



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la distomatose à *Fasciola hepatica*

Juin 2018

Cet argumentaire, réalisé en vue d'une prise en charge par l'assurance maladie obligatoire, est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Résumé	5
Introduction	6
1. Contexte	7
1.1 Source d'information.....	7
1.2 La distomatose à <i>Fasciola hepatica</i>	7
1.3 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie	9
2. Champ et méthode d'évaluation	10
2.1 Objectif de l'évaluation	10
2.2 Champ de l'évaluation	10
2.3 Méthode d'évaluation	10
2.4 Recherche documentaire, sélection et analyse	11
2.5 Recueil du point de vue des professionnels	13
3. Résultats de l'évaluation	14
3.1 Appréciation des données de l'assurance maladie.....	14
3.2 Appréciation des données de la littérature.....	15
3.3 Synthèse du point de vue des parties prenantes.....	17
Conclusion	18
Annexe 1. Recherche documentaire.....	19
Annexe 2. Liste des tableaux.....	23
Annexe 3. Contributions <i>in extenso</i> des parties prenantes	24
Références	31
Fiche descriptive	32

Abréviations et acronymes

Ac	anticorps
Ag	antigène
BMJ	<i>British Medical Journal</i>
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
cf.	confer
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
COES	coélectrosynérèse
COHEMI	<i>COordinating resources to assess and improve HEalth status of MIgrants from Latin America</i>
EIA	technique immunoenzymatique (en anglais « <i>ELISA</i> »)
EITB	<i>enzyme-linked immuno electrotransfer</i> (immunoblot ou en anglais <i>Western blot</i>)
ELS	électrosynérèse
Fig.	figure
HAGG	hémagglutination sensibilisée
HAI	hémagglutination indirecte
IDD	immunodiffusion double
IE	immunoempreinte (« <i>Western blot</i> »)
IELP	immunoélectrophorèse
IFI	immunofluorescence
IgG	immunoglobuline G
NABM	nomenclature des actes de biologie médicale
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	réaction en chaîne par polymérase (de l'anglais <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>

Résumé

Contexte

Les distomatoses sont des zoonoses dues à des trématodes. En France, seule la distomatose hépatobiliaire, ou fasciolose à *Fasciola hepatica*, appelée grande douve du foie, est pathogène pour l'Homme. Il s'agit de cas rares et sporadiques.

La maladie se présente en phase d'invasion par des troubles digestifs aspécifiques, une asthénie, des myalgies. Les complications sont mécaniques et inflammatoires : ictère rétionnel, crises de colique hépatique, accès d'angiocholite, cholécystite.

Le diagnostic biologique repose essentiellement sur la recherche d'anticorps sur sérum.

Objectif

L'objectif de ce travail est de renseigner les techniques de sérodiagnostic actuellement pertinentes pour le diagnostic de la distomatose à *Fasciola hepatica*.

Méthode

La méthode d'évaluation comprend la réalisation d'une analyse critique de la littérature synthétique disponible compilée avec la position des organismes professionnels.

Conclusion

La HAS considère que :

- le diagnostic d'une suspicion de distomatose passe par la recherche d'anticorps circulant par technique immunoenzymatique (EIA ou « ELISA ») ou d'hémagglutination indirecte (HAI) et par immunoempreinte (IE « Western blot ») ;
- les autres techniques sont obsolètes : l'immunoélectrophorèse (IELP), l'électrosynérèse (ELS), la coélectrosynérèse (COES), l'hémagglutination sensibilisée (HAGG), l'immunofluorescence indirecte (IFI) et l'immunodiffusion double (IDD-Ouchterlony) ;
- le suivi sérologique de la distomatose avec une recherche itérative d'anticorps du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage n'est indiqué que dans le cas particulier d'un diagnostic dans la phase précoce de la maladie (phase d'invasion). Il permet de suivre l'efficacité du traitement. Dans les autres cas le suivi est réalisé aujourd'hui par imagerie.

Introduction

Dans le cadre de l'actualisation de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), la HAS a été saisie en septembre 2015 par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) afin d'évaluer divers actes relatifs au diagnostic biologique de plus de vingt infections en parasitologie et en mycologie. Parmi les actes concernés par cette révision figurent ceux de la sérologie de la **distomatose à *Fasciola hepatica*** ou **fasciolose**, qui font l'objet du présent argumentaire.

Le diagnostic biologique de la **fasciolose** repose sur la recherche d'anticorps spécifiques circulant dans le sérum. Le diagnostic direct qui repose sur l'observation d'œufs de *Fasciola hepatica* dans les selles n'est possible qu'au cours de la phase d'état¹.

La NABM dans sa version actuelle comporte cinq actes de recherche d'anticorps sériques :

- « dépistage » par au moins deux techniques parmi les suivantes :
 - électrosynérèse (**ELS**) ;
 - hémagglutination sensibilisée (**HAGG**) ;
 - immunofluorescence (**IFI**) ;
 - immunodiffusion double (**IDD** Ouchterlony) ;
- test de confirmation en utilisant la technique de coélectrosynérèse (**COES**) ;
- test de confirmation en utilisant la technique d'immunoélectrophorèse (**IELP**) ;
- test de confirmation en utilisant la technique immunoempreinte (Western Blot) (**IE**) ;
- suivi avec examen itératif du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage par une des techniques mises en œuvre pour ce dépistage.

La CNAMTS propose pour la distomatose de modifier la NABM en :

- **supprimant** les techniques et actes estimés, selon elle, aujourd'hui « obsolètes » : quatre techniques de recherche d'anticorps (**IFI**, **IDD**, **HAGG**, **ELS**), deux techniques de confirmation **COES** et **IELP**, et l'**acte de suivi**. Le suivi serait réalisé aujourd'hui, selon le demandeur, par imagerie ;
- **introduisant** les techniques d'**EIA** et d'**HAI** pour la recherche d'anticorps ;
- **maintenant** de la technique **EI** pour la confirmation après une première recherche d'anticorps positive au cours du « dépistage ».

Conformément à la feuille de route publiée sur ce sujet (1), l'objectif de ce travail est de renseigner les techniques de sérodiagnostic actuellement pertinentes pour le diagnostic de la distomatose à *Fasciola hepatica*.

¹ Cf. chapitre 1.2.5.

1. Contexte

Ce chapitre a pour vocation de décrire les principaux éléments de contexte (clinique, épidémiologique, physiopathologique, ...) relatifs à la distomatose à *Fasciola hepatica* ou fasciolose. Il ne présente pas de manière exhaustive la pathologie et son traitement et il ne constitue pas de recommandations de prise en charge.

1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus notamment : i) des revues générales et des articles traitant de la distomatose à *Fasciola hepatica* (2-6), ii) et le référentiel français des collèges de parasitologie (7).

1.2 La distomatose à *Fasciola hepatica*

1.2.1 Agent pathogène

Fasciola hepatica, aussi appelée « grande douve du foie », est un ver plat hermaphrodite de la classe des trématodes. Il se caractérise par son aspect en forme de petite feuille, mesurant deux à trois centimètre de long sur environ un centimètre de large. Il possède à son extrémité antérieure deux ventouses lui permettant d'adhérer à l'épithélium des voies biliaires. Il est alors responsable de distomatoses hépatobiliaires appelées également fascioloses (2, 4, 6, 7).

Il faut noter que d'autres trématodes peuvent provoquer d'autres formes de distomatose. Ces autres espèces de douves sont capables de parasiter l'Homme ; en fonction de la localisation des vers adultes ils sont alors responsables de :

- **distomatoses hépatiques** (ex : genre *Opisthorchis*, ou *Clonorchis*) ;
- **distomatoses pulmonaires** (ex : genre *Paragonimus*) ;
- **distomatoses intestinales** (ex : genre *Fasciolopsis*).

La voie de contamination est toujours orale et chaque distomatose est induite par un agent alimentaire « contaminant » spécifique. Ces distomatoses peuvent être retrouvées chez des voyageurs de retour d'Asie, d'Afrique ou d'Amérique du Sud (7).

1.2.2 Le cycle d'évolution de *Fasciola hepatica*

Le ver adulte de *F. hepatica* parasite les voies biliaires (intra- et extra-hépatiques) de l'hôte définitif, tel que les bovins ou les ovins et accidentellement l'Homme.

Le ver adulte pond des œufs qui sont émis dans l'environnement par les selles. Les œufs dans l'eau douce évoluent vers une forme « d'embryon cilié », le miracidium. Ce dernier infeste un hôte intermédiaire qui est un mollusque d'eau douce appelé limnée (*Galba truncatula*).

Chez l'hôte intermédiaire (le mollusque), le miracidium se multiplie. L'hôte libère alors de très nombreuses cercaires (formes larvaires) qui sont capables de se déplacer. Ces cercaires évoluent vers une forme « métacercare enkystée », qui leur permet de résister au milieu extérieur. Il s'agit également de la forme infectante du parasite. L'hôte définitif se contamine par ingestion de végétaux sur lesquels sont « fixées » les métacercaires. Les larves sont ensuite libérées par l'action de la digestion chez l'hôte définitif. Elles évoluent vers une forme immature de douve qui migre vers le foie en traversant la paroi intestinale. La migration se termine dans les voies biliaires. Les douves deviennent adultes trois mois après la contamination (6, 7).

1.2.3 Épidémiologie

L'OMS estime que 2,4 millions de personnes sont infectées dans le monde dans plus de 70 pays différents (5).

Très peu de données sont disponibles sur la prévalence de la distomatose en France. Il s'agit de cas rares et sporadiques. Selon les données de l'ANSES de 2011, la prévalence est estimée à environ 300 cas par an (8). Une épidémie sporadique de dix-huit cas dans les années 2000 a été identifiée et suivie (9). Les autres distomatoses (autres espèces de douves) sont rencontrées chez des patients ayant été infectés en Asie, en Afrique ou en Amérique du Sud (6, 7).

1.2.4 Physiopathologie et manifestations cliniques

Il est admis que plus de 50 % des infections à *F. hepatica* sont asymptomatiques. La fasciolose peut se révéler quelques jours après l'infection ou plusieurs années après (10).

Classiquement, la fasciolose suit deux phases successives :

- la phase d'invasion qui correspond à la migration des douvules (douvees immatures) dans le foie. Elle se manifeste par les lésions inflammatoires le long du trajet du parasite, pouvant entraîner une hépatite toxi-infectieuse, avec éventuellement des signes allergiques ;
- la phase d'état ou phase chronique, correspondant à la présence de douves adultes dans les voies biliaires. Elle se manifeste par des signes de type angiocholite ou pseudolithiase dus aux réactions inflammatoires et à l'hyperplasie réactionnelle de l'épithélium des voies biliaires (5, 7).

1.2.5 Diagnostic

► La phase d'invasion

La suspicion de distomatose peut être évoquée en cas de consommation de cresson ou aliment susceptible d'être contaminant et de la présence d'une hyperleucocytose, d'une hyperéosinophilie associée à un syndrome inflammatoire et parfois à une cytolyse hépatique. Au cours de la phase d'invasion le diagnostic est essentiellement indirect, il repose sur des examens de biologie médicale, en particulier la recherche d'anticorps sériques. Le diagnostic parasitologique, par examen direct des selles, est négatif pendant les trois premiers mois de cette phase (5-7, 11).

► La phase d'état

Au cours de la phase d'état, l'hyperéosinophilie est moindre, mais reste toujours observable ; la mise en évidence des œufs de douves dans les selles par examen direct est possible. La sérologie peut encore être positive, mais elle est négative dans les fascioloses très anciennes (5, 7, 11).

Il faut noter que des techniques d'imagerie peuvent compléter les outils diagnostiques évoqués dans les deux phases. Par ailleurs, les techniques d'amplification génique sont en cours de développement, mais ne sont pas encore utilisées en routine (5, 7, 11).

1.2.6 Prise en charge

La prise en charge se fonde, au-delà du traitement médicamenteux, sur des mesures de prévention individuelle consistant en l'éviction du cresson sauvage de l'alimentation, et collective consistant en la surveillance sanitaire des cressonnières industrielles (5, 7, 11).

Concernant le traitement des distomatoses, il repose sur l'administration d'un antiparasitaire, le triclabendazole (12). La guérison est confirmée par la disparition des signes cliniques et la normalisation rapide de l'éosinophilie. En revanche, la sérologie reste positive pendant plusieurs mois (5, 7, 11).

1.3 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie

Dans sa version actuelle² du sous-chapitre 7-05, figurent à la NABM pour la sérologie des distomatoses à *Fasciola hepatica*, cinq codes différents avec des libellés qui précisent, pour le dépistage et la confirmation, les différentes techniques sérologiques pouvant être utilisées. Le suivi est, quant à lui, réalisé par une des techniques ayant servi pour le dépistage initial (cf. Tableau 1).

Tableau 1. Codes NABM et libellés des actes relatifs à la sérologie des distomatoses à *Fasciola hepatica*

Code NABM	Libellés actuels à la NABM
4324	Dépistage par au moins deux techniques parmi les suivantes : ELS - HAGG - IFI - IDD
4325	Test de confirmation en utilisant la technique COES
4326	Test de confirmation en utilisant la technique IELP
4327	Test de confirmation en utilisant la technique IE
6324	Suivi avec examen itératif du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage par une des techniques mises en œuvre pour ce dépistage

ELS : électrosynérèse (contre immunoélectrophorèse) ; *HAGG* : hémagglutination sensibilisée ; *EIA* : technique immunoenzymatique (y compris immunocapture) ; *IFI* : immunofluorescence ; *IDD* : immunodiffusion double (Ouchterlony) ; *COES* : coélectrosynérèse avec sérum de référence positif ; *IE(L)P* : immunoélectrophorèse ; *IE* : immunoempreinte (Western Blot).

² http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm//telecharge/index_tele.php?p_site=AMELI : NABM, version 46, mise à jour en aout 2017, consulté le 31/01/2018.

2. Champ et méthode d'évaluation

2.1 Objectif de l'évaluation

Cette évaluation a pour objectif de définir les techniques de recherche d'anticorps considérées aujourd'hui comme les plus appropriées dans le diagnostic sérologique de la distomatose à *Fasciola hepatica* au regard des dernières données de la littérature et de la pratique.

2.2 Champ de l'évaluation

Les propositions de la CNAMTS relatives à la modification des actes de sérologie de la distomatose à *Fasciola hepatica* sont listées dans le Tableau 2 :

- pour la recherche initiale d'anticorps, l'introduction de l'EIA et de l'HAI ;
- la suppression de quatre techniques de recherche d'anticorps (IFI, IDD, HAGG, ELS) utilisées actuellement pour la recherche initiale (« dépistage ») ;
- le maintien de la technique EI pour la confirmation et la suppression de deux techniques COES et IELP ;
- la suppression de deux actes de confirmation et l'acte de suivi.

Tableau 2. Propositions de modifications et des libellés de la CNAMTS

Code NABM	Propositions
4324	Recherche d'anticorps par une technique parmi les suivantes : HAI - EIA
4325	Suppression de la confirmation par COES
4326	Suppression de la confirmation par IELP
4327	Confirmation si nécessaire par la technique d'IE
6324	Suppression du suivi

Les techniques d'imagerie, d'observation directe et de biologie moléculaire ne figurent pas dans les propositions de modification et n'intègrent pas le champ de cette évaluation.

2.3 Méthode d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport par la HAS est fondée, conformément à ce qui a été défini dans la feuille de route (1), sur :

- l'analyse critique de la littérature synthétique³ publiée après 2012, identifiée par une recherche documentaire systématique. En cas de carence de littérature synthétique de bonne qualité méthodologique, il sera alors recherché tous les documents décrivant de façon claire et/ou préconisant les techniques de sérodiagnostic, notamment ceux publiés par les organismes et agences sanitaires à l'étranger ;
- l'analyse des données de remboursement issues des bases de l'Assurance maladie ;
- le recueil de la position argumentée des organismes professionnels en tant que parties prenantes : Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière

³ Recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique, méta-analyses et revues systématiques.

(CNP-BAIHH), Conseil national professionnel d'infectiologie, laboratoire de parasitologie de l'hôpital Cochin⁴ ;

- la compilation des différents éléments dans un argumentaire qui est soumis directement au Collège de la HAS pour validation.

2.4 Recherche documentaire, sélection et analyse

2.4.1 Stratégie de recherche bibliographique et résultats

Conformément à la méthode d'évaluation retenue, seule la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique, méta-analyses et revues systématiques) a été recherchée. La recherche documentaire a été conduite de la manière suivante (Tableau 3) :

Tableau 3. Stratégie de recherche bibliographique

Sources interrogées	<i>Medline, Embase, Biosis Previews, Gale Group Health Periodicals Database</i> , banque de données en santé publique (BDSP), littérature scientifique en santé (LiSSa)
Recherches complémentaires	Sites Internet d'agences d'évaluation de technologies de santé, sites Internet d'organismes professionnels français et étrangers, références des publications identifiées
Période de recherche	Recherche de janvier 2012 à décembre 2017, veille documentaire jusqu'en mars 2018

Les équations de recherche, les mots clés utilisés et la liste des sites internet consultés figurent en Annexe 1.

Cette recherche documentaire a permis d'identifier 29 documents (recherche initiale et recherche complémentaire manuelle, puis veille).

2.4.2 Sélection des documents identifiés

La sélection des 29 documents identifiés par la recherche (sur base et manuelle) a permis d'exclure les revues générales, les documents ne traitant pas du diagnostic sérologique de la fasciolose chez l'Homme ou les documents hors sujet. Ont ainsi été exclus 26 documents (cf. Figure 1).

Au final, les trois documents sélectionnés sont :

- un rapport d'une conférence consensus d'experts sous l'égide de l'OMS publié en 2007 et intitulé « *Report of WHO Informal meeting on use of triclabendazole in fascioliasis control* » (13) ;
- une fiche technique à destination des professionnels, du *Center for disease control*⁵ des États-Unis de 2016 intitulée « *DPDx Laboratory identification of parasitic diseases of public health concern – Fascioliasis* » (11) ;
- une fiche technique à destination des professionnels, de l'agence de santé publique du Canada de 2010 intitulée « Fiche Technique santé-sécurité : agents pathogènes – *Fasciola hepatica* » (14).

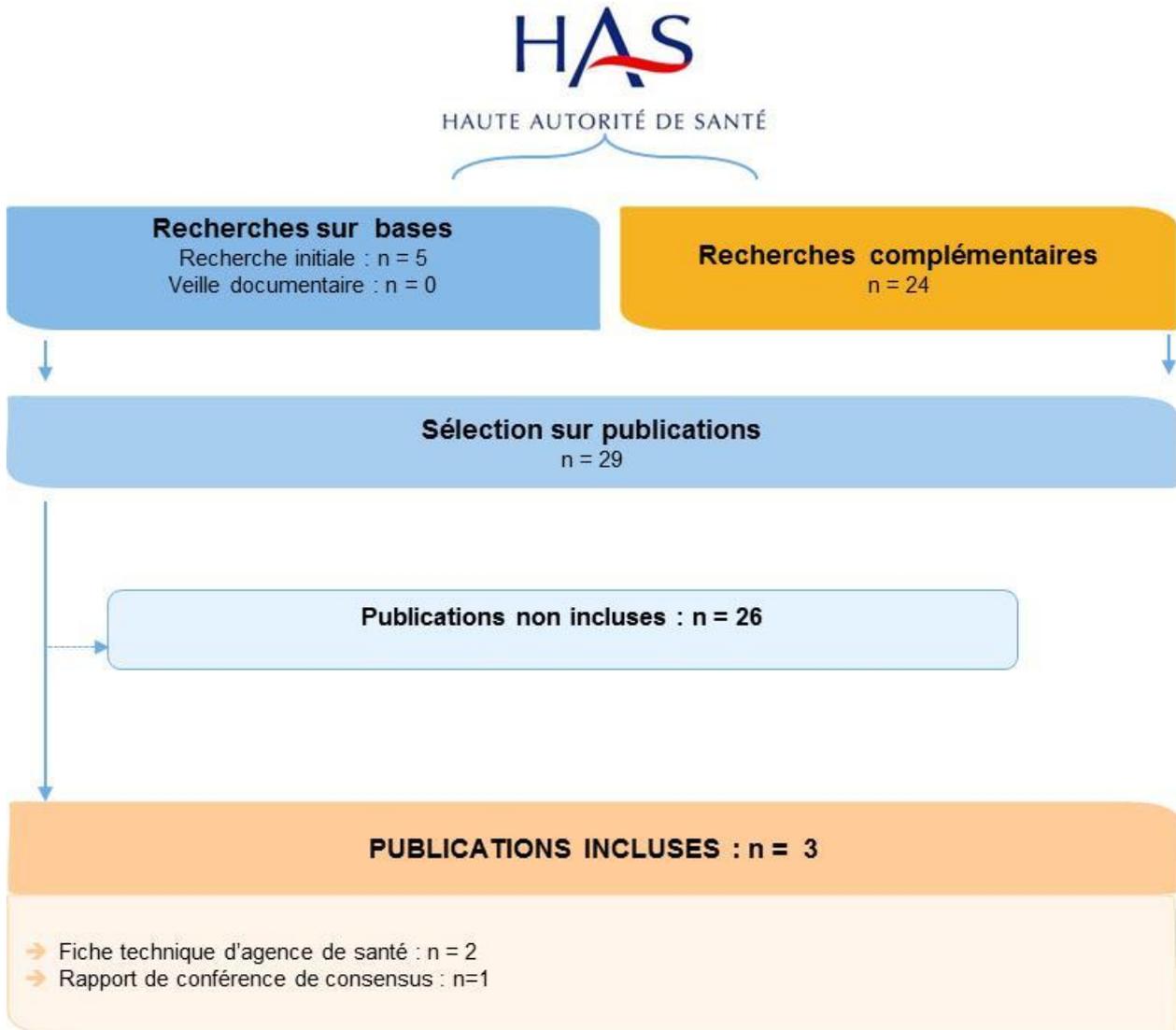
Ces trois documents s'apparentent à des recommandations de bonne pratique mais n'en sont pas *stricto sensu*. Ils traitent tous du diagnostic de la distomatose à *F. hepatica* et de la sérologie. La

⁴ Centre national de référence pour *Trichinella* et *Fasciola* jusqu'en 2011.

⁵ Principale agence gouvernementale nord-américaine de protection de la santé publique et de sécurité publique. L'équivalent européen est l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC).

recherche n'a pas permis d'identifier de revue systématique (avec ou sans méta analyse) ou de rapport d'évaluation technologique traitant des techniques de sérologie dans la fasciolose.

Figure 1. Diagramme de sélection des références bibliographiques



2.5 Recueil du point de vue des professionnels

2.5.1 Organismes consultés

Les professions sollicitées sont celles impliquées dans la réalisation ou la prescription des actes évalués. Leur point de vue a été recueilli *via* leurs conseils nationaux professionnels (CNP). Il s'agit du :

- CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie ;
- CNP de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière.

Le laboratoire de parasitologie de l'hôpital Cochin⁶ a également été consulté.

2.5.2 Modalité de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013⁷, dans le cas présent comme groupes professionnels concernés en pratique par les conséquences de ce rapport, c'est-à-dire par la réalisation ou la prescription des actes évalués dans ce rapport. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS⁸.

En pratique, le président de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS, ainsi qu'un exemplaire du document de travail de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique. Pour ce qui est du laboratoire de parasitologie de l'hôpital Cochin, le responsable a été destinataire de ces documents.

Cette sollicitation a été envoyée le 22 mars 2018. Les trois parties prenantes avaient jusqu'au 20 avril 2018 pour répondre au questionnaire. Cette période a été étendue au 14 mai 2018. La dernière réponse est parvenue le 09 mai 2018. Les points de vue émis par les deux parties prenantes qui ont répondu⁹, sont présentés *in extenso* en Annexe 3. Ces différents points de vue ont ensuite été synthétisés par la HAS dans la partie 3.3 de ce rapport.

⁶ Centre national de référence pour *Trichinella* et *Fasciola* jusqu'en 2011.

⁷ Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « *La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences* ». <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>.

⁸ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014. www.has-sante.fr.

⁹ Le CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie n'a pas répondu malgré une relance et prolongation de la durée de consultation.

3. Résultats de l'évaluation

3.1 Appréciation des données de l'assurance maladie

Les données issues des bases de remboursement du Régime général de l'assurance maladie pour les années 2014 et 2015¹⁰ sont présentées dans le Tableau 4 ci-dessous.

Il ressort de ces données que les actes : i) de confirmation avec les techniques de coélectrosynérèse (COES) (4325) et d'immunoélectrophorèse (IELP) (4326) et ; ii) de suivi (6324) ne sont quasiment plus réalisés. La COES et l'IELP sont des techniques qui sont considérées obsolètes par le demandeur. L'acte de suivi n'est également plus réalisé, il est indiqué dans la demande que le suivi passe aujourd'hui par l'imagerie.

Au regard des données de la base, les autres actes : le « dépistage » (recherche initiale code 4324) et le test de confirmation (code 4327), semblent toujours être réalisés. Les données contenues dans les bases de remboursement ne permettent par ailleurs pas d'identifier la ou les techniques utilisées pour l'examen de « dépistage ».

Tableau 4. Nombre d'actes de sérologie des distomatoses réalisés en 2014 et 2015

Code NABM	Libellés actuels à la NABM	Nombre d'actes réalisés en 2014	Nombre d'actes réalisés en 2015
4324	« Dépistage » par au moins deux techniques parmi les suivantes : ELS - HAGG - IFI - IDD	3 696	3 851
4325	Test de confirmation en utilisant la technique COES	0	0
4326	Test de confirmation en utilisant la technique IELP	34	29
4327	Test de confirmation en utilisant la technique IE	801	707
6324	Suivi avec examen itératif du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage par une des techniques mises en œuvre pour ce dépistage	3	4

ELS : électrosynérèse (contre immunoélectrophorèse) ; HAGG : hémagglutination sensibilisée ; EIA : technique immunoenzymatique (y compris immuno-capture) ; IFI : immunofluorescence ; IDD : immunodiffusion double (Ouchterlony) ; COES : coélectrosynérèse avec sérum de référence positif ; IE(L)P : immunoélectrophorèse ; IE : immunoempreinte (Western Blot).

Il ressort de l'analyse des données de pratique en France que les techniques de COES et d'IELP ne sont plus utilisées pour la confirmation du diagnostic initial de la distomatose à *Fasciola hepatica*, de même que l'examen de suivi n'est plus réalisé.

¹⁰ Source BIOLAM Ameli, consulté le 31/01/2018, les données pour 2016 et 2017 n'étaient pas disponibles au moment de la consultation de la base.

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-de-biologie-medicale/biolam/biolam-2013-2015.php>

3.2 Appréciation des données de la littérature

3.2.1 Présentation des documents

Les trois documents analysés sont présentés dans le Tableau 5.

Le premier document est un « rapport d'une conférence consensus d'experts sous l'égide de l'OMS », il se fonde sur avis d'experts sans appeler explicitement les références au sein du texte (13). Les deux autres documents sont des fiches techniques d'agence de santé d'Amérique du Nord. Elles se fondent sur une ou deux études de mise au point des tests mentionnés (11, 14). Le niveau de preuve de tous ces documents est jugé faible.

3.2.2 Données de la littérature et principales préconisations

Les préconisations de ces documents sont détaillées dans le Tableau 5.

Les techniques de recherche des anticorps sériques spécifiques mentionnés dans la littérature analysée sont :

- l'**EIA** pour l'ensemble des documents (11, 13, 14) ;
- l'**IE**, citée dans deux des documents (11, 14) ;
- et l'**HAI**, citée dans un document (14).

Il est précisé que la recherche d'anticorps trouve son utilité dans les deux phases de la pathologie (phase aiguë et phase chronique) (11, 13).

Par ailleurs, la place de chaque technique dans la séquence diagnostique (recherche initiale ou confirmation) n'est précisée dans aucun document.

Concernant le suivi, la sérologie n'est évoquée dans aucun document.

Les techniques de recherche des anticorps sériques décrites dans la littérature synthétique analysée sont : l'EIA, l'HAI et l'IE. Les autres techniques ELS, HAGG, IFI, IDD, COES et IELP, ainsi que l'examen suivi par sérologie, ne sont pas mentionnées.

Il apparait donc que : i) l'ajout des techniques d'EIA et d'HAI ; ii) le maintien d'IE et iii) la suppression des autres techniques (ELS, HAGG, IFI, IDD, COES et IELP) sont congruents avec les modifications de la nomenclature proposées par le demandeur.

Tableau 5. Principales données de la littérature

Références	Type de document	Principales données sur la sérologie	Remarques
OMS, 2007 (13)	Rapport d'une conférence consensus d'experts sous l'égide de l'OMS	Seule la technique d'EIA est mentionnée pour la recherche d'IgG. Elle intervient dans le diagnostic des deux phases de la distomatose. Phase d'invasion ou aiguë : après la mise en évidence de consommation de plantes susceptibles d'être vectrices du parasite et une clinique évocatrice (fièvres, douleurs hépatiques, éosinophilie...). Phase d'état ou chronique : en complément d'un examen des selles.	La méthode d'élaboration n'est pas explicitée. Les références ne sont pas appelées dans le texte. Le suivi n'est pas évoqué. L'IE n'est pas mentionnée.
CDC, 2016 (11)	Fiche technique	Les techniques d'EIA et d'IE sont mentionnées. « La sérologie est utile dans les deux phases de la maladie, en phase aiguë lorsqu'il n'y a pas encore d'œufs dans les selles, et en phase chronique pour confirmer le diagnostic lorsque l'émission des œufs est faible ou sporadique ».	Il ne s'agit pas d'une recommandation, mais d'une fiche technique d'information et d'aide à destination des professionnels de santé. Il n'est pas précisé la place de chacun de ces tests dans le diagnostic ; <i>i.e.</i> recherche initiale ou confirmation. Le suivi n'est pas évoqué.
Agence de la santé publique du Canada, 2010 (14)	Fiche technique	Les techniques d'EIA, d'HAI et d'IE sont mentionnées. « Ces techniques permettent de détecter les anticorps dirigés contre les antigènes sécrétés par les douves adultes deux à quatre semaines après l'infection ».	Il ne s'agit pas d'une recommandation, mais d'une fiche technique d'information et d'aide à destination des professionnels de santé. Il n'est pas précisé la place de chacun de ces tests dans le diagnostic ; <i>i.e.</i> recherche initiale ou confirmation. Le suivi n'est pas évoqué.

3.3 Synthèse du point de vue des parties prenantes

Deux des trois parties prenantes sollicitées ont répondu au questionnaire qui leur a été adressé :

- le Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière ;
- le laboratoire de parasitologie de l'hôpital Cochin.

Le Conseil national professionnel d'inféctiologie - Fédération française d'inféctiologie n'a pas répondu à la sollicitation.

Des deux organismes qui ont répondu, aucun n'a émis de réserve sur l'analyse de la littérature et ses conclusions.

► Recherche d'anticorps

Les deux parties prenantes confirment que la recherche d'anticorps se fait en première ligne sur prélèvement sanguin par test immunoenzymatique (EIA) ou par hémagglutination indirecte (HAI). L'une d'entre-elles précise que ces tests manquent de spécificité et que des réactions croisées avec d'autres helminthes sont possibles. Il a été indiqué que la lecture du test HAI est délicate et que cette technique était de moins en moins utilisée.

Les deux parties prenantes confirment que le résultat de la recherche d'anticorps en première ligne est confirmé par la réalisation de l'immunoempreinte (IE) qui est la technique la plus spécifique.

Concernant les autres techniques de recherche d'Ac, les deux parties prenantes confirment que les techniques d'immunoélectrophorèse (IELP), d'électrosynérèse (ELS), de coélectrosynérèse (COES), d'hémagglutination sensibilisée (HAGG), d'immunofluorescence indirecte (IFI) et d'immunodiffusion double (IDD-Ouchterlony), sont aujourd'hui des techniques obsolètes. L'une d'entre-elles précise, par ailleurs, que l'IFI, l'ELS, la COES et l'IELP sont encore utilisés par certains laboratoires en France.

► Suivi

Les parties prenantes confirment que le suivi de la distomatose ne passe plus par une sérologie avec une recherche itérative des anticorps circulants du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage. Le suivi passe par des techniques d'imagerie. Elles précisent cependant que dans le cas particulier d'une imagerie négative au cours de la phase précoce de la maladie (phase d'invasion) ; le suivi sérologique à 1, 3 et 6 mois permet de juger de l'efficacité du traitement.

► Conclusion des points de vue des parties prenantes

Deux des trois parties prenantes sollicitées ont répondu et sont favorables aux modifications des techniques proposées pour le diagnostic et le suivi de la distomatose :

- maintien de la recherche d'anticorps sur prélèvement sanguin par technique immunoenzymatique (EIA ou « ELISA ») et par immunoempreinte (IE « Western blot ») ;
- inscription de la technique d'hémagglutination indirecte (HAI), même si elle est de moins en moins utilisée ;
- suppression des techniques obsolètes l'immunoélectrophorèse (IELP), l'électrosynérèse (ELS), la coélectrosynérèse (COES), l'hémagglutination sensibilisée (HAGG), l'immunofluorescence indirecte (IFI) et l'immunodiffusion double (IDD-Ouchterlony) ;
- suppression du suivi sérologique avec recherche itérative des anticorps du sérum ayant servi au sérodiagnostic de « dépistage », **sauf** dans le cas particulier d'un diagnostic dans la phase très précoce de la maladie (phase d'invasion).

Conclusion

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) a sollicité, en septembre 2015, l'avis de la HAS sur la révision de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) concernant les actes relatifs au diagnostic biologique de plus de 20 infections en parasitologie et en mycologie. Le présent travail traite des actes liés au diagnostic et au suivi de la distomatose.

L'objectif de ce travail est de renseigner les techniques de sérodiagnostic actuellement pertinentes pour le diagnostic de la distomatose.

Les conclusions de la HAS sont présentées dans l'encadré ci-dessous et se fondent sur :

- l'analyse critique de la littérature synthétique ;
- la position argumentée de deux parties prenantes (le Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière, le laboratoire de parasitologie de l'hôpital Cochin) ayant répondu au questionnaire de la HAS.

Les éléments recueillis au cours de cette évaluation convergent avec la majorité des modifications de la nomenclature proposées.

La HAS considère que :

- le diagnostic d'une suspicion de distomatose passe par la recherche d'anticorps circulant par technique immunoenzymatique (EIA ou « ELISA ») ou d'hémagglutination indirecte (HAI) et par immunoempreinte (IE « Western blot ») ;
- les autres techniques sont obsolètes : l'immunoélectrophorèse (IELP), l'électrosynérèse (ELS), la coélectrosynérèse (COES), l'hémagglutination sensibilisée (HAGG), l'immunofluorescence indirecte (IFI) et l'immunodiffusion double (IDD-Ouchterlony) ;
- le suivi sérologique de la distomatose avec une recherche itérative d'anticorps du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage n'est indiqué que dans le cas particulier d'un diagnostic au cours de la phase précoce de la maladie (phase d'invasion). Il permet de suivre l'efficacité du traitement. Dans les autres cas le suivi est réalisé aujourd'hui par imagerie.

Annexe 1. Recherche documentaire

► Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

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

Le Tableau 6 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données Medline. Le nombre total de références obtenues par interrogation de cette base de données bibliographiques est 5.

Tableau 6. Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Type d'étude / sujet		Période
	Termes utilisés	
Diagnostic de la distomatose à <i>Fasciola hepatica</i>		01/2012 – 12/2017
Étape 1	(Fascioliasis OU Fasciola hepatica)/de OU fasciolosi* OU fasciolias* OR fasciolas* OU distomatos* OU Fasciola hepatica OU Liver Fluke*)ti,ab	
Et Étape 2	(Guide OU guidance* OU recommandation* OU guideline* OU statement* OU consensus OU position paper)/ti OU (Guidelines as topic OU health planning guidelines OU Practice Guidelines as topic OU Consensus Development Conferences as topic OU Consensus Development Conferences, NIH as topic)/de OU (practice guideline OU guideline OU Consensus Development Conference OU Consensus Development Conference, NIH OU Government Publications)/pt OU (metaanalys* OU meta-analys* OU meta analysis OU systematic review* OU systematic overview* OU systematic literature review* OU systematical review* OU systematical overview* OU systematic literature review* OU systematic literature search/ti,ab OU meta-analysis as topic/de OU meta-analysis/pt OU cochrane database syst rev/ta)	

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; pt : publication type

► Liste des sites consultés

Académie de médecine

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Association française des enseignants de Parasitologie et Mycologie - ANOFEL

Banque de Données en Santé Publique - BDSP
Bibliothèque Interuniversitaire de Santé - BIUS
Bibliothèque médicale Lemanissier - Lemanissier
CISMeF
EMC traité
Haut conseil de la santé publique - HCSP-i
Institut de recherche pour le développement - IRD
Institut Pasteur
Santé Publique France - SPF
Société de pathologie exotique
Société de pathologie infectieuse de langue française - SPILF
Société française de biologie clinique - SFBC
Société Française de Médecine Générale - SFMG
Société Française de Parasitologie

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR
American association for clinical chemistry - AACC
American College of Physicians - ACP
American society of parasitologists - ASP
American Society of Tropical Medicine and Hygiene - ASTMH
Asia-Pacific Society of Clinical Microbiology and Infection - APSCMI
Association française des enseignants de Parasitologie et Mycologie - ANOFEL
Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada - AMMI
Australasian College of Tropical Medicine - ACTM
Australasian Society for Infectious Diseases - ASID
Australian Society for Parasitology - ASP
BC Guideline - British Columbia Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC
BMJ Clinical Evidence - BMJ CE
British Infection Association - BIA
British Society for Parasitology - BSP
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases - CACMID
Canadian Foundation for Infectious Diseases - CFID
Centers for Disease Control and Prevention - CDC

Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
Centre for Reviews and Dissemination - CRD databases
Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI
CMA Infobase
Cochrane Library
Collège des médecins du Québec - CMQ
European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC
European Commission - Public health
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID
Guidelines - Summarising clinical guidelines for primary care
Guidelines International Network - GIN
Health and Medicine Division - HMD
Health Evidence Network - WHO - HEN
Health Technology Assessment – International - HTAi
Infectious Diseases Society of America - IDSA
Institut de recherche pour le développement - IRD
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESS
Institut national de santé publique du Québec - INSPQ
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Institute of Tropical Medicine - ITG
International Commission on Trichinellosis
International Federation for Tropical Medicine - IFTM
International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA
International Society for Infectious Diseases - ISID
Laboratoire de santé publique du Québec - LSPQ
Ministry of Health of New Zealand
Ministry of Health Singapore - Clinical Practice Guidelines
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA
National Electronic Library of Infection - NELI
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Health Services - NHS
National Health Services Scotland - NHS Scotland
National Institute for Health and Care Excellence - Evidence search
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
National Institute for Health Research - Health Technology Assessment programme

National Institutes of Health - NIH

Neglected tropical disease support center - NTD

Public Health England - PHE

PubMed Health

Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene - RSTMH

Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN

Société québécoise de biologie clinique - SQBC

Toward Optimized Practice - TOP

Tripdatabase

U.S. Preventive Services Task Force - USPSTF

Veterans Affairs Technology Assessment Program

Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines - VA/DoD

World Health Organization - WHO

Annexe 2. Liste des tableaux

Tableau 1. Codes NABM et libellés des actes relatifs à la sérologie des distomatoses à <i>Fasciola hepatica</i>	9
Tableau 2. Propositions de modifications et des libellés de la CNAMTS.....	10
Tableau 3. Stratégie de recherche bibliographique.....	11
Tableau 4. Nombre d'actes de sérologie des distomatoses réalisés en 2014 et 2015.....	14
Tableau 5. Principales données de la littérature	16
Tableau 6. Stratégie de recherche dans la base de données Medline	19
Figure 1. Diagramme de sélection des références bibliographiques	12

Annexe 3. Contributions *in extenso* des parties prenantes

QUESTIONNAIRE ET RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL

ACTUALISATION DES ACTES DE BIOLOGIE MÉDICALE RELATIFS AU DIAGNOSTIC DE LA CYSTICERCOSE, DISTOMATOSE, ET TRICHINELLOSE

MARS 2018

L'objectif de ce questionnaire est de recueillir la position de votre organisme professionnel ou laboratoire quant aux techniques de diagnostic sérologique actuellement utilisées pour le diagnostic des trois parasitoses suivantes : cysticercose, distomatose et trichinellose, en vue d'actualiser la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents sources¹¹ auxquels vous vous référez et de les joindre aux réponses du questionnaire.

Les professions sollicitées sont celles impliquées dans la réalisation ou la prescription des actes évalués. Il s'agit du :

- CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie ;
- CNP de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière ;
- laboratoire de parasitologie de l'hôpital Cochin.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, les argumentaires qui vous ont été transmis demeurent par conséquent strictement confidentiels.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le **20 avril 2018** (has.seap.secretariat@has-sante.fr). Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par la position de votre organisme, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.

¹¹ Ces documents doivent répondre aux critères de sélection énoncés dans les argumentaires (partie 2.4).

► **Conseil National Professionnel de Biologie des Agents Infectieux-Hygiène Hospitalière**

B – DISTOMATOSE à *F. hepatica*

De l'argumentaire ci-joint, il ressort les éléments suivants qui sont résumés ci-après dans le tableau :

Libellé <u>actuel</u> de l'acte à la NABM (aout 2017)	Propositions de <u>modifications</u> émises par la CNAMTS	Synthèse de l'analyse de la littérature (cf. chapitre 3 de l'argumentaire)
Sérologie parasitaire – DISTOMATOSE		
Dépistage par au moins deux techniques parmi les suivantes : ELS - HAGG - EIA - IFI - IDD (code 4324)	Modification Recherche d'anticorps par une technique parmi les suivantes : HAI - EIA	Les techniques mentionnées sont l'EIA, l'HAI et l'IE. Les autres techniques ELS, HAGG, IFI, IDD, COES et IELP ne sont pas mentionnées dans la littérature synthétique analysée.
Test de confirmation en utilisant la technique COES (code 4325)	Suppression	N'est plus utilisé
Test de confirmation en utilisant la technique IELP (code 4326)	Suppression	N'est plus utilisé
Test de confirmation en utilisant la technique IE (code 4327)	Maintien (aucune modification envisagée)	L'IE fait partie des techniques mentionnées.
Suivi avec examen itératif du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage par une des techniques mises en œuvre pour ce dépistage (code 6324)	Suppression	N'est plus utilisé, le suivi est réalisé par imagerie

ELS : électrosynérèse (contre immunoélectrophorèse) ; HAGG : hémagglutination sensibilisée ; EIA : technique immunoenzymatique (y compris immuno-capture) ; IFI : immunofluorescence ; IDD : immunodiffusion double (Ouchterlony) ; COES : coélectrosynérèse avec sérum de référence positif ; IE(LP) : immunoélectrophorèse ; IE : immunoempreinte (Western Blot).

Votre organisme considère-t-il que les tests immunoenzymatique (EIA ou « ELISA ») et l'hémagglutination indirecte (HAI) sont les deux techniques actuellement utilisées pour la recherche initiale de la distomatose à *F. hepatica* ?

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse :

L'ELISA est utilisée assez largement. La place de l'HAI se réduit, ce qui est attendu.

B1 Il est regrettable que les tests « rapides » de type latéral flow ne soient pas plus utilisés, étudiés, ni même mentionnés.

J Clin Diagn Res. 2017 Jun;11(6):OE05-OE10. Immunodiagnosis of Human Fascioliasis: An Update of Concepts and Performances of the Serological Assays.

Sarkari B1, Khabisi SA2.

Parasitology. 2014 Dec;141(14):1918-46. doi: 10.1017/S0031182014000869. Epub 2014 Jul 31. Diagnosis of human fascioliasis by stool and blood techniques: update for the present global scenario. Mas-Coma S, Bargues MD, Valero MA.

B2 Votre organisme considère-t-il que l'immunoempreinte (IE) (Western blot) est la technique actuellement utilisée pour la confirmation du diagnostic de la distomatose à *F. hepatica* après une recherche initiale d'anticorps positive (EIA ou

HAI positif) ?

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse :

Oui, l'immunoblot reste une technique de confirmation malgré ses faiblesses inhérentes à son principe. En attendant des techniques moléculaires plus performantes.

Votre organisme peut-il confirmer que l'immunoélectrophorèse (IELP), l'électrosynérèse (ELS), la coélectrosynérèse (COES), l'hémagglutination sensibilisée (HAGG), l'immunofluorescence indirecte (IFI) et l'immunodiffusion double (IDD-Ouchterlony), sont aujourd'hui des techniques obsolètes qui ne sont plus utilisées dans le diagnostic (recherche initiale ou confirmation) de la distomatose à *F. hepatica*, comme l'indique la littérature analysée ?

B3

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse :

Oui, ces techniques sont obsolètes car elles sont pour l'essentiel très dépendantes de la source d'antigènes et de leur préparation, ce qui ne permet pas de portabilité des résultats, ni d'accréditation solide.

Votre organisme confirme-t-il que le suivi de la distomatose ne passe plus par une recherche itérative des anticorps circulants, mais par des techniques d'imagerie, comme l'indique la littérature analysée ?

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse :

B4

Les experts en imagerie sensibilisés à la Fasciolase sont probablement moins nombreux que ceux en charge de la neuro-imagerie. Cependant, les performances actuelles permettent un suivi thérapeutique plus performant que la biologie actuelle.

Clin Imaging. 2016 Mar-Apr;40(2):251-5. CT findings of human Fasciola hepatica infection : case reports and review of the literature. Patel NU, Bang TJ, Dodd GD.

Ponctuellement, le suivi sérologique peut avoir un intérêt dans la prise en charge : Mekky MA et al. Human fascioliasis : a re-emerging disease in upper Egypt. Am J Trop Med Hyg. 2015 Jul;93(1):76-9.

REMARQUES LIBRES

R1

Avez-vous des informations complémentaires à apporter ?

Réponse :

R2

Avez-vous des observations sur les versions intermédiaires des trois argumentaires de la HAS fournis (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur, points à ajouter, autre...) ?

Réponse :

► Laboratoire de bactériologie de l'hôpital Cochin

B – DISTOMATOSE à *F. hepatica*

De l'argumentaire ci-joint, il ressort les éléments suivants qui sont résumés ci-après dans le tableau :

Libellé <u>actuel</u> de l'acte à la NABM (aout 2017)	Propositions de <u>modifications</u> émises par la CNAMTS	Synthèse de l'analyse de la littérature (cf. chapitre 3 de l'argumentaire)
Sérologie parasitaire – DISTOMATOSE		
Dépistage par au moins deux techniques parmi les suivantes : ELS - HAGG - EIA - IFI - IDD (code 4324)	Modification Recherche d'anticorps par une technique parmi les suivantes : HAI - EIA.	Les techniques mentionnées sont l'EIA, l'HAI et l'IE. Les autres techniques ELS, HAGG, IFI, IDD, COES et IELP ne sont pas mentionnées dans la littérature synthétique analysée.
Test de confirmation en utilisant la technique COES (code 4325)	Suppression	N'est plus utilisé
Test de confirmation en utilisant la technique IELP (code 4326)	Suppression	N'est plus utilisé
Test de confirmation en utilisant la technique IE (code 4327)	Maintien (aucune modification envisagée)	L'IE fait partie des techniques mentionnées.
Suivi avec examen itératif du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage par une des techniques mises en œuvre pour ce dépistage (code 6324)	Suppression	N'est plus utilisé, le suivi est réalisé par imagerie

ELS : électrosynérèse (contre immunoélectrophorèse) ; HAGG : hémagglutination sensibilisée ; EIA : technique immunoenzymatique (y compris immuno-capture) ; IFI : immunofluorescence ; IDD : immunodiffusion double (Ouchterlony) ; COES : coélectrosynérèse avec sérum de référence positif ; IE(L)P : immunoélectrophorèse ; IE : immunoempreinte (Western Blot).

Votre organisme considère-t-il que les tests immunoenzymatique (EIA ou « ELISA ») et l'hémagglutination indirecte (HAI) sont les deux techniques actuellement utilisées pour la recherche initiale de la distomatose à *F. hepatica* ?

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

B1 Réponse :

Les tests HAI et EIA sont en effet les plus utilisés car il s'agit de tests commercialisés. Cependant l'IFI et ELS, non commercialisées, sont encore réalisées par certains laboratoires de parasitologie (6). Ces tests manquent de sensibilité et de spécificité, et l'HAI est de lecture délicate. La spécificité (réactions croisées avec d'autres helminthes) est diminuée quand les Ag utilisés sont somatiques ou excrétés-sécrétés (8).

B2 **Votre organisme considère-t-il que l'immunoempreinte (IE) (Western blot) est la technique actuellement utilisée pour la confirmation du diagnostic de la distomatose à *F. hepatica* après une recherche initiale d'anticorps positive (EIA ou HAI positif) ?**

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse :

Oui. L'IE est plus spécifique (100 %) (9, 10). Cependant, la COES et l'IELP, non commercialisées, sont encore réalisées par certains laboratoires de parasitologie (6).

B3

Votre organisme peut-il confirmer que l'immunoélectrophorèse (IELP), l'électrosynérèse (ELS), la coélectrosynérèse (COES), l'hémagglutination sensibilisée (HAGG), l'immunofluorescence indirecte (IFI) et l'immunodiffusion double (IDD-Ouchterlony), sont aujourd'hui des techniques obsolètes qui ne sont plus utilisées dans le diagnostic (recherche initiale ou confirmation) de la distomatose à *F. hepatica*, comme l'indique la littérature analysée ?

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse :

Oui, sauf l'IFI, l'ELS, la COES et l'IELP qui sont encore utilisées par certains laboratoires de parasitologie (6).

B4

Votre organisme confirme-t-il que le suivi de la distomatose ne passe plus par une recherche itérative des anticorps circulants, mais par des techniques d'imagerie comme l'indique la littérature analysée ?

(Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse :

Oui. La sérologie reste positive pendant plusieurs mois. Le suivi de l'infection est clinique, radiologique et biologique (normalisation de l'éosinophilie). Cependant, en cas de distomatose avec une imagerie négative (phase d'invasion) ou limite, le suivi sérologique (1, 3 et 6 mois) est un élément supplémentaire qui permet de juger de l'efficacité du traitement.

REMARQUES LIBRES

R1

Avez-vous des informations complémentaires à apporter ?

Réponse :

Fasciolose

- Le diagnostic biologique de distomatose à *Fasciola hepatica* requiert la recherche d'anticorps sériques, la recherche d'Ag parasites ou du parasite dans les selles (17).

R2

Avez-vous des observations sur les versions intermédiaires des trois argumentaires de la HAS fournis (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur, points à ajouter, autre...) ?

Réponse :

Références

1. Del Brutto OH, Nash TE, White AC Jr, Rajshekhar V, Wilkins PP, Singh G, Vasquez CM, Salgado P, Gilman RH, Garcia HH. Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15;372:202-210.
2. Garcia HH, Castillo Y, Gonzales I, Bustos JA, Saavedra H, Jacob L, Del Brutto OH, Wilkins PP, Gonzalez AE, Gilman RH; Cysticercosis Working Group in Peru. Low sensitivity and frequent cross-reactions in commercially available antibody detection ELISA assays for *Taenia solium* cysticercosis. *Trop Med Int Health.* 2018 Jan;23(1):101-105.
3. Almeida CR, Ojopi EP, Nunes CM, Machado LR, Takayanagui OM, Livramento JA, Abraham R, Gattaz WF, Vaz AJ, Dias-Neto E. *Taenia solium* DNA is present in the cerebrospinal fluid of neurocysticercosis patients and can be used for diagnosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Aug;256(5):307-10.
4. Michelet L, Fleury A, Sciutto E, Kendjo E, Fragoso G, Paris L, Bouteille B. Human neurocysticercosis: comparison of different diagnostic tests using cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol.* 2011 Jan;49(1):195-200.
5. Yera H, Dupont D, Houze S, Ben M'rad M, Pilleux F, Sulahian A, Gatey C, Gay Andrieu F, Dupouy-Camet J. Confirmation and follow-up of neurocysticercosis by real-time PCR in cerebrospinal fluid samples of patients living in France. *J Clin Microbiol.* 2011 Dec;49(12):4338-40.
6. Anofel. Analyses rares. Sérologies parasitaires. Catalogue Sept 2017. http://anofel.net/images/analysesrares/seropara_092017
7. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol.* 2014 Dec;13(12):1202-15.
8. Sarkari B, Khabisi SA. Immunodiagnosis of Human Fascioliasis: An Update of Concepts and Performances of the Serological Assays. *J Clin Diagn Res.* 2017 Jun;11(6):OE05-OE10. Review.
9. Hammami H, Ayadi A, Camus D, Dutoit E. [Diagnostic value of the demonstration of specific antigens of *Fasciola hepatica* by western blot technique]. *Parasite.* 1997 Sep;4(3):291-5.
10. Escalante H, Davelois K, Ortiz P, Rodríguez H, Díaz E, Jara C. [Western blot technique standardization of the diagnosis of human fasciolosis using *Fasciola hepatica* excreted-secreted antigens]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011 Jul-Sep;28(3):454-61.
11. Dupouy-Camet J, Murrel KD. Guidelines for the surveillance, management, prevention and control of trichinellosis. *FAO/WHO/OIE 2007*; p. 108 <http://www.oie.int/doc/ged/D11303.PDF>
12. Dupouy-Camet J, Lacour S, Vallée I, Yera H, Boireau P. Trichinelloses. *EMC - Maladies infectieuses 2015*; 12 : 1-13.
13. Yera H, Andiva S, Perret C, Limonne D, Boireau P, Dupouy-Camet J. Development and evaluation of a Western blot kit for diagnosis of human trichinellosis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003 Sep;10(5):793-6.
14. Gari-Toussaint M, Tieulié N, Baldin J, Dupouy-Camet J, Delaunay P, Fuzibet JG, Le Fichoux Y, Pozio E, Marty P. Human trichinellosis due to *Trichinella britovi* in southern France after consumption of frozen wild boar meat. *Euro Surveill.* 2005 Jun;10(6):117-8.

15. Mendez-Loredo B, Martínez y Zamora R, Chapa-Ruiz R, Salinas-Tobón R. Class specific antibody responses to newborn larva antigens during *Trichinella spiralis* human infection. *Parasite*. 2001 Jun;8(2 Suppl):S152-7.
16. Paredes A, Sáenz P, Marzal MW, Orrego MA, Castillo Y, Rivera A, Mahanty S, Guerra-Giraldez C, García HH, Nash TE; Cysticercosis Working Group in Peru. Anti-*Taenia solium* monoclonal antibodies for the detection of parasite antigens in body fluids from patients with neurocysticercosis. *Exp Parasitol*. 2016 Jul;166:37-43.
17. Mas-Coma S, Bargues MD, Valero MA. Diagnosis of human fascioliasis by stool and blood techniques: update for the present global scenario. *Parasitology*. 2014 Dec;141(14):1918-46.

Références

1. Haute Autorité de Santé. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la distomatose à *Fasciola hepatica*, la cysticercose et la trichinellose. Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/fdr_distomatoses_cysticercose_trichinellose_vd.pdf
2. Aksoy DY, Kerimoglu U, Oto A, Erguven S, Arslan S, Unal S, *et al.* Infection with *Fasciola hepatica*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(11):859-61.
3. Centers for disease control and prevention. Fascioliasis. Resources for Health Professionals. Atlanta: CDC; 2014.
https://www.cdc.gov/parasites/fasciola/health_professionals/index.html
4. Centers for disease control and prevention. Fascioliasis. Biology. Atlanta: CDC; 2013.
<https://www.cdc.gov/dpdx/fascioliasis/>
5. World Health Organization. Fascioliasis diagnosis, treatment and control strategy [En ligne] 2005.
http://www.who.int/foodborne_trematode_infections/fascioliasis/fascioliasis_diagnosis/en/
6. Collet J-P, Récopé S, Dreyfuss G, Dardé M-L. Les distomatoses et leur diagnostic au laboratoire. *Revue francophone des laboratoires* 2012;(440):57-66.
7. Association française des enseignants de parasitologie et mycologie. Distomatose. Dans: Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Réussir les épreuves classantes nationales. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016. p. 156-63.
8. Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail. *Fasciola hepatica*. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments. Maisons-Alfort: ANSES; 2011.
<https://www.anses.fr/en/system/files/BIORISK2016SA0072Fi.pdf>
9. Direction régionale des affaires sanitaires et sociales du Nord-Pas de Calais, Centre hospitalier de Tourcoing, Institut de veille sanitaire. Epidémie de distomatose à *Fasciola Hepatica* dans la région Nord Pas-de-Calais. Saint-Maurice: INVS; 2003.
10. Stanford University. Fascioliasis [En ligne]. Stanford.
<https://web.stanford.edu/group/parasites/ParaSites2001/fascioliasis/Fasciola.htm>
11. Centers for disease control and prevention. Fascioliasis. DPDx - Laboratory Identification of Parasitic Diseases of Public Health Concern. Atlanta: CDC; 2016.
<https://www.cdc.gov/dpdx/fascioliasis/>
12. Ministère des solidarités et de la santé. Egaten 250 mg, comprimé sécable. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. Paris 2017.
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67258794&typedoc=R>
13. World Health Organization. Report of the WHO Informal Meeting on use of triclabendazole in fascioliasis control. WHO headquarters, Geneva, Switzerland 17–18 October 2006. Geneva: WHO; 2007.
http://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/WHO_CDS_NTD_PCT_2007.1.pdf
14. Agence de la santé publique du Canada. Fiche technique santé-sécurité : agents pathogènes. *Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica*. Ottawa: ASPC; 2010.
<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agent-pathogenes-evaluation-risques/fasciola-hepatica.html>

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Juillet 2018
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Renseigner les techniques de sérodiagnostic actuellement pertinentes pour le diagnostic de la distomatose
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.5
Demandeur	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Nadia ZEGHARI-SQUALLI) Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : CNP de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière. Laboratoire de parasitologie de l'hôpital Cochin. Cf. Chapitre 2.5.1
Recherche documentaire	De janvier 2012 à mars 2018 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 1) Réalisée par Marie GEORGET, documentaliste, avec l'aide de Yasmine LOMBRY, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Nadia ZEGHARI-SQUALLI, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : juin 2018
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Avis HAS (juin 2018) disponible sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr