HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER
LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT

Activité des techniques d'amplification des acides nucléiques simplex et multiplex en infectiologie, financées dans le cadre du RIHN

24 mars 2025

Table des figures

Figure 1. Flow-chart de l'enquête de pratique. 9

Figure 2. Répartition géographique des structures ayant renseigné l'enquête de pratique. 10

Figure 3. Répartition des indications cliniques selon le système concerné et le type de TAAN. 12

Figure 4. Indications cliniques déclarées par les structures pour les TAAN multiplex, selon le système concerné. 13

Figure 5. Indications cliniques déclarées par les structures pour les TAAN simplex, selon le système concerné. 14

Figure 6. Répartition de l'utilisation des TAAN selon le type de laboratoire. 15

Figure 7. Répartition de l'utilisation des TAAN en fonction du type de prise en charge. 16

Figure 8. Part de la prescription spécialisée parmi les indications déclarées. 16

Figure 9. Utilisation des TAAN selon la finalité médicale. 17

Figure 10. Place de l'utilisation des kits industriels. 17

Figure 11. Techniques utilisées antérieurement à l'arrivée des TAAN multiplex. 18

Figure 12. Degré de substitution de la TAAN multiplex aux techniques antérieurement utilisées.18

Figure 13. Principaux avantages déclarés de l'utilisation des TAAN multiplex. 19

Figure 14. Principales limites déclarées de l'utilisation des TAAN multiplex. 20

Table des tableaux

Tableau 1. Actes de PCR inscrits au RIHN. 5

Tableau 2. Nombre d'actes de PCR multiplex (tous domaine) et simplex (champignon/parasite) - DGOS. 6

Tableau 3. Structures sollicitées lors de l'enquête de pratique HAS 2023. 7

Tableau 4. Nombre d'indications déclaré par type de TAAN et structure. 11

Tableau 5. Infections gastro-intestinales : agents déclarés par les structures et retenus dans les conclusions de l'évaluation. 21

Tableau 6. Infections respiratoires : agents déclarés par les structures et retenus dans les conclusions de l'évaluation. 22

Tableau 7. Infections neuroméningées : agents déclarés par les structures et retenus dans les conclusions de l'évaluation. 23

Descriptif de la publication

Titre	**Activité des techniques d'amplification des acides nucléiques simplex et multiplex en infectiologie, financées dans le cadre du RIHN**
Méthode de travail	Enquête de pratique par l'utilisation d'un questionnaire auprès des structures de biologie moléculaire concernées par le sujet
Objectif(s)	Objectifs de l'enquête : – connaître l'état actuel de la pratique des TAAN multiplex dans les maladies infectieuses en soins courants. Objectif du travail : – préciser les indications cliniques et les pathogènes recherchés en soins courants en maladies infectieuses.
Cibles concernées	– Institutions publiques de santé – Centres nationaux de référence (CNR) – Organismes professionnels concernés par les TAAN multiplex et simplex – Associations de patients
Demandeur	Autosaisine de la Haute Autorité de santé dans le cadre de la demande d'évaluation du référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie par le ministère de la santé / la Direction générale de l'offre de soins
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), Service d'évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Philippe BOUVET DE LA MAISONNEUVE, Yannick MARC et Rami BELHABIB (chefs de projet, service évaluation des actes professionnels - SEAP), sous la direction de Denis Jean DAVID (adjoint au chef de service) et de Cédric CARBONNEIL (chef de service), et avec la contribution de Suzie DALOUR (assistante, SEAP)
Auteurs	Philippe BOUVET DE LA MAISONNEUVE (chef de projet), sous la responsabilité de Cédric CARBONNEIL, chef de service SEAP
Conflits d'intérêts	Cette enquête de pratique ne nécessite pas de déclaration de conflits d'intérêts.
Validation	Version du 24 mars 2025
Actualisation	
Autres formats	Les illustrations présentées dans ce rapport ont été réalisées avec Excel et Géoclip.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – mars 2025 –

Sommaire

Sommaire 4

1. Contexte 5

1.1. Saisine de la Direction générale de l'offre de soins 5

1.2. Nécessité d'une enquête de pratique préalablement aux évaluations 6

2. Méthodologie 7

2.1. Les structures sollicitées 7

2.2. Le questionnaire d'enquête 8

3. Résultats de l'enquête 9

3.1. Participation des structures sollicitées 9

3.2. Indications cliniques rapportées par les structures 10

3.3. Répartition par système anatomique des situations cliniques rapportées par les structures sollicitées 12

3.4. Aspects organisationnels 14

3.5. Comparaison avec la 1ère vague d'évaluation 20

4. Forces et limites de l'enquête 24

4.1. Les forces de l'enquête 24

4.2. Les limites de l'enquête 24

5. Conclusions et perspectives 26

Participants 27

Abréviations et acronymes 28

1. Contexte

1.1. Saisine de la Direction générale de l'offre de soins

La Haute Autorité de santé (HAS) a été saisie par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et le ministère de la santé et de la prévention en 2021 afin de procéder à l'évaluation pluriannuelle des actes les plus coûteux de biologie médicale ou d'anatomopathologie inscrits sur le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN).

Cette saisine concerne notamment deux domaines :

- la détection du génome infectieux :
  1. les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex (tout type d'agent infectieux) et TAAN simplex (agent d'origine fongique ou parasitaire) ;
- la détection du génome humain :
  1. le séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes en génétique constitutionnelle post-natale ;
  2. le séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes en génétique somatique des cancers.

Actuellement, ces examens sont pris en charge financièrement par la Mission enseignement recherche référence et innovation (MERRI) G03 *via* leur inscription sur le RIHN.

Ce document concerne uniquement les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex (tout type d'agent infectieux) et TAAN simplex (agent d'origine fongique ou parasitaire).

La technique d'amplification des acides nucléiques est inscrite au RIHN, sous cinq libellés présentés dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Actes de PCR inscrits au RIHN.

Liste	Code acte	Libellé de l'acte
14-2 - Détection du génome infectieux (applicables aux détections de génomes bactériens, viraux, parasitaires ou fongiques)		
RIHN	**N131**	***PCR*** *classique ou temps réel* ***qualitative*** ***multiplex*** *pour* ***< 10 couples d'amorces*** *(ADN/ARN)*
RIHN	**N155**	***PCR*** *classique ou temps réel* ***quantitative*** ***multiplex*** *pour* ***< 10 couples d'amorces*** *(ADN/ARN)*
RIHN	**N156**	***PCR*** *classique ou temps réel* ***qualitative*** ***multiplex*** *pour* ***≥ 10 couples d'amorces*** *(ADN/ARN)*
RIHN	**N157**	***PCR*** *classique ou temps réel* ***quantitative*** ***multiplex*** *pour* ***≥ 10 couples d'amorces*** *(ADN/ARN)*
14-2-3 Détection du génome parasitaire ou fongique		
RIHN	**N151**	*Détection par* ***PCR*** *classique ou temps réel* ***simplex*** *de* ***champignons*** *ou* ***parasites*** *(hors diagnostic prénatal de la toxoplasmose et hors les micro-organismes inscrits à la NABM)*

PCR : Polymerase Chain Reaction ; RIHN : référentiel des actes innovants hors nomenclature.

Compte tenu de :

- l'imprécision des libellés[1] de ces actes du RIHN (*cf.* Tableau 1) ;

[1] Formulations génériques ne précisant ni les indications concernées, ni les agents et ou gènes à rechercher.

- l'absence de précisions apportées par la saisine (aucune information sur les indications cliniques et agents infectieux concernés, les populations cibles, les volumes ou les lieux de réalisation) ;

il n'était pas possible de définir le périmètre des évaluations d'actes à mener et donc de démarrer les évaluations en l'état des éléments disponibles.

1.2. Nécessité d'une enquête de pratique préalablement aux évaluations

En effet, les seules informations disponibles concernant la réalisation de ces actes en France dans le cadre du RIHN sont résumées dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Nombre d'actes de PCR multiplex (tous domaine) et simplex (champignon/parasite) - DGOS.

Liste	Code	Libellé	2016	2017	2018
RIHN	N131	**PCR** classique ou temps réel qualitative **multiplex** pour < 10 couples d'amorces (ADN/ARN)	171 392	342 967	412 462
RIHN	N151	Détection par **PCR** classique ou temps réel **simplex** de champignons ou parasites (hors diagnostic prénatal de la toxoplasmose et hors les micro-organismes inscrits à la NABM)	393 247	114 621	136 089
RIHN	N155	**PCR** classique ou temps réel quantitative **multiplex** pour < 10 couples d'amorces (ADN/ARN)	29 163	43 766	80 164
RIHN	N156	**PCR** classique ou temps réel qualitative **multiplex** pour ≥ 10 couples d'amorces (ADN/ARN)	49 039	79 064	115 647
RIHN	N157	**PCR** classique ou temps réel quantitative **multiplex** pour ≥ 10 couples d'amorces (ADN/ARN)	133	306	388

**Les données pour l'année 2020 ne sont pas disponibles en raison de la pandémie de la COVID-19.*

Face à cette situation, il s'est donc avéré de **disposer au préalable d'un état des lieux de la pratique française actuelle** (hors recherche), **concernant le recours aux PCR notamment multiplex dans le cadre du RIHN afin de pouvoir entreprendre ces évaluations**. Il était notamment indispensable de connaître les différentes situations médicales dans lesquelles ces PCR sont utilisées, le type de structure, la place de ces tests par rapport à la pratique diagnostique en vigueur, leurs avantages et inconvénients et, si possible, d'une estimation plus précise des volumes d'actes réalisés et du nombre de structures réalisant chacun de ces actes.

Afin de répondre à cet objectif, **la HAS a tout d'abord réalisé à partir de juillet 2022 une enquête de pratique en sollicitant les professionnels de santé réalisant ces actes (« effecteurs »)** : conseils nationaux professionnels (CNP), sociétés savantes et centre nationaux de référence (CNR).

2. Méthodologie

2.1. Les structures sollicitées

Les principaux acteurs « effecteurs » des PCR en France sollicités dans le cadre de l'enquête de pratique de la HAS sont listés dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Structures sollicitées lors de l'enquête de pratique HAS 2023.

CNR	
• CNR des arbovirus • CNR des bactéries anaérobies et du botulisme • CNR de la borrelia • CNR de la brucella • CNR de campylobacter et hélicobacter • CNR du charbon • CNR de la coqueluche et autres bordetelloses • CNR des corynébactéries du complexe diphtheriae • CNR des cryptosporidioses • CNR des échinococcoses • CNR des entérovirus et parechovirus • CNR des escherichia coli, shigelles, salmonelles • CNR des fièvres hémorragiques virales • CNR de la francisella tularensis • CNR des hantavirus • CNR des herpes virus • CNR des infections sexuellement transmissibles (IST) bactériennes • CNR de la legionella • CNR des leishmanioses • CNR de la leptospirose • CNR de la listeria • CNR des méningocoques et de haemophilus influenzae • CNR des mycobactéries et résistance aux antituberculeux	• CNR des mycoses invasives et antifongiques • CNR des orthopoxvirus • CNR du paludisme • CNR des papillomavirus • CNR de la peste et autres yersinioses • CNR des pneumocoques • CNR de la rage • CNR de la résistance aux antibiotiques • CNR de rickettsia, coxiella et bartonella • CNR des risques infectieux transfusionnels • CNR des staphylocoques • CNR des streptocoques • CNR de la toxoplasmose • CNR des vibrions et choléra • CNR de virus de l'immunodéficience humaine (VIH) • CNR du virus de la rougeole, de la rubéole et des oreillons • CNR des virus des gastro-entérites • CNR des virus des hépatites à transmission entérique (hépatites A et E) • CNR des virus des hépatites B, C et Delta • CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe)
CNP et sociétés savantes	
• CNP de biologie médicale • Société française de biologie clinique • Société française de microbiologie	• Société française de mycologie médicale • Société française de parasitologie • Société française de virologie
Autre	
• Groupe de travail de microbiologie de la Commission de hiérarchisation des actes et prestations de biologie médicale de l'Assurance maladie	

2.2. Le questionnaire d'enquête

La HAS a coconstruit avec les structures un questionnaire afin de connaître les pratiques sur l'utilisation des PCR notamment multiplex en soins courants.

Un test sur la lisibilité du questionnaire a été réalisé lors de la réunion d'information du 14 juin 2022 avec les structures sollicitées. Les éléments testés étaient la complétude, la clarté, la compréhension et l'appropriation du questionnaire.

Le questionnaire a été adapté à la suite des différentes remarques et modifications apportées par les structures. La version « définitive » du questionnaire final était composée de deux chapitres : le **premier chapitre** et le **deuxième chapitre ont été construits selon le même modèle** et sont respectivement consacrés aux TAAN multiplex et aux TAAN simplex avec le but d'identifier les pratiques actuelles sur l'utilisation de ces tests dans le cadre des soins courants.

Chaque situation clinique déclarée faisait l'objet d'un ensemble de questions portant sur les champs suivants :

- type de technique (PCR, RPA etc.) ;
- agent(s) infectieux et gène(s) de résistance/virulence recherché(s) ;
- cadre dans lequel a lieu la réalisation de ces tests (type(s) d'établissement(s) habilité(s), profil du/des prescripteur(s), type(s) de séjour(s) concerné(s), finalité(s) du test dans la prise en charge du patient) ;
- données d'activité (volume annuel de réalisation et nombre de laboratoires effecteurs) ;
- état des lieux du marché ;
- place du test dans la stratégie de prise en charge, avantages et limites d'utilisation.

Le questionnaire a été envoyé par courriel électronique le 8 juillet 2022 aux structures sollicitées. La date limite des retours des questionnaires était le 8 septembre 2022 mais a été prolongée jusqu'à fin novembre 2022 afin de disposer d'un nombre de retours suffisants.

3. Résultats de l'enquête

3.1. Participation des structures sollicitées

Sur les 50 structures qui ont été sollicitées, 27 ont fait retour, soit un **taux de réponse de 68 %**. Parmi ces 27, 7 ont répondu ne pas être concernée par cette enquête, et 3 ont précisé que leur réponse était commune avec celle d'une autre structure.

Finalement, ce sont donc 18 structures qui ont répondu au questionnaire (15 directement et 3 par délégation), soit un **taux de participation à l'enquête de 36 %**. D'autre part, 2 structures ont spontanément répondu, amenant ce taux de participation à 38 % en les incluant (*cf*. Figure 1).

La répartition géographique des participants aux questionnaires (n=20) est représentée sur la Figure 2. Celle-ci n'est pas homogène, car plus de la moitié des structures sollicitées sont basées à Paris ou dans sa région (27 sur 52).

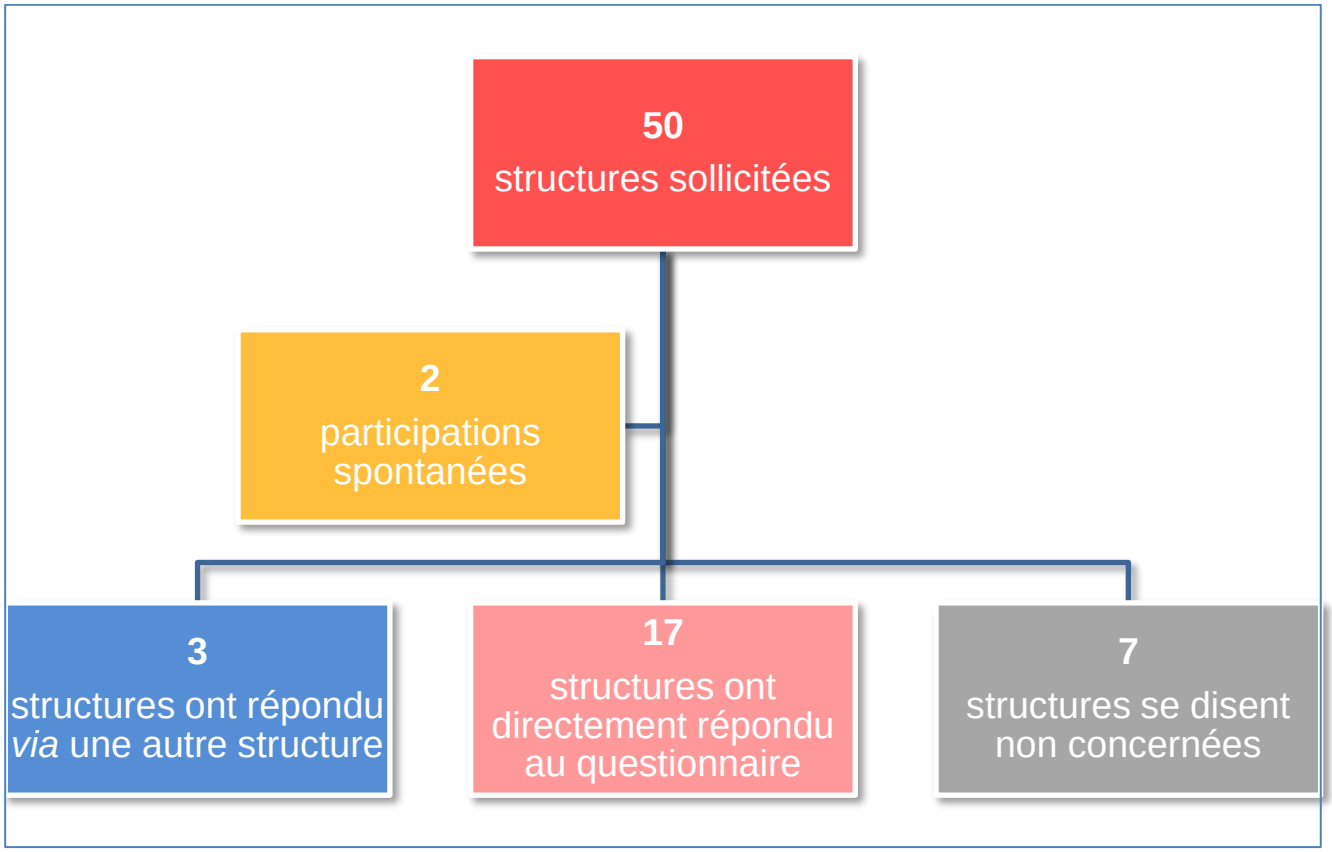
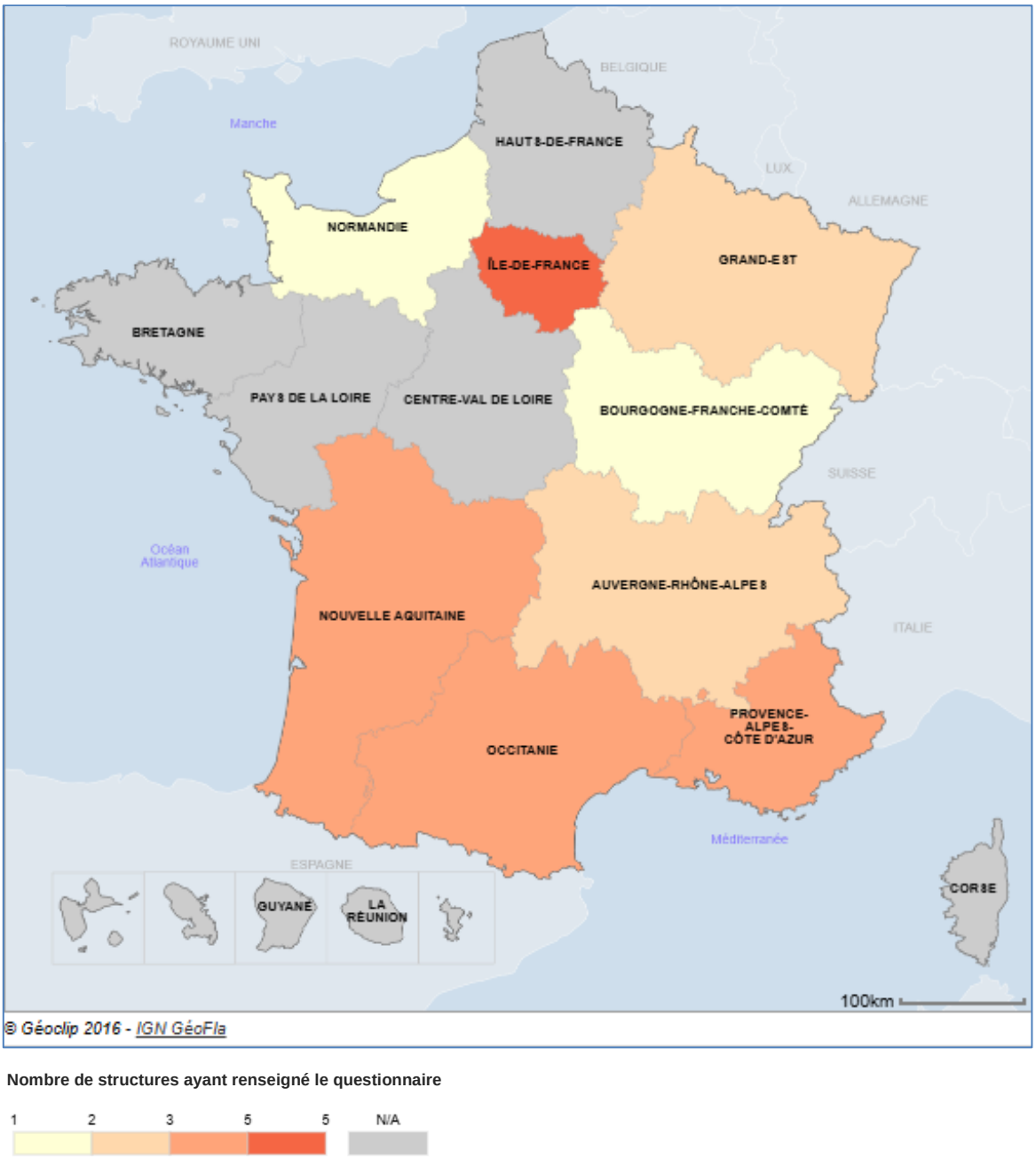


Figure 1. Flow-chart de l'enquête de pratique.

La nature des 20 structures participantes au questionnaire est la suivante :

- CNP : 1
- sociétés savantes : 3
- CNR : 13
- centres hospitaliers : 2 (participation spontanée).



Nombre de structures ayant renseigné le questionnaire

1 2 3 5 5 N/A

Figure 2. Répartition géographique des structures ayant renseigné l'enquête de pratique.

3.2. Indications cliniques rapportées par les structures

Au total, **89 indications cliniques** ont été rapportées par les structures sollicitées ; 32 concernent les TAAN simplex et 57 les TAAN multiplex (*cf.* Tableau 4). A noter que ces indications cliniques déclarées ne sont pas uniques et peuvent être les mêmes d'une structure à l'autre.

Tableau 4. Nombre d'indications déclaré par type de TAAN et structure.

Structure déclarante	Nombre d'indication TAAN multiplex	Nombre d'indication TAAN Simplex
AP-HM IHU Méditerranée infection	-	25
CHU de Nîmes	7	1
CNR de la borrelia	3	-
CNR de la francisella tularensis	15	-
CNR de la peste et autres yersinioses	1	-
CNR des campylobacter et des hélicobacter	1	-
CNR des IST	2	-
CNR des échinococcoses	-	1
CNR des herpes virus	1	-
CNR des cryptosporidioses	4	2
CNR des orthopoxvirus	2	-
CNR de la legionella	1	-
CNR des leishmanioses	-	2
CNR des pneumocoques	3	-
CNR des streptocoques	-	1
IHU Méditerranéen	3	-
Société française de microbiologie (SFM)	11	-
Société française de mycologie médicale (SFMM)	3	-
Total	**57**	**32**

A ces 17 structures qui ont renvoyé un questionnaire, il faut rajouter le CNP de biologie médicale, la Société française de parasitologie (SFP) et le CNR de la brucella qui ont répondu en s'associant à d'autres structures.

Le détail de ces indications selon le système concerné est représenté dans la Figure 3 ci-après.

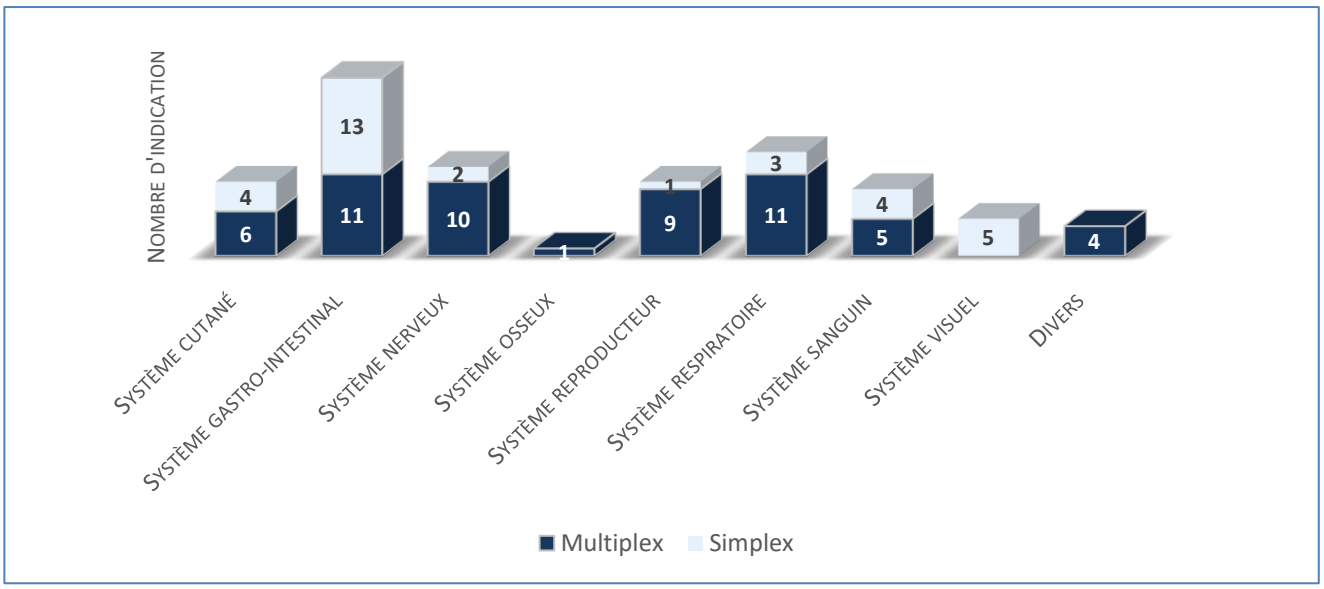


Figure 3. Répartition des indications cliniques selon le système concerné et le type de TAAN.

Les systèmes gastro-intestinal et respiratoire sont ceux pour lesquels le plus grand nombre d'indications ont été déclarées pour les TAAN multiplex (n=11), suivi de près par le système nerveux (n=10). Concernant les TAAN simplex, le système gastro-intestinal est une nouvelle fois le plus concerné et cette fois-ci loin devant les autres. Dans la catégorie « divers » sont comprises les indications suivantes : infection tissulaire et sur implant, résistance aux antibiotiques, bioterrorisme et onychomycose.

3.3. Répartition par système anatomique des situations cliniques rapportées par les structures sollicitées

Les situations cliniques pour les TAAN multiplex et simplex rapportées, ont été regroupées selon le système anatomique concerné (*cf.* Figure 4 et Figure 5).

Concernant les TAAN multiplex, les 57 indications déclarées ont été regroupées en 24 catégories. Les méningites/encéphalites d'origine virale ou bactérienne sont l'indication la plus souvent rapportée (14 %), suivi par les infections respiratoires hautes (11 %) puis basses (9 %), ainsi que par les diarrhées aiguës virales ou bactériennes (9 %) et les infections d'origine parasitaire du système gastro-intestinal. Ces trois systèmes sont d'ailleurs ceux à avoir été traité en priorité dans les vagues d'évaluation à mener.

Figure 4. Indications cliniques déclarées par les structures pour les TAAN multiplex, selon le système concerné.

Concernant les TAAN simplex, les 32 indications déclarées ont pu être regroupées en 19 catégories. Parmi elles, les infections d'origine parasitaire sont de loin la principale indication rapportée par les structures (41 % des indications déclarées). Viennent ensuite les infections respiratoires basses, les fongémies et les infections de la cornée (9 %).

Figure 5. Indications cliniques déclarées par les structures pour les TAAN simplex, selon le système concerné.

3.4. Aspects organisationnels

Différentes questions ont été posées aux structures afin de réaliser un état des lieux du contexte d'utilisation des TAAN notamment multiplex. Celles-ci ont portées principalement sur :

- le type de technique utilisée ;
- le type d'établissement prescripteur et le type de séjour concerné ;
- le profil du prescripteur ;
- la finalité clinique ;
- la part des kits industriels dans leur utilisation ;
- la ou les techniques antérieurement utilisées ;

- le degré de substitution de la TAAN multiplex par rapport à ces techniques ;
- les avantages et les limites des TAAN multiplex.

1) Technique d'amplification utilisée

Différentes techniques d'amplification des acides nucléiques existent. Il était ainsi essentiel pour la bonne conduite des futures évaluations de comprendre la pratique en vigueur au sein des laboratoires. Les structures ont rapporté que la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) était la technique d'amplification utilisée pour l'ensemble des indications aussi bien en multiplex qu'en simplex. De manière très ponctuelle, il a été rapporté la TMA (*Transcription-mediated Amplification*) qui est une méthode d'amplification isotherme d'ARN.

2) Etablissements prescripteurs et type de séjours

L'enquête révèle comme attendu que l'activité principale de ces tests simplex comme multiplex se situe dans les laboratoires publics (*cf.* Figure 6). En effet, pour l'ensemble des indications déclarées aussi bien pour les TAAN multiplex que simplex, les laboratoires de microbiologie publics ont été systématiquement mentionnés. Ceci n'est pas surprenant puisqu'ils sont financés par la DGOS *via* le RIHN. Les structures ont également déclaré pour environ deux-tiers des indications, une réalisation des TAAN multiplex au sein des laboratoires privés. Cette part est constante que le laboratoire soit avec ou sans but lucratif.

De même, une part plus relativement similaire (25 % *vs* 28 %) est déclarée pour les TAAN simplex dans ces établissements avec ou sans but lucratif. Enfin, une utilisation en « biologie délocalisée » dans les services des urgences et de réanimation *via* un automate mis à disposition par le laboratoire de microbiologie a aussi été rapportée par les structures pour les TAAN multiplex comme simplex.

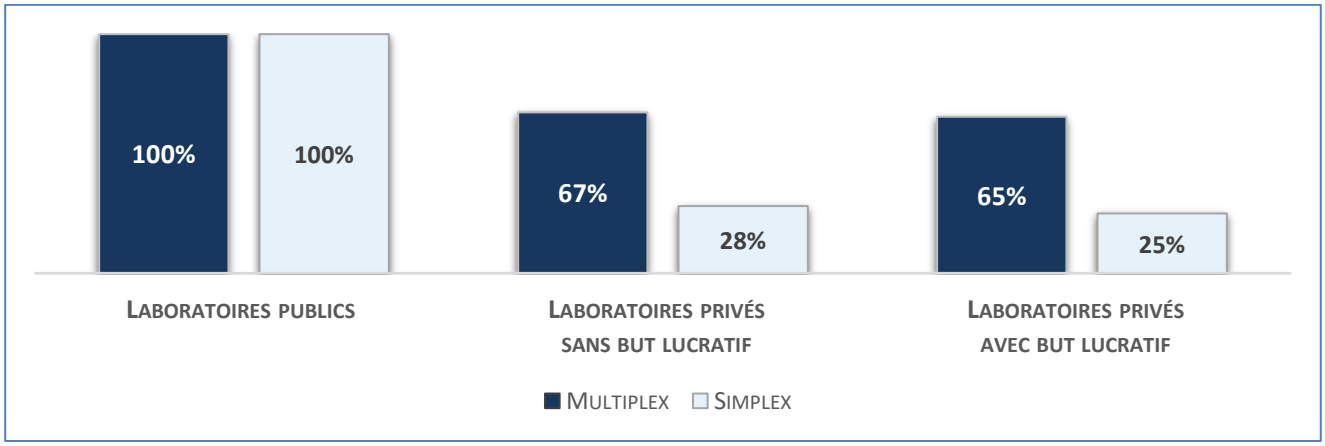


Figure 6. Répartition de l'utilisation des TAAN selon le type de laboratoire.

La question portant sur le type de séjour pour lequel les TAAN sont prescrites met en évidence un usage des tests multiplex dans un environnement majoritairement hospitalier. Cela est cohérent avec le financement *via* le RIHN principalement dédié à cet usage. Dans le détail, l'hospitalisation complète est concernée pour toutes les indications en simplex comme en multiplex. Les TAAN simplex sont ensuite plus largement utilisées en hôpital de jour (84 % *vs* 68 % des indications) ou à domicile (38 % *vs* 21 %).

Enfin, dans les consultations extérieures spécialisées, le recours aux TAAN multiplex est anecdotique (2 %) par rapport aux simplex, et a été déclaré par une structure dans le cas d'une diarrhée aiguë d'origine virale ou bactérienne.

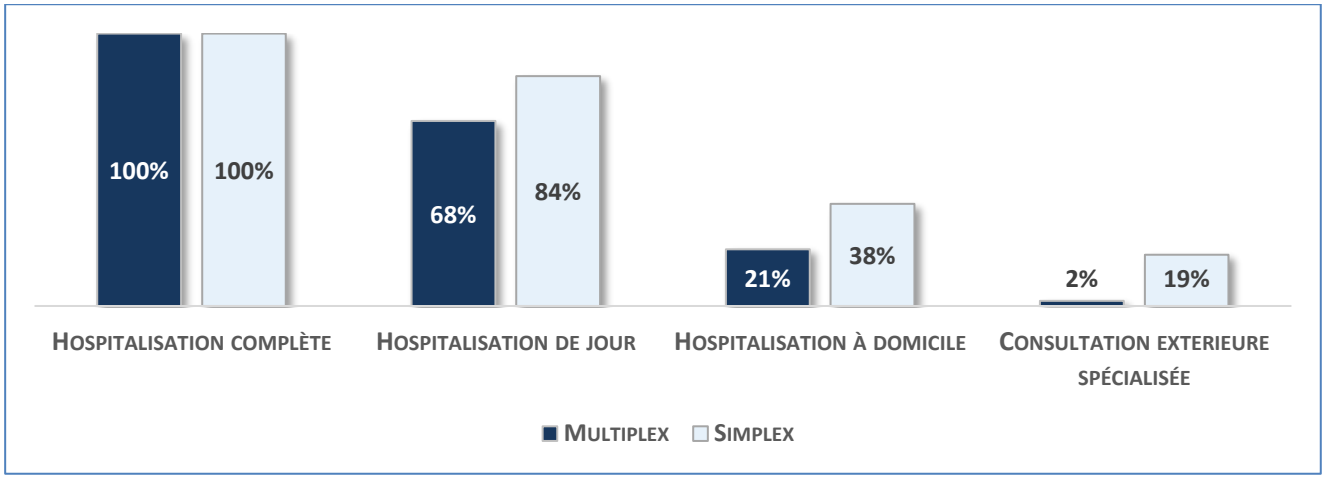


Figure 7. Répartition de l'utilisation des TAAN en fonction du type de prise en charge.

3) Profil du prescripteur

Les déclarants ont fait part que l'utilisation des TAAN multiplex était dans plus de la moitié des indications subordonnée à l'avis d'un médecin spécialiste ou nécessitait un contexte clinique particulier. Il est observé ici une différence dans la pratique avec les TAAN simplex où la nécessité d'un avis spécialisé pour utilisation a lieu dans moins d'une indication sur dix (*cf.* Figure 8), et a été déclaré dans le cas d'une suspicion d'infection parasitaire gastro-intestinale, et chez les patients atteints de kératite, d'ulcère ou d'abcès de cornée.

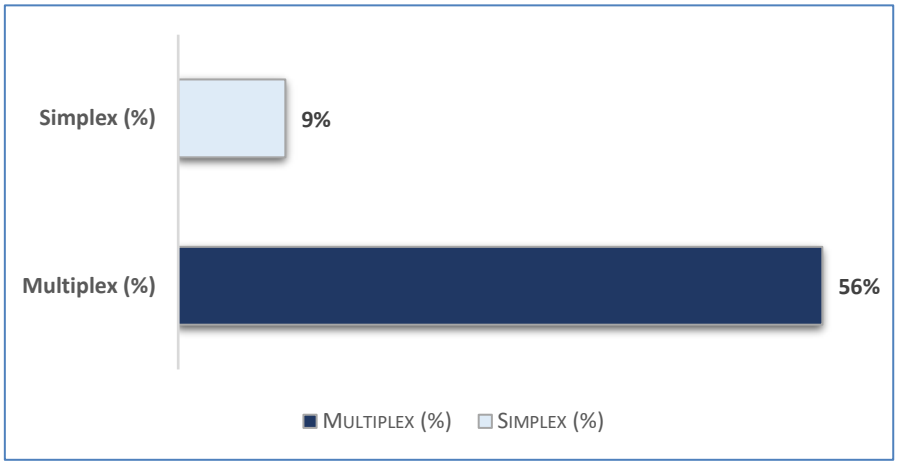


Figure 8. Part de la prescription spécialisée parmi les indications déclarées.

4) Finalité clinique

L'utilisation à des fins diagnostiques est de loin la principale finalité médicale aussi bien pour les TAAN multiplex que simplex (*cf.* Figure 9). La réponse à cette question révèle également une finalité propre aux TAAN simplex qui est celui du suivi (47 % des indications déclarées). Pour quelques indications, il a été déclaré pour les deux catégories de TAAN, une utilisation afin d'identifier des gènes de

résistance (infections respiratoires basses notamment) et en prédictif de la réponse thérapeutique (sepsis pour les multiplex, leishmaniose viscérale ou cutanée, et suspicion d'infection gastro-intestinale parasitaire pour les simplex).

Dans la catégorie « autre finalité », il a notamment été rapporté une utilisation pour le déclenchement d'un isolement respiratoire ou la réalisation d'examens complémentaires (imagerie, prélèvements plus profonds) ou pour guider les choix thérapeutiques.

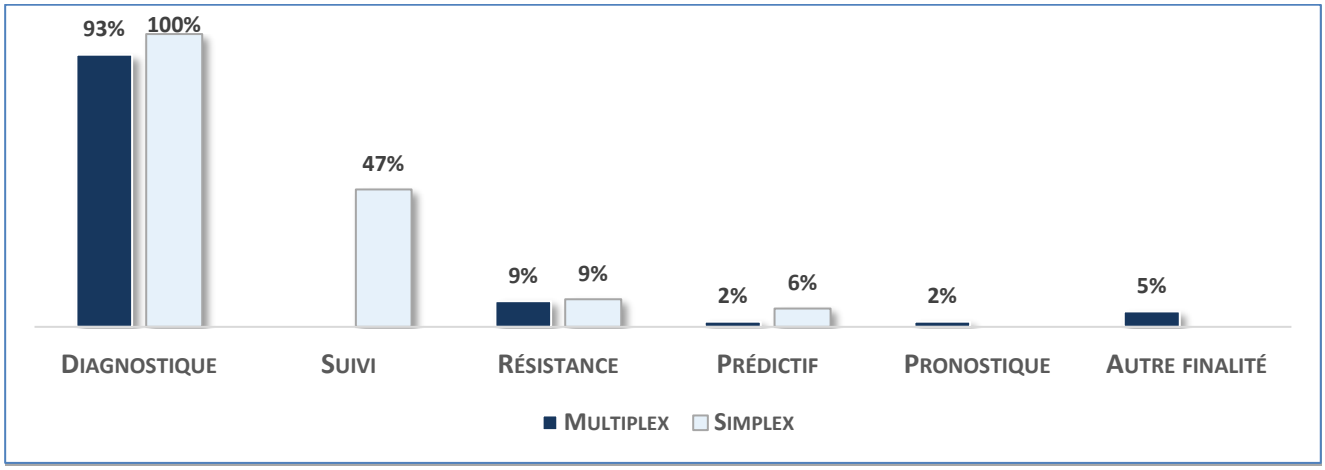


Figure 9. Utilisation des TAAN selon la finalité médicale.

5) Recours aux kits industriels

L'analyse de la place des kits industriels dans le déploiement des TAAN montre un recours qui diffère selon la catégorie (*cf.* Figure 10). En effet, l'utilisation de TAAN multiplex implique majoritairement des kits industriels soit de manière exclusive (53 %) ou en association à des TAAN multiplex non commercialisées dites « maison » (25 %) (car fabriquées à l'échelle du laboratoire). Concernant les TAAN simplex, il est observé une tendance inverse puisque l'utilisation exclusive de ces kits représente la part la plus minoritaire (21 %), tandis que pour près de la moitié des indications, les structures ont déclaré ne pas y avoir recours (48 %).

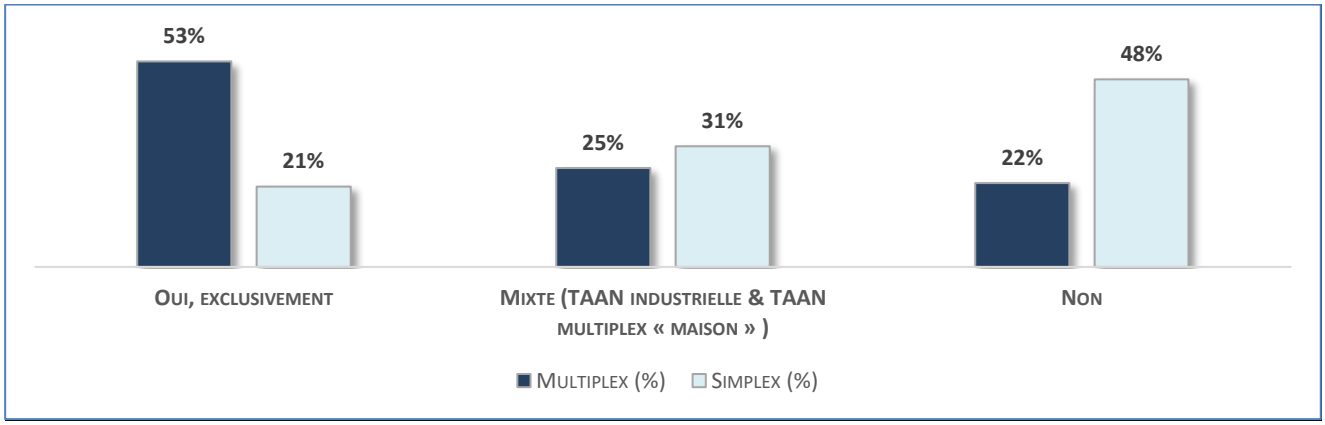


Figure 10. Place de l'utilisation des kits industriels.

6) Techniques antérieurement utilisées

Les principales techniques antérieures à l'arrivée des TAAN multiplex dépendent de la nature de l'agent infectieux. Pour les virus, la TAAN simplex est la seule technique utilisée auparavant, tandis que pour les autres types d'agents, plusieurs techniques existent pour leur diagnostic : culture (avec antibiogramme pour les bactéries, ou antifongigramme pour les champignons), examen direct, recherche d'antigène ou d'anticorps notamment. Dans la catégorie « autres techniques », a été rapporté l'identification par immunofluorescence, Maldi-Tof, PCR duplex ou multiplex mais avec un panel plus restreint.

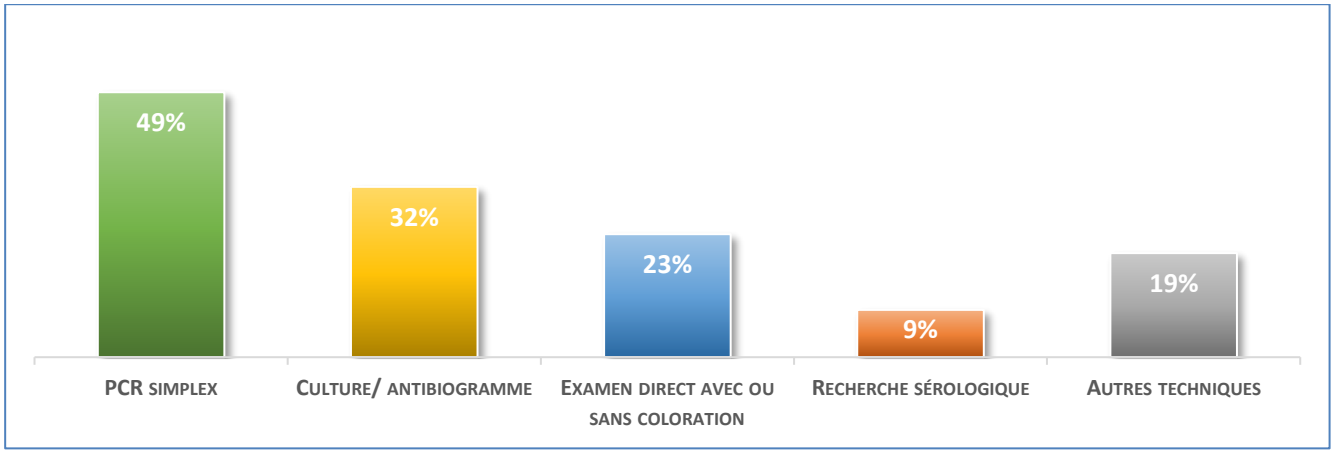


Figure 11. Techniques utilisées antérieurement à l'arrivée des TAAN multiplex.

7) Degré de substitution de la TAAN multiplex

Les structures ont déclaré que l'utilisation des TAAN multiplex ne peut dans une grande majorité des cas (80 %) se substituer aux techniques antérieures précédemment décrites, lorsque celles-ci n'étaient pas déjà de type PCR (simple, duplex, ou multiplex de panel plus restreint) (*cf*. Figure 12). Pour seulement 15 % des indications, il a été rapporté que les multiplex pouvaient se substituer entièrement à la pratique antérieure. Cela a été déclaré pour les cas : de fièvre après piqûre d'ixodes, d'infections respiratoires basse et haute, d'infections sexuellement transmissibles, d'ulcérations génitales, de kératites, d'ulcères ou d'abcès de cornée, de leishmanioses viscérale et cutanée, ou de suspicion d'infections gastro-intestinales d'origine parasitaire.

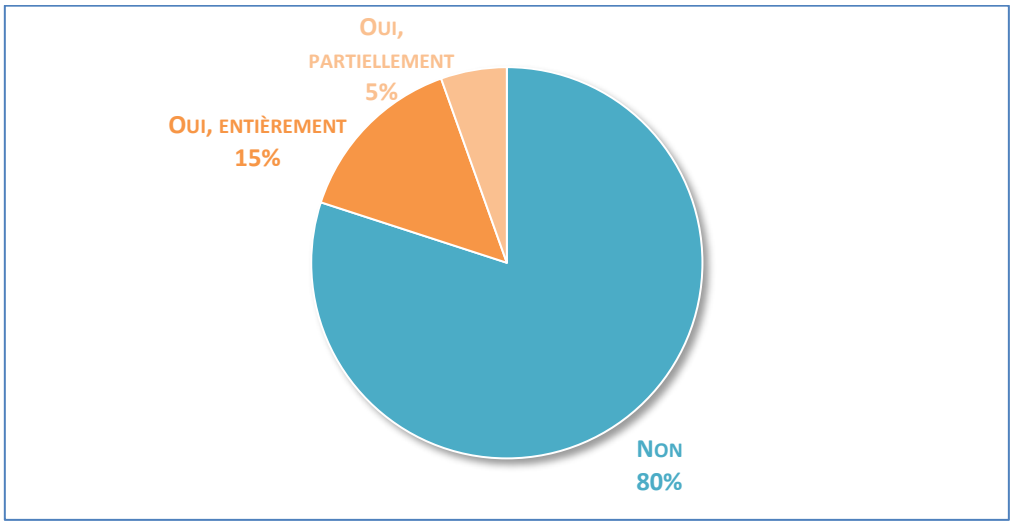


Figure 12. Degré de substitution de la TAAN multiplex aux techniques antérieurement utilisées.

8) Avantages de la TAAN multiplex

Parmi les avantages rapportés, la rapidité diagnostique est celui qui revient le plus fréquemment de la part des structures participantes (*cf.* Figure 13). En effet, la principale TAAN multiplex du marché repose sur un système dit « fermé » permettant un rendu des résultats en moins de deux heures. Il est tout de même à noter que les kits proposés par les industriels ne permettent pas un rendu systématique des résultats dans un délai aussi court.

Les TAAN multiplex sont par ailleurs appréciées d'un point de vue technique pour leur facilité d'utilisation, leurs performances diagnostiques et bien entendu pour le caractère multiple de la technique permettant une recherche de plusieurs agents pathogènes sur un seul prélèvement. Du point de vue de l'utilité médicale, elles sont aussi utilisées pour leur facilitation de la prise en charge du patient et pour leur capacité de rechercher des pathogènes difficilement cultivables.

En dehors des principaux avantages déclarés, d'autres ont été rapportés tels que la grande taille des panels proposés, la discrimination de caractère colonisateur ou infectieux pour les techniques semi-quantitatives, la capacité à rechercher des gènes de résistance, ou encore comme outil de contrôle, pour adapter l'antibiothérapie en fonction de l'antibiogramme.

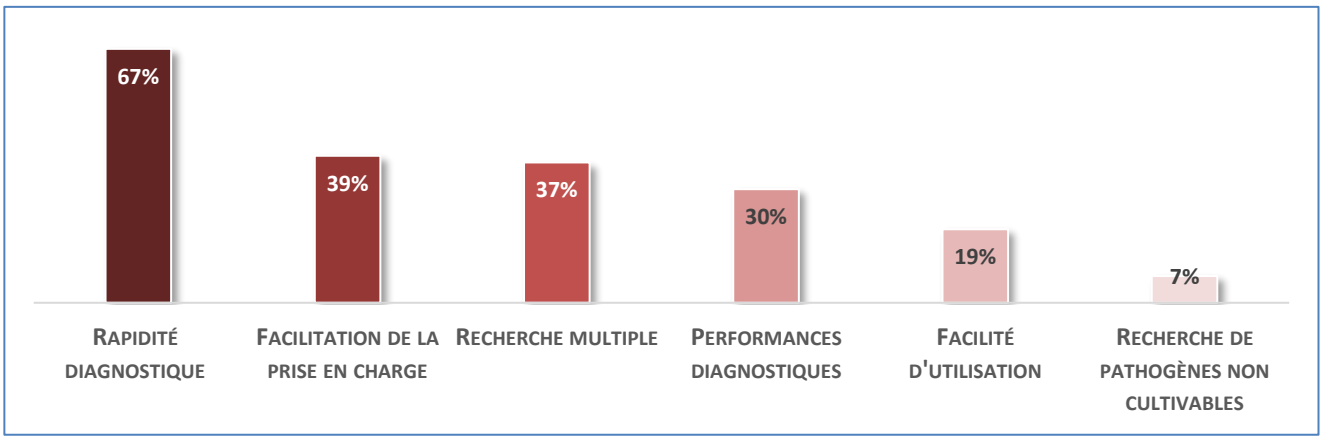


Figure 13. Principaux avantages déclarés de l'utilisation des TAAN multiplex.

9) Limites de la TAAN multiplex

Le coût élevé des TAAN multiplex et la non-exhaustivité des panels proposés sont les principales limites rapportées par les structures (*cf*. Figure 14). Il est également intéressant de noter que les structures ne sont pas nécessairement d'accord entre elles, puisque que certaines ont aussi déclaré les performances diagnostiques comme une limite. En effet, il a été rapporté que celles-ci ne sont pas forcément optimales pour chacun des agents contenus dans les panels. Également, le fait que les TAAN multiplex ne permettent pas de distinguer l'infection de la colonisation (à l'exception des semi-quantitatives), ni le caractère viable ou non des agents détectés représentant des limites régulièrement rapportées par les structures.

D'autres limites moins fréquentes ont été déclarées telles qu'une difficulté à interpréter les résultats, le risque de contamination, la nécessite d'utiliser une technique d'extraction adaptée ou encore une utilité clinique qui reste à démontrer.

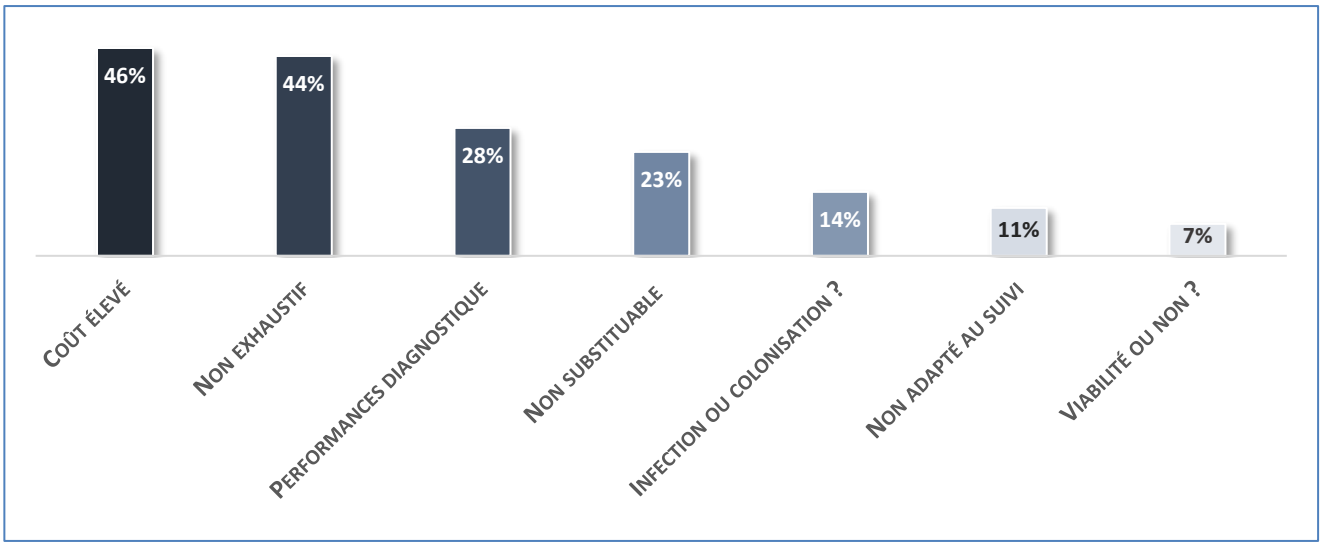


Figure 14. Principales limites déclarées de l'utilisation des TAAN multiplex.

3.5. Comparaison avec la 1ère vague d'évaluation

Les tableaux 5 à 7 ci-après résument les agents déclarés par les structures pour les trois principaux systèmes identifiés (toutes indications confondues) par cette enquête : respiratoire, gastro-intestinal et neuroméningé. Ils identifient également parmi ces agents ceux finalement retenus par les trois évaluations de la 1ère vague d'évaluation (sur un total de six vagues de trois évaluations) qui ont d'ores et déjà été publiées[2].

Le taux de concordance entre les agents recommandés par l'enquête et ceux retenus comme étant à rechercher en 1ère intention et par TAAN diffère grandement selon le champ de l'évaluation. Il est le plus bas pour les infections gastro-intestinales où seulement un tiers des agents ont finalement été retenus, et le plus élevé dans les infections respiratoires basses avec une similitude de 87 %. Ces différences ne remettent pas en cause la qualité des réponses apportées par les structures mais montrent qu'un travail important peut être nécessaire pour définir les agents qu'il est nécessaire de rechercher en 1ère intention par cette technique dans le cadre des soins courants.

D'autre part, il est important de prendre en considération que les agents finalement retenus par ces évaluations, le sont vis-à-vis d'une technique particulière : la TAAN. Il est donc arrivé que d'autres agents à rechercher également en priorité n'aient pas été retenus (comme cela l'est par exemple dans les infections neuroméningées pour les arbovirus) car cette technique n'est pas la plus appropriée pour leur diagnostic.

[2] Les documents relatifs aux évaluations de la 1ère vague sont disponibles via les liens suivants : infections gastro-intestinales ; infections respiratoires basses ; infections neuroméningées.

Tableau 5. Infections gastro-intestinales : agents déclarés par les structures et retenus dans les conclusions de l'évaluation.

Bactéries	
◦ *Aeromonas spp. (Aer)* ◦ ***Campylobacter spp.*** ◦ ***Clostidium difficile (Toxines A/B)*** ◦ *E. coli enteroaggregatifs (EAEC)* ◦ *E. coli entéroinvasifs (EIEC)/Shigella* ◦ *E. coli enteropathogenes (EPEC)* ◦ *E. coli enterotoxinogènes (ETEC)* ◦ *E. coli O157*	◦ ***E. coli producteurs de Shigatoxine (STEC)*** ◦ *E. coli secreteurs de toxine Shiga-like (STEC stx1/stx2)* ◦ *Autres E. coli entéro-pathogènes* ◦ *Plesiomonas shigelloides* ◦ ***Shigella spp.*** ◦ ***Salmonella spp*** ◦ ***Vibrio sp*** ◦ ***Yersinia sp***
Virus	
◦ ***Adenovirus F 40/41*** ◦ ***Astrovirus*** ◦ ***Norovirus GI/GII***	◦ ***Rotavirus*** ◦ ***Sapovirus (III IV and V)***
Parasites	
◦ ***Ancylostoma spp.*** ◦ ***Ascaris spp*** ◦ *Balantidium coli* ◦ *Blastocystis spp.* ◦ ***Clonorchis sinensis*** ◦ ***Microsporidies*** ◦ ***Cryptosporidium spp.*** ◦ ***Cyclospora cayetanensis*** ◦ ***Cystoisospora belli*** ◦ ***Dibothriocephalus sp.**** ◦ *Dientamoeba fragilis* ◦ ***Diphyllobothrium sp*** ◦ *Echinococcus granulosus* ◦ *Echinococcus multilocularis* ◦ *Encephalitozoon spp.* ◦ *Entamoeba dispar* ◦ ***Entamoeba histolytica*** ◦ ***Enterobius vermicularis***	◦ *Enterocytozoon bieneusi* ◦ ***Fasciola spp.*** ◦ *Fasciolopsis buski* ◦ ***Giardia duodenalis*** ◦ *Giardia lamblia* ◦ ***Hymenolepis spp*** ◦ *Leishmania infantum* ◦ *L.dovani* ◦ *metorchis spp.* ◦ *Microsporidies* ◦ ***Necator americanus*** ◦ ***Opistorchis spp.*** ◦ *Sarcocystis sp** ◦ ***Schsitosoma sp.*** ◦ ***Strongyloides stercoralis*** ◦ ***Taenia sp*** ◦ *Trichuris sp.*

Taux de concordance panel de 1ère intention : 33 % ; taux de concordance panels 1ère & 2nde intention : 56 %.

Légende

nom en gris :	agent proposé par les structures et non retenu dans les conclusions de l'évaluation
nom en noir et gras :	agent proposé par les structures et retenu dans les conclusions de l'évaluation (= agent à rechercher en 1ère ligne et pour lequel la TAAN (simplex ou multiplex) est une technique d'identification appropriée)
nom en bleu et gras :	Idem ci-dessus mais vis-à-vis des agents à rechercher en 2nde intention.
astérisque (*) :	agent retenu dans l'évaluation mais non proposé par les structures

Tableau 6. Infections respiratoires : agents déclarés par les structures et retenus dans les conclusions de l'évaluation.

Bactéries	
° ***Acinetobacter calcoaceticus/baumannii complexe*** ° ***Bordetella parapertussis*** ° ***Bordetella pertussis*** ° ***Chlamydia pneumoniae*** ° *Chlamydia pneumophila* ° ***Chlamydophila pneumoniae complex*** ° ***Enterobacter cloacae complex*** ° ***Escherichia coli*** ° ***Haemophilus influenzae*** ° ***Klebsiella aerogenes*** ° ***Klebsiella oxytoca*** ° ***Klebsiella pneumoniae group***	° ***Legionella pneumophila*** ° ***Moraxella catarrhalis*** ° ***Mycoplasma pneumoniae*** ° ***Proteus spp*** ° ***Pseudomonas aeruginosa*** ° ***Serratia marcescens*** ° ***Staphylococcus aureus*** ° ***Streptococcus agalactiae*** ° ***Streptococcus pneumoniae*** ° ***Streptococcus pyogenes***
Virus	
° ***Adénovirus*** ° *Bocavirus* ° ***Coronavirus 229E (229E)*** ° *Coronavirus HKU1** ° ***Coronavirus NL63 (NL63)*** ° ***Coronavirus OC43 (OC43)*** ° ***Enterovirus (HEV)*** ° ***Metapneumovirus (MPV)***	° *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)* ° ***Parainfluenza virus*** ° ***Rhinovirus*** ° ***SARS-CoV-2*** ° ***Virus influenza A*** ° ***Virus influenza B*** ° ***Virus respiratoire syncitial***
Champignons	
° *Aspergillus* ° *Pneumocystis jirovecii*	° *Mucor*
Gènes de résistance	
° **CTX-M** ° **KPC** ° **IMP** ° **mecA/C**	° **MREJ (SARM)** ° **NDM** ° **OXA-48** ° **VIM**

Taux de concordance panel 1ère intention : 87 %.

Légende

nom en gris :	agent proposé par les structures et non retenu dans les conclusions de l'évaluation
nom en noir et gras :	agent proposé par les structures et retenu dans les conclusions de l'évaluation (= agent à rechercher en 1ère ligne et pour lequel la TAAN (simplex ou multiplex) est une technique d'identification appropriée)
astérisque (*) :	agent retenu dans l'évaluation mais non proposé par les structures

Tableau 7. Infections neuroméningées : agents déclarés par les structures et retenus dans les conclusions de l'évaluation.

Bactéries

- ***E. coli K1***
- *E.coli non K1**
- ***Haemophilus influenzae***
- ***Listeria monocytogenes***
- ***Mycobacterium tuberculosis***
- ***Neisseria meningitidis***
- ***Streptococcus agalactiae***
- ***Streptococcus pneumoniae***

Virus

- *Adenovirus (AdV)*
- *Arbovirus*
- *Cytomegalovirus*
- *EBV*
- ***Enterovirus***
- ***Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1)***
- ***Herpes Simplex Virus 2 (HSV-2)***
- *HHV6*
- ***Human parechovirus***
- *JC virus (JCV)*
- *Mumps virus (MV)*
- ***Virus varicelle zona (VZV)***

Parasites

- *Cysticercus cellulosae*

Champignons

- *Cryptococcus neoformans/gattii*

Taux de concordance panel 1ère intention : 57 %.

Légende

nom en gris :	agent proposé par les structures et non retenu dans les conclusions de l'évaluation
nom en noir et gras :	agent proposé par les structures et retenu dans les conclusions de l'évaluation (= agent à rechercher en 1ère ligne et pour lequel la TAAN (simplex ou multiplex) est une technique d'identification appropriée)
astérisque (*) :	agent retenu dans l'évaluation mais non proposé par les structures

4. Forces et limites de l'enquête

Cette enquête, réalisée durant le second semestre 2022, a permis de mobiliser les différents acteurs « effecteurs » des tests de biologie moléculaire d'amplification génique afin de connaître l'état actuel de la pratique en France.

4.1. Les forces de l'enquête

Cette enquête, **focalisée sur les effecteurs** des TAAN simplex et multiplex inscrites au RIHN, a sollicité, dans le cadre des soins courants, la majorité des acteurs impliqués dans cette technique : centres nationaux de référence, conseil nationaux professionnels et sociétés savantes.

Avec un taux de réponse de 68 % et une participation finale à l'enquête de 38 % **(18 réponses sur 50 structures sollicitées et 2 participations spontanées)**, ces résultats sont un **bon reflet de l'utilisation des TAAN au niveau national**.

L'objectif principal de cette enquête était de connaître les indications pour lesquelles les TAAN (notamment multiplex) sont utilisées. En effet, à part des données globales d'activités détenues par le ministère (*cf.* Tableau 2), il n'en existait pas de plus précises sur l'utilisation des TAAN sur le territoire français. **Cette enquête est ainsi la première en France à apporter des données d'activité aussi détaillées** sur ce type de test et a permis de définir *via* les acteurs concernés : **24 situations cliniques pour les TAAN multiplex** dans les quatre domaines de la biologie médicale et **19 pour les TAAN simplex** en mycologie et parasitologie.

De plus, cette enquête a permis de **caractériser le contexte d'utilisation et la place de ces tests dans la prise en charge standard du patient**, que ce soit en termes de finalité médicale, du type de structure prescriptrice, de leur degré de substitution par rapport aux techniques préexistantes et bien sûr de recueillir les avantages et les limites de leur utilisation.

Grâce à ces éléments, cette enquête de pratique **a permis de fournir les éléments préalables indispensables pour pouvoir définir le périmètre des évaluations sur les TAAN simplex et multiplex financées par le RIHN que devra mener la HAS**. Ces évaluations ont par la suite fait l'objet d'une priorisation aboutissant à la réalisation d'**un programme pluriannuel d'évaluations**[3] afin de répondre avec pertinence à la saisine de la DGOS.

4.2. Les limites de l'enquête

Cette enquête présente plusieurs limites, certaines intrinsèques (comme le caractère déclaratif des réponses apportées ou la localisation géographique des structures concentrée en région parisienne), d'autres extrinsèques, liées au degré de complétude et de précision des réponses apportées. A titre d'exemple, certaines variables comme l'année de début d'utilisation des TAAN multiplex, le nombre annuel de patients et de laboratoires concernés en France, n'ont pas été assez bien renseignées pour être correctement exploitées.

D'autre part, les indications déclarées par les structures n'avaient pas toutes le même niveau de précision, certaines restant d'ordre général par rapport au système concerné (ex : syndrome neuroméningé) tandis que d'autres allaient plus dans le détail (ex : méningite à liquide clair de l'enfant). Cette

[3] La méthodologie d'élaboration des évaluations à mener est disponible *via* le lien suivant : Techniques d'amplification des acides nucléiques en infectiologie financées dans le cadre du RIHN.

différence a parfois contraint à rester à un libellé d'indication peu explicite afin de pouvoir mutualiser l'ensemble des réponses.

Enfin, la période de sollicitation de l'enquête a été concomitante avec la période estivale et d'autres enquêtes/rapports à compléter par les acteurs. Ceci peut expliquer la participation de moins de la moitié des structures sollicitées.

5. Conclusions et perspectives

Cette enquête de pratique, réalisée en 2022, a permis de **caractériser l'utilisation des TAAN notamment multiplex en France**.

Elle apporte ainsi **une première appréciation sur les principales indications cliniques et agents responsables, le contexte de réalisation et la place de cet outil dans la stratégie diagnostique en 2022 en France**.

Grâce à ces informations, cette enquête a permis à la HAS, avec la participation des parties prenantes, **d'établir, après priorisation des indications, le programme pluriannuel des évaluations à mener pour définir l'utilité médicale des TAAN multiplex et simplex actuellement inscrites sur le RIHN**.

Les principaux résultats de cette enquête montrent que **les TAAN multiplex sont principalement réservées à un usage hospitalier dans le cadre d'une hospitalisation complète** tandis que l'on retrouve un usage des TAAN simplex également dans les séjours moins lourds (hôpital de jour, à domicile) voir même en consultation extérieure spécialisée. L'objectif de leur utilisation est en premier lieu à des fins diagnostiques, mais une utilité importante pour le suivi du patient a aussi été observée pour les TAAN simplex uniquement.

L'enquête a permis de recueillir les principaux tests utilisés avant l'utilisation des TAAN multiplex qui seront utilisés comme comparateur dans les évaluations à venir. Elle montre par ailleurs que **les TAAN multiplex utilisées proviennent en majorité de l'industrie** (en raison de la complexité de la technique par définition plus grande que celle de la TAAN simplex) **et représentent dans la grande majorité des cas un outil diagnostique complémentaire et donc non substituable aux tests préexistants**.

En termes de perspectives, l'enquête a également mis en évidence les sources de recommandations sur lesquelles les structures s'appuient (non présentées ici) qui permettront de compléter si besoin l'analyse de la littérature des évaluations.

Elle a également mis en avant **les avantages des TAAN multiplex**, **notamment un temps de rendu des résultats plus rapide**, mais aussi une facilité d'utilisation, une optimisation de la prise en charge ou encore le caractère multiple de la recherche ; ainsi que **leurs inconvénients, en premier lieu un coût élevé**, également un manque d'information sur la viabilité de l'agent ou sur son caractère infectieux ou colonisateur, des problèmes de performances diagnostiques ou encore un test non adapté au suivi. Ces informations seront précieuses pour mener correctement les évaluations et notamment la conduite des groupes de travail.

Trois évaluations ont d'ores et déjà été finalisées depuis cette enquête. Elles ont évalué la place des TAAN et les agents qu'il convient de rechercher par cette technique (simplex et multiplex) dans les infections gastro-intestinales, respiratoires basses et neuroméningées. Le degré de concordance entre les agents déclarés dans l'enquête et ceux finalement retenus est variable selon les indications (de 33 % à 87 %) et montre l'importance de l'analyse de la littérature synthétique associée au point de vue des experts et des parties prenantes dans la conduite des évaluations.

Participants

Centres nationaux de référence

- CNR de la borrelia
- CNR de la brucella
- CNR de campylobacter et hélicobacter
- CNR des cryptosporidioses
- CNR des échinococcoses
- CNR des escherichia coli, shigelles, salmonelles
- CNR des fièvres hémorragiques virales
- CNR de la francisella tularensis
- CNR des hantavirus
- CNR des herpes virus
- CNR des infections sexuellement transmissibles (IST) bactériennes
- CNR de la legionella
- CNR des leishmanioses
- CNR de la listeria
- CNR des orthopoxvirus
- CNR de la peste et autres yersinioses
- CNR des pneumocoques
- CNR de la rage
- CNR de rickettsia, coxiella et bartonella
- CNR des streptocoques
- CNR de la toxoplasmose

Conseils nationaux professionnels

- CNP de biologie médicale

Sociétés savantes

- Société française de microbiologie (SFM)
- Société française de mycologie médicale (SFMM)
- Société française de parasitologie (SFP)

Participation spontanée

- CHU de Nîmes
- IHU Méditerranéen

Remerciements

La HAS tient à remercier l’ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CNP	Conseil national professionnel
CNR	Centre national de référence
DGOS	Direction générale de l'offre des soins
HAS	Haute Autorité de santé
IST	Infections sexuellement transmissibles
LE	Laboratoire expert
MERRI	Mission enseignement recherche référence et innovation
NABM	Nomenclature des actes de biologie médical
PCR	*Polymerase Chain Reaction*
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
RPA	*Recombinase Polymerase Amplification*
SEAP	Service d'évaluation des actes professionnels
SFM	Société française de microbiologie
SFMM	Société française de mycologie médicale
SFP	Société française de parasitologie
TAAN	Techniques d'amplification des acides nucléiques
TMA	*Transcription-mediated Amplification*

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

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

© Haute Autorité de santé – mars 2025