la mise en évidence d'un micro-organisme par rapport à un autre permettrait de lever ou non les mesures d'isolement (méningocoque), de procéder à la recherche de cas contact et initier l'antibioprophylaxie avec un gain de temps notable, et d'adapter les doses de C3G (méningocoque et pneumocoque) et donc de limiter des effets indésirables potentiels.

Pour les paralysies flasques, entérovirus mais aussi WNV semblent des étiologies importantes (même si les paralysies flasques restent rares en France, plus fréquentes aux USA du fait de l'émergence de l'entérovirus EV-D68)

Tableau 18 : les méningites *H. influenzae* ne semblent pas l'apanage des personnes immunodéprimées, mais des non vaccinés. On peut observer l'émergence de méningites à *Haemophilus influenzae* non b sur porte d'entrée ORL, notamment chez les personnes âgées. Cette étiologie devrait donc être évoquée notamment chez le sujet âgé en cas de

méningite à LCS trouble (même remarque pour le tableau 13) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38694252/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38655694/>

Sur la PCR Listeria, même si la sensibilité est mal évaluée, il est à noter que la culture de Listeria est longue, donc la TAAN multiplexe, si positive, permet un diagnostic précoce et une adaptation thérapeutique plus rapide que la culture

Rediscuter l'importance de rechercher l'EBV en 1ère intention

Il est dommage de ne pas inclure JC virus chez les immunodéprimés. Mettre tout le monde dans une même catégorie « immunodépression » est inexacte, avec des probabilités en fonction du profil de faire des infections opportunistes variées. JC virus est un exemple chez les PVVIH, et HHV6 dans d'autres déficits, ou entérovirus en cas d'hypogammaglobulinémie. Cela ne change pas radicalement les conclusions du rapport, mais semble intéressant à intégrer dans l'analyse.

La PCR Dengue, même en cas de signes neurologiques sur une dengue authentique, est très rarement positive sur le LCS, donc il ne faudra pas éliminer ce diagnostic en cas de PCR négative, mais faire l'Ag NS1 et la sérologie.

Pour West Nile et TBE, la valeur prédictive négative de la PCR sur le LCS est très mauvaise, donc en cas de résultat négatif on ne doit pas éliminer le diagnostic qui est avant tout sérologique sur sang et éventuellement LCS pour TBE. Dans le cas du West Nile, on peut rajouter la PCR sur les urines également.

Abcès cérébral : la recherche par TAAN de *Cryptococcus gatii* serait également à discuter chez l'immunodéprimé du fait de la gravité potentielle de cette infection, un résultat précoce par TAAN simplex permettrait un traitement précoce.

Page 46 :

- Panel 2 mois et plus : intérêt modéré de la PCR dengue qui est très rarement positive sur le LCS, même en cas de signes neurologiques associés à la dengue. De la même façon, dans les encéphalites à TBE, et West Nile c'est la sérologie qui reste l'outil diagnostique principal.
- Panel immunodéprimé : ajout de *M. tuberculosis* dans le panel

Accord avec le rapport : sur l'absence d'indication de la TAAN multiplex en première intention pour les abcès cérébraux et les paralysies flasques aiguës

Accord avec le rapport : sur le fait que les TAAN multiplex ne sont actuellement pas recommandées en première intention dans le diagnostic des méningites et encéphalites si les critères énumérés par les experts sont les critères qualifiants (sensibilité et spécificité notamment). Cependant on ne comprend pas la recommandation en 2e intention en raison de la possibilité de réaliser des TAAN simplex complémentaires dans ce cas. On souligne l'apport principal des TAAN multiplexe qui réside dans la rapidité de rendu des résultats, qui est un réel bénéfice en cas de positivité notamment pour les pathogènes nécessitant une prise en charge urgente ou une adaptation thérapeutique.

Fédération française de neurologie - Conseil national professionnel de neurologie

Désaccord

Précisions supplémentaires / commentaires

Nous avons quelques suggestions à partager concernant le document. Tout d'abord, bien que les algorithmes proposés soient intéressants, ils pourraient gagner en simplicité et en clarté pour être plus accessibles. Il serait également utile de mieux définir certaines situations cliniques afin d'offrir un guide plus structuré. Par exemple dans l'algorithme de la page 34 il faudrait retirer les paraplégies/atteintes médullaires qui rendent la figure confuse.

En ce qui concerne le BK, il semble important de prendre en compte plusieurs éléments comme l'imagerie, la ponction lombaire et le contexte clinique du patient.

La distinction entre immunocompétent et immunodéprimé pourrait bénéficier d'une définition plus nuancée (VIH, SOT, autres ...)

Il paraît important de signaler que les causes de myélopathies aiguës de l'adulte ne sont infectieuses que dans une minorité de cas (De Sèze, Brain 2001) et qu'il faut chercher en urgence et parallèlement un mécanisme vasculaire ou inflammatoire notamment auto-immun.

Voici quelques points supplémentaires, par ordre chronologique dans le texte :

- Figure 4 : Il semble y avoir une petite erreur, la flèche devrait pointer vers les espaces sous-arachnoïdiens plutôt que vers l'arachnoïde.
- Page 16 dans le tableau, le cryptocoque est classé dans les parasites alors qu'il est un champignon
- Page 27 : Il serait peut-être pertinent d'ajouter la sérologie VIH dans le cadre d'un diagnostic de méningite lymphocytaire.

- Page 28 : La recommandation d'administration d'acyclovir IV en urgence absolue pour une méningite lymphocytaire à HSV semble exagérée. Peut-être faudrait-il nuancer cette urgence.
- Page 29 et 31 : Pour la méningite et l'encéphalite, il pourrait être utile de préciser la nécessité de répéter la ponction lombaire si elle est réalisée tôt après l'apparition des symptômes, en raison de la sensibilité limitée de la PCR HSV.
- Tableaux 13 et 18 : Il serait intéressant d'ajouter la syphilis, le VIH et le virus JC dans les tableaux sur les infections des immunodéprimés.
- Tableau 13 page 35 : parmi les principaux agents responsables des méningites et méningoencéphalites à liquide clair de l'adulte, que ce soit chez l'immunocompétent et l'immunodéprimé, le BK est à ajouter, car c'est la 5e cause en France d'encéphalites de l'adulte (Mailles, Stahl, inf Dis Now 2022)
- Pages 39 et 40 (HHV6 et multiplex) : Il serait pertinent de clarifier le fait que le HHV6 est parfois identifié comme un vrai positif sans symptômes ou comme un faux positif en mPCR.
- Page 43 : Concernant les conclusions sur les mPCR, il serait peut-être bon de rappeler que ces tests n'ont pas encore été évalués dans le cadre d'essais cliniques randomisés pour ces objectifs. Les données actuelles proviennent principalement d'études rétrospectives, souvent monocentriques, ce qui représente un niveau de preuve assez faible.
- Page 49 (Synthèse des experts) : Nous ne sommes pas sûrs de comprendre comment les tests peuvent afficher une sensibilité et une spécificité supérieures à 95 % dans l'état actuel des connaissances. Les tests disponibles montrent une sensibilité parfois limitée et une spécificité acceptable. Il serait donc utile de le préciser pour éviter toute confusion.
- Enfin, il serait important d'inclure une déclaration des liens d'intérêts potentiels des rédacteurs et des experts consultés pour ces recommandations, afin d'assurer une transparence complète pour les lecteurs.

Merci encore pour ce travail précieux et ces recommandations importantes. Ces ajustements visent simplement à renforcer leur clarté et leur applicabilité.

Société française de mycologie médicale
Société française de parasitologie

Accord

Précisions supplémentaires / commentaires

Tableau 1 Comparateur ; Parasite ; Rajouter TANN simplex

Chapitre 4.4.2.2 parasites : Une diminution statistiquement significative de la durée du séjour hospitalier pour la population adulte (à reconfirmer).

Une diminution statistiquement significative de la durée du traitement par aciclovir et par antibiotique pour la population pédiatrique (à confirmer pour la population adulte)

J'aurais mis en avant le fait que ces données soient à confirmer en enlevant les parenthèses et en mettant le texte en parenthèse sous forme de vraie phrase. Exemple : Ces données sont à reconfirmer ; Ces données sont à confirmer pour la population adulte.

