



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Modification de la Nomenclature des
actes de biologie médicale pour les
actes de recherche du *Treponema
pallidum* (bactérie responsable de la
syphilis)

Mai 2015

Cet argumentaire est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

2, 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	7
1. Contexte	8
1.1 Source d'information.....	8
1.2 Généralités	8
1.3 Dépistage et diagnostic de la syphilis	8
1.4 Tests sérologiques disponibles pour la recherche du <i>Treponema pallidum</i>	10
1.5 La stratégie de diagnostic et de dépistage actuelle selon la NABM.....	10
1.6 Présentation de la demande de modification et motivation	11
2. Méthode d'évaluation	13
2.1 Recherche documentaire et sélections documentaires	13
2.2 Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée.....	14
2.3 Recueil de quelques expériences de terrain	15
3. Résultats de l'évaluation	16
3.1 Analyse de la littérature	16
3.2 Résultats des interrogations effectuées	22
Conclusion	24
Annexe 1. Recherche documentaire.....	25
Annexe 2. Résumé des conclusions du rapport de l'OMS (13).....	27
Annexe 3. Grille AGREE II pour analyser la qualité méthodologique des recommandations de bonnes pratiques	28
Annexe 4. Grille INAHTA pour analyser la qualité méthodologique des rapports d'évaluation technologique	29
Annexe 5. Courrier de la HAS à l'attention du CNR-Syphilis	30
Annexe 6. Courrier de la HAS à l'attention de l'EFS	31
Annexe 7. Courrier de la HAS à l'attention du CTSA	32
Annexe 8. Analyse critique et qualité méthodologique des recommandations selon la grille AGREE II	33
Annexe 9. Résultats de l'analyse critique des recommandations et des rapports identifiés	34
Annexe 10. Résultat de l'analyse critique du rapport selon la grille INAHTA.....	35
Annexe 11. Evolution de l'utilisation des différents tests tréponémiques dans les LBM entre 2004 et 2013 (données ANSM).....	36
Annexe 12. Réponses du CNR-Syphilis.....	37
Annexe 13. Communication de BIOMNIS sur les performances des tests ELISA.....	39
Annexe 14. Réponses du centre de transfusion sanguine des armées (CTSA).....	40
Annexe 15. Réponses de l'Etablissement français du sang (EFS)	42
Annexe 16. Liste des tableaux et figures.....	44
Références	45
Fiche descriptive	46

Abréviations et acronymes

AC	Anticorps
CDC	<i>Centre for Disease Control and Prevention</i>
CMIA	<i>Chemiluminescent Magnetic microparticle ImmonoAssay</i>
CNR	Centre national de référence
CNQ	Centre national de qualité
CTSA	Centre de transfusion sanguine des armées
EFS	Établissement français du sang
EIA	<i>Enzyme ImmunoAssay</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>
Ig	Immunoglobulines
IST	Infection sexuellement transmissible
LBM	Laboratoire de biologie médicale
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
OMS	Organisation mondiale de la santé
RPR	<i>Rapid Plasma Reagin</i>
TNT	Test non téponémique
TPHA	<i>Treponema Pallidum Hemagglutination Assay</i>
TPPA	<i>Treponema Pallidum Particle Agglutination test</i>
TT	Test tréponémique
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
VDRL	<i>Veneral Disease Research Laboratory</i>
WB	Western blot

Résumé

Objectif(s)

Il s'agit d'une demande de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) adressée en juin 2014 et inscrite au programme de travail 2015 de la HAS. L'UNCAM souhaite modifier la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour les actes de recherche du *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis).

Un nouvel algorithme remplaçant l'algorithme actuel a été proposé par l'UNCAM en collaboration avec le CNR-Syphilis.

L'algorithme actuellement en vigueur dans la NABM impose la réalisation d'un test tréponémique (TT) et d'un test non tréponémique (TNT) dans le cadre du dépistage. Il s'agit de tests manuels représentant un travail fastidieux.

L'algorithme proposé dans la demande prévoit principalement le remplacement de l'association systématique d'un TT et d'un TNT, par un seul test tréponémique sur Ig totales avec une méthode reproductible et automatisable ; il s'agit des techniques ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) ou apparentées comme l'EIA (*Enzyme ImmunoAssays*) ou la CMIA (*Chemiluminescent Magnetic microparticle ImmunoAssay*)¹ ; ces tests, en plus d'être très sensibles, présentent de nombreux avantages pratiques liés à l'automatisation.

L'enjeu de la demande était donc de s'assurer que le changement proposé n'engendre pas une baisse dans la qualité de la détection qui aboutirait à méconnaître des cas de patients infectés (apparition de faux négatifs sur la base d'un TT automatisable seul).

Méthode

La méthode d'évaluation validée par le collège a consisté à :

- la réalisation d'une analyse de cohérence entre le contenu de la demande et les conclusions des recommandations de bonnes pratiques et des rapports d'évaluation technologique identifiés par une recherche exhaustive ;
- le recueil de quelques expériences de terrain :
 - données recueillies par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) lors de la réalisation de ses contrôles de qualité ;
 - statistiques de quelques laboratoires de biologie médicale ayant une expérience des TT automatisables ;
 - stratégies adoptées pour la qualification des dons de sang en France.

Résultats

Analyse de la littérature synthétique

Quatre recommandations de bonnes pratiques et un rapport d'évaluation technologique ont été identifiées pour l'analyse finale de la littérature synthétique.

La stratégie consistant à réaliser en première étape uniquement un TT automatisable puis poursuivre par un TNT en cas de positivité est citée dans l'ensemble des recommandations analysées, comme étant une stratégie fiable et performante pour la recherche de l'agent de la syphilis.

Certaines recommandations préconisent cette stratégie parmi les stratégies à envisager en première intention, d'autres la citent comme étant une des alternatives possibles.

¹ À l'exclusion des tests rapides d'orientation diagnostique (*point of care*).

Toutes les recommandations convergent sur les avantages des tests immuno-enzymatiques automatisables (notamment le gain de temps et la réduction du risque d'erreur liés à l'interprétation du résultat).

Analyses des expériences de terrain

Au total, les expériences recueillies (CNQ syphilis de l'ANSM, CNR-Syphilis, étude de Biomnis, stratégie utilisée pour la qualification du don de sang) de réalisation d'un TT automatique de type immuno-enzymatique, voire d'hémagglutination sur automate à haute cadence, comme unique examen de première ligne, ne se sont pas traduites par des cas de syphilis non diagnostiqués.

Conclusion

Au total, l'ensemble des données recueillies et analysées sont cohérentes et soutiennent la proposition de modification proposée par l'UNCAM et par le CNR-Syphilis. La HAS donne donc un avis favorable à cette proposition de modification de la NABM qui consiste à modifier l'algorithme en vigueur par le remplacement de l'association systématique d'emblée d'un TT et d'un TNT par un seul TT sur Ig totales avec une méthode reproductible et automatisable, de type immuno-enzymatique (technique ELISA ou apparentées comme l'EIA ou la CMIA), qui sera confirmé par un TNT quantitatif en cas de positivité.

Introduction

L'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), dans une demande adressée en juin 2014, qui s'intègre au programme de travail de la HAS, souhaite modifier la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour les actes de recherche du *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis).

Cette demande concerne les tests d'examen direct et les tests d'examen indirect et consiste à :

- supprimer deux actes d'examen direct présentés comme obsolètes² ;
- pour les examens indirects (sérologie), remplacer l'algorithme actuel par un nouveau proposé par l'UNCAM et issu d'une proposition du Centre national de référence (CNR) de la syphilis (voir les Figure 1 et Figure 2).

Dans cet argumentaire, seules les demandes de modification des examens indirects de sérologie seront traitées. La demande de suppression de l'examen direct figurant encore à la NABM (recherche du tréponème par immunofluorescence) fera l'objet d'un avis publié séparément.

² Une modification de la NABM, intervenue en août 2014 et portant sur les actes de recherche de la leptospirose, a entraîné la suppression d'un de ces deux examens directs : celui de la recherche de spirochètes par examen direct extemporané ou coloration.

1. Contexte

1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues, des études épidémiologiques, des supports de cours, et des recommandations de bonnes pratiques professionnelles.

1.2 Généralités

La syphilis est une infection systémique bactérienne sexuellement transmissible due à *Treponema pallidum* (bactérie spirochète) ; la maladie peut être acquise ou congénitale.

L'histoire naturelle de la maladie s'étend sur plusieurs années et fait se succéder des phases bien distinctes : incubation, phases primaire (présence d'un chancre), secondaire (présence de lésions cutanéomuqueuses, localisées ou diffuses) et tertiaire (dominées par des complications neurologiques, oculaires et cardio-vasculaires), entrecoupées de phases de latence. Toutes les phases ne sont pas d'expression obligatoire : c'est le cas des phases secondaire et tertiaire. Leur durée et leur expression clinique sont très variables d'un individu à l'autre, faisant de la syphilis une maladie difficile à diagnostiquer. On distingue la syphilis précoce (phases primaire, secondaire et syphilis latente de moins d'un an) et la syphilis tardive (syphilis latente de plus d'un an et phase tertiaire). Suite à une première infection traitée, le patient peut être de nouveau contaminé et entrer dans un nouveau cycle de la maladie car il n'existe pas d'immunité acquise durable (1, 2).

Il a été constaté une augmentation récente du nombre de cas de syphilis depuis le début des années 2000 (1). La transmission se fait essentiellement par contact sexuel avec des lésions muqueuses ou cutanées excoriées. Tous les types de rapports sexuels non protégés sont contaminants, notamment les rapports bucco-génitaux. La période de contagiosité correspond à la première année (voire aux deux premières années) d'évolution de la maladie, du fait de la présence possible de lésions primaires et de lésions secondaires (1).

La maladie est accessible, jusqu'en phase latente, à des traitements simples, efficaces et correctement tolérés. Le principal traitement reste la pénicilline G, utilisée sous une forme retard en injection par voie intramusculaire (EXTENCILLINE). Des alternatives thérapeutiques et des possibilités de désensibilisation existent en cas d'allergie (1).

En l'absence de traitement, des complications peuvent survenir :

- pour l'individu porteur de la maladie, la syphilis peut se compliquer de manifestations viscérales graves à la phase secondaire, notamment neuro-méningées. Des complications graves peuvent également survenir en phase tertiaire (manifestations neurologiques et cardio-vasculaires) (1) ;
- lorsque la maladie survient chez la femme enceinte, les complications pour le fœtus et l'enfant à naître sont fréquentes et extrêmement sévères. Le risque de transmission est d'environ 70 % en cas de syphilis précoce et de 10 % en cas de syphilis tardive (1).

1.3 Dépistage et diagnostic de la syphilis

1.3.1 Dépistage de la syphilis

La maladie présente des caractéristiques cliniques propres à rendre son dépistage pertinent. La syphilis étant contagieuse, le dépistage est susceptible de présenter un intérêt collectif *via* le contrôle de l'épidémie. Le dépistage et le traitement de patients atteints de syphilis à des phases de contagiosité évitent la survenue de nouveaux cas chez les partenaires sexuels de ces patients et protègent ainsi cette population.

En France, dans son rapport de 2007, la HAS recommandait (1) :

► Le dépistage de la syphilis acquise

- chez les hommes ayant des rapports sexuels non protégés avec des hommes, fellation comprise (recommandation fondée sur des données épidémiologiques françaises) ;
- par prudence quant au risque d'expansion de l'épidémie et sur avis d'experts, en l'absence de données épidémiologiques validées :
 - chez les travailleurs du sexe ayant des rapports non protégés (fellation comprise),
 - chez les personnes fréquentant les travailleurs du sexe et ayant des rapports non protégés (fellation comprise),
 - lors du diagnostic ou en cas d'antécédent d'IST à type de gonococcie, de lymphogranulomatose vénérienne et d'infection à VIH (existence de données épidémiologiques françaises pour cette dernière population),
 - chez les personnes ayant des rapports non protégés (fellation comprise) avec plusieurs partenaires par an,
 - chez les migrants en provenance de pays d'endémie (Afrique, Asie, Europe de l'Est, Amérique du Sud),
 - lors d'une incarcération,
 - après un viol.

► Le dépistage de la syphilis congénitale

A réaliser lors du premier examen prénatal, idéalement lors du premier trimestre de la grossesse, il doit être renforcé chez les femmes à risque (celles ayant des rapports sexuels non protégés avec un nouveau partenaire après le premier dépistage ou celles dont le conjoint est dans cette situation) par la réalisation d'un deuxième test au troisième trimestre, idéalement avant la 28^{ème} semaine de grossesse.

1.3.2 Qualification biologique du don de sang

La qualification biologique du don de sang est régie par l'article D. 1221-6 du Code de la santé publique ; le dépistage de la syphilis est obligatoire et doit être réalisé systématiquement. La technique à réaliser n'est pas précisée.

1.3.3 Diagnostic de la syphilis

La bactérie *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) ne se cultive pas *in vitro*. Le diagnostic de la syphilis repose sur des examens directs et indirects (sérologie).

Le diagnostic de certitude n'est possible qu'en cas de chancre pénien, lorsque le tréponème est visualisé à l'examen au microscope à fond noir. Ce test n'est cependant pas réalisable partout car il nécessite un matériel adapté et du personnel qualifié. De plus, s'agissant d'un test manuel, la sensibilité et la spécificité sont opérateurs dépendants ; il présente une très faible précision diagnostique en cas de prise d'antibiotiques ou d'antiseptiques³.

En l'absence de signe clinique, le diagnostic repose sur les résultats de la sérologie, confrontés aux données de l'interrogatoire (notion de contagion, de signes cliniques apparents, de traitement antérieur, de résultats sérologiques antérieurs, de fausses couches spontanées, etc.).

En l'absence de test diagnostique de certitude, l'optimisation de la stratégie sérologique constitue donc un élément pivot.

³ Ce test n'est plus inscrit à la NABM depuis août 2014.

1.4 Tests sérologiques disponibles pour la recherche du *Treponema pallidum*

Deux types de tests permettent le dépistage et le diagnostic de la syphilis : des tests tréponémiques (TT) et des tests non tréponémiques (TNT).

1.4.1 Les tests tréponémiques

Ces tests détectent des anticorps dirigés contre des antigènes du tréponème. Ils sont plus spécifiques que les TNT. Ils ont pour caractéristique de rester le plus souvent positifs après traitement et ne permettent donc pas de distinguer une syphilis active d'une syphilis guérie (cicatrice sérologique) ; dans ce cadre, il y a donc peu d'intérêt à un résultat quantitatif. Ils comportent les tests utilisant des techniques d'agglutination (TPHA pour *Treponema pallidum Hemagglutination Assay*, TPPA pour *Treponema pallidum Particle Agglutination test*), de fluorescence (FTA pour *Fluorescent Treponemal Antibody*) ou immuno-enzymatiques (test ELISA pour *Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*, ou apparentés comme l'EIA pour *Enzyme ImmunoAssays* ou la CMIA pour *Chemiluminescent Magnetic microparticle ImmunoAssay*). Le plus souvent, les tests d'agglutination et de fluorescence sont manuels et les tests immuno-enzymatiques sont automatiques.

1.4.2 Les tests non tréponémiques

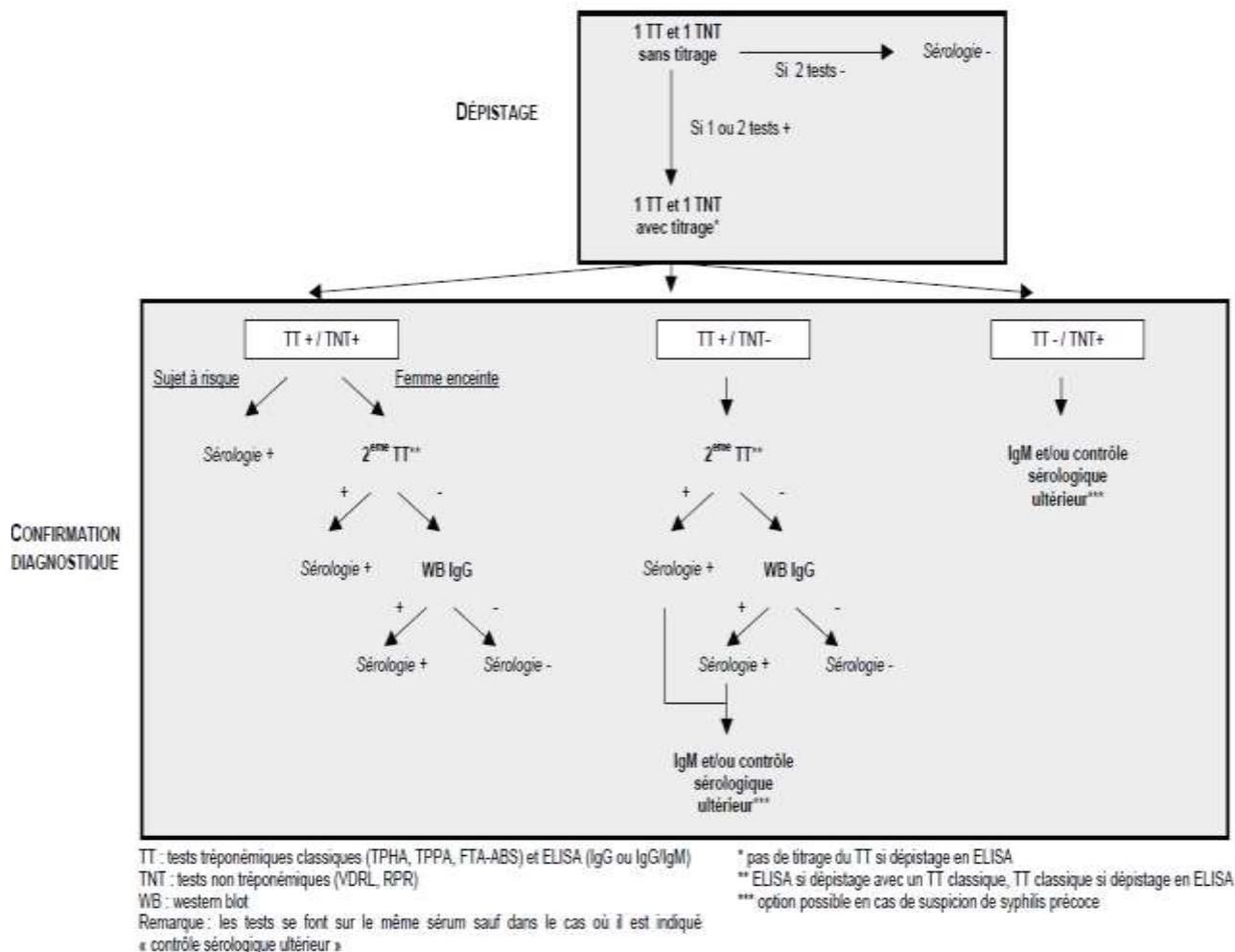
Ces tests détectent des anticorps dirigés contre des antigènes cardio-lipidiques. Ils sont donc moins spécifiques que les TT. Ils ont cependant pour caractéristique de se négativer le plus souvent après traitement et ne sont alors positifs que pour les syphilis actives. Il est donc nécessaire d'avoir un résultat quantitatif du TNT pour faire la distinction entre une syphilis active et une cicatrice sérologique et pour suivre l'efficacité du traitement le cas échéant. Ils peuvent parfois se négativer en l'absence de traitement dans les syphilis tardives. Il s'agit de tests manuels, fondés sur une réaction d'agglutination passive ; ils sont au nombre de deux : VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*) et RPR (*Rapid Plasma Reagin*).

Les TT par agglutination ou par fluorescence ainsi que les TNT se positivent généralement une à quatre semaines après le chancre. Les TT immuno-enzymatiques sont, en moyenne, légèrement plus précoces que les autres TT pris séparément. Ils permettent un diagnostic aussi précoce que la combinaison d'un test tréponémique classique et d'un test non tréponémique (1).

1.5 La stratégie de diagnostic et de dépistage actuelle selon la NABM

Selon la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) actuelle, le dépistage et le diagnostic de la syphilis repose sur la réalisation concomitante d'un test tréponémique (TPHA, FTA ou EIA) et d'un test non tréponémique (VDRL). En confirmation, si au moins un des deux tests de dépistage est positif, un titrage doit être pratiqué sur les deux tests. D'autres tests de confirmation sont prévus (Figure 1).

Figure 1. Algorithme de diagnostic et de dépistage en vigueur



1.6 Présentation de la demande de modification et motivation

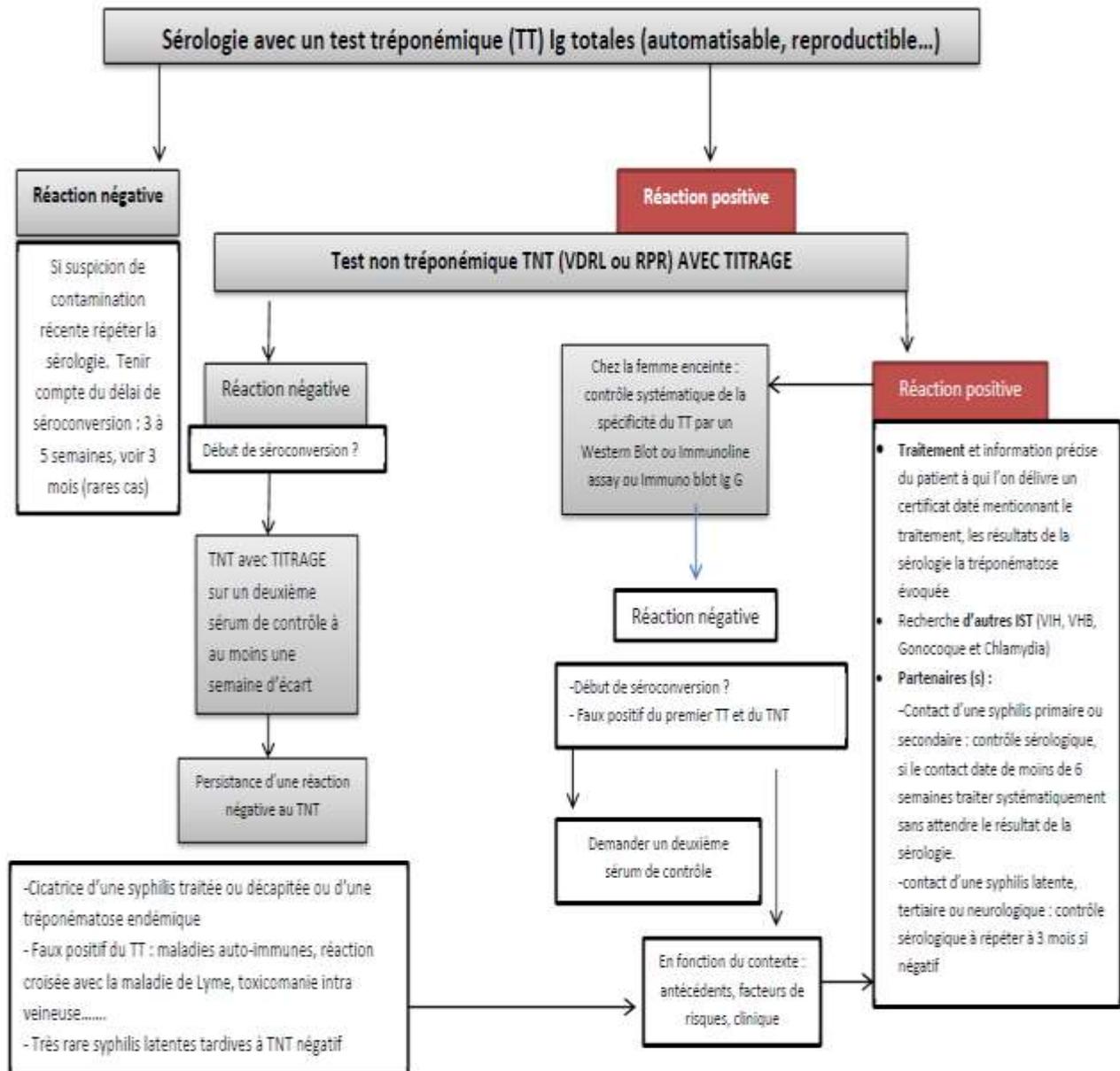
La principale modification proposée par l'UNCAM est le remplacement comme examen de première étape, des deux examens initiaux à réaliser concomitamment, par un seul TT réalisé par une technique immuno-enzymatique automatisable ciblant les Ig totales : il s'agit des techniques ELISA ou apparentées comme l'EIA ou la CMIA⁴ (Figure 2).

La proposition de modification de la NABM de l'UNCAM est issue d'une proposition du CNR-Syphilis. Au cours d'une réunion avec un représentant de ce CNR (Mme la Dr Bianchi), réalisée lors de l'établissement de la feuille de route de cette évaluation (3), ce représentant a précisé que la réalisation conjointe d'un TT et d'un TNT (comme imposé par la nomenclature actuelle) n'est plus justifiée lorsque le TT initial est réalisé par une technique immuno-enzymatique automatisable et reproductible. En particulier, il n'y aurait pas de patient faussement négatif avec un tel TT, dont l'infection aurait été diagnostiquée par le TNT. Le TNT réalisé systématiquement ne présenterait donc plus d'intérêt. De plus, étant un test manuel, sa réalisation représente un travail fastidieux et sa lecture visuelle est très difficile. Ceci est d'autant plus vrai lorsque les laboratoires réalisent de grandes séries (risque plus élevé de conclure à tort à un résultat positif).

⁴ À l'exclusion des tests rapides appelés TROD (test rapide d'orientation diagnostique) ou POC (*point of care*).

Dans le dossier de demande, l'intérêt de l'algorithme proposé est de placer comme premier test de dépistage le test le plus sensible. Les techniques ELISA ou apparentées sont décrites comme très sensibles, elles présentent en plus des avantages pratiques de réalisation (du fait de l'automatisation). Le TNT, qui ne peut être fait que manuellement, est placé comme examen de confirmation, réservé aux rares cas où le TT est positif. La lecture se fera alors avec toute la vigilance qui est requise pour l'interprétation des tests manuels.

Figure 2. Algorithme de diagnostic et de dépistage proposé par l'UNCAM



2. Méthode d'évaluation

Pour ce sujet, conformément à la feuille de route (3), la procédure d'évaluation de la demande de modification de la nomenclature consiste en :

- la réalisation d'une analyse de cohérence entre le contenu de la demande et les conclusions des recommandations de bonnes pratiques et des rapports évaluation technologique identifiés par une recherche exhaustive ;
- le recueil de quelques expériences de terrain :
 - données recueillies par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) lors de la réalisation de ses contrôles de qualité ;
 - statistiques de quelques laboratoires de biologie médicale ayant une expérience des TT automatisables ;
 - stratégies adoptées pour la qualification des dons de sang en France.

2.1 Recherche documentaire et sélections documentaires

2.1.1 Stratégie de recherche bibliographique

Conformément à la méthode d'évaluation retenue, seules les recommandations de bonnes pratiques et les rapports d'évaluation technologique ont été recherchés de manière exhaustive. La recherche documentaire a été conduite de la manière suivante (Tableau 1) :

Tableau 1. Stratégie de recherche bibliographique

Sources interrogées	<i>Medline</i>
Recherches complémentaires	Sites Internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; sites Internet d'organismes professionnels français et étranger ; références des publications identifiées
Période de recherche	Recherche du 01/01/2007 au 11/03/2015

Cette recherche documentaire a permis d'identifier 34 documents (recherche initiale, veille, recherche complémentaire).

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

2.1.2 Sélections opérées

Une première sélection sur titres et résumés a permis d'écartier les recommandations et rapports sans lien avec le sujet. Ainsi, 25 références ont été écartées.

Sur les dix documents restants, les recommandations et rapports ont été retenus s'ils présentaient une recherche exhaustive de la littérature sur une période donnée, ainsi qu'une analyse de la littérature. Cette seconde sélection a abouti à *in fine* retenir quatre recommandations de bonnes pratiques et un rapport d'évaluation technologique. Il s'agit :

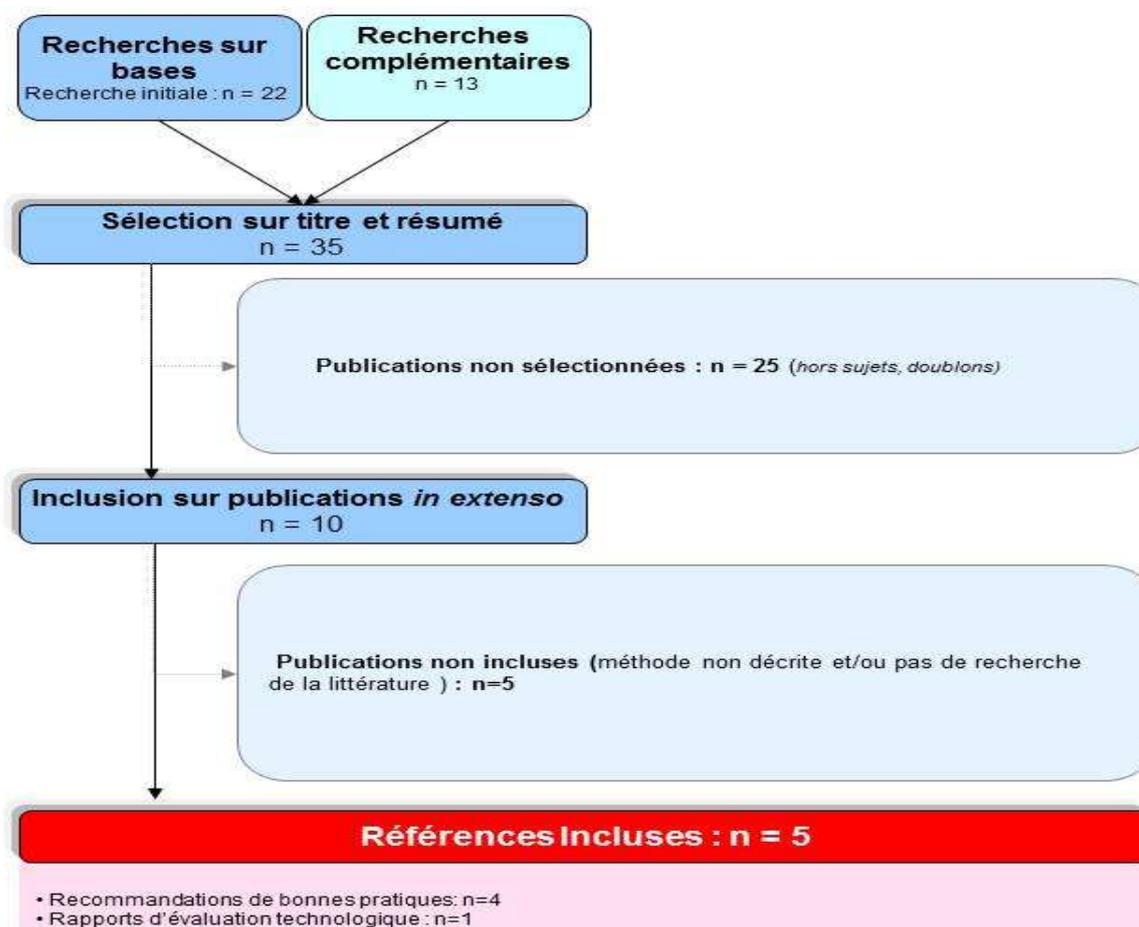
- des recommandations 2014 de l'*International Union Against Sexually Transmitted Infections* (IUSTI) intitulées *European Guideline on the Management of Syphilis* (4) ;
- des recommandations 2008 de la *British Association for Sexual Health and HIS* (BASHH) intitulées *UK National Guidelines on the Management of Syphilis* (5) ;

- des recommandations 2010 des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) intitulées *Sexually transmitted Diseases treatment Guidelines* (6) ;
- du rapport 2009 de l'Institut national de santé publique du Québec intitulé « Rapport du sous-comité - Épreuves de détection de la syphilis » (2) ;
- des recommandations 2007 de la HAS intitulé « Evaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France » (7).

Le rapport de l'Organisation mondiale de la santé de 2013, identifié par la recherche, n'a pas été retenu dans l'analyse bibliographique faute de méthode d'élaboration présente dans le rapport. Cependant, compte tenu des nombreuses publications qui citent ce rapport, ses conclusions sont résumées en Annexe 2.

2.1.3 Sélection bibliographique

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma suivant :



2.2 Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

La littérature ainsi sélectionnée a fait l'objet d'une analyse de sa qualité méthodologique en utilisant la grille AGREE II (8) (Annexe 3) pour les recommandations de bonnes pratiques, et la grille INAHTA pour les rapports d'évaluation technologique (9) (Annexe 4).

2.3 Recueil de quelques expériences de terrain

La principale modification proposée est le remplacement de l'association systématique d'un test tréponémique (TT) et d'un test non tréponémique (TNT), par un seul TT sur Ig totales avec une méthode reproductible et automatisable ; l'enjeu est donc de s'assurer que le changement proposé n'engendre pas une baisse de la qualité de la détection qui aboutirait à méconnaître des cas de patients infectés (apparition de faux négatifs sur la base d'un TT automatisable et reproductible seul). Dans ce cadre, il a été décidé de recueillir des expériences de terrain quant à l'utilisation d'un TT automatisable et reproductible seul :

- données recueillies par l'ANSM lors de la réalisation de ses contrôles de qualité ;
- statistiques de deux laboratoires de biologie médicale ayant une expérience des TT automatisables ;
- stratégies adoptées par l'Etablissement français du sang (EFS) et par le Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) dans la qualification des dons de sang.

2.3.1 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

L'ANSM a été contactée afin de recueillir les données issues de l'activité de contrôle national de qualité (CNQ) des laboratoires d'analyses de biologie médicale.

2.3.2 Retour d'expérience de laboratoires de biologie médicale ayant un recrutement important

Le CNR-Syphilis a été interrogé pour connaître sa stratégie de dépistage de la syphilis (Annexe 5). Le laboratoire Biomnis a été interrogé sur une étude qu'il a publiée sur les performances diagnostiques des différents tests de détection de la syphilis.

2.3.3 Stratégie adoptée pour la qualification des dons de sang en France

Le dépistage de la syphilis est obligatoire en France pour la qualification biologique du don de sang ; dans ce cadre, l'EFS et le CTSA ont été interrogés afin de connaître leur stratégie de dépistage (Annexe 6 et Annexe 7).

3. Résultats de l'évaluation

3.1 Analyse de la littérature

Suite à la recherche bibliographique et à la sélection (chapitre 2.1), trois recommandations de bonnes pratiques et deux rapports d'évaluation technologique ont été analysés. Leurs principales conclusions sont résumées dans le Tableau 2.

3.1.1 Qualité méthodologique des recommandations et rapports sélectionnés

La qualité méthodologique des quatre recommandations est faible (le résultat de l'analyse méthodologique est présenté en Annexe 8 et Annexe 9) alors que les rapports sont d'une bonne qualité méthodologique (Annexe 10).

3.1.2 Conclusions des recommandations et rapports sélectionnés quant au test initial

Les recommandations européennes de 2014 (4), celles du Royaume-Uni de 2008 (5), et le rapport de l'Institut national de santé publique du Québec publié en 2009 (2) recommandent différentes stratégies pour le dépistage de la syphilis, sans établir de hiérarchie entre elles. La stratégie consistant à débiter par un TT immuno-enzymatique automatisable sur Ig totales, proposée par l'UNCAM, fait partie des stratégies recommandées.

La stratégie actuelle de la NABM (consistant à réaliser conjointement un TT et un TNT) fait également partie des stratégies préconisées par les recommandations européennes de 2014 (4), celles du Royaume-Uni de 2008 (5).

L'Institut national de santé public du Québec préconise que les épreuves EIA puissent être utilisées pour la détection de la syphilis par les laboratoires de biologie médicale, particulièrement par ceux dont le volume d'analyses à réaliser est élevé, et que les épreuves RPR (TNT) puissent être utilisées par ceux dont le volume de tests à réaliser est faible.

Dans son rapport de 2007 (1), la HAS mentionnait que les techniques de type ELISA IgG ou mixtes IgG/IgM ont une sensibilité comparable à celle de l'approche combinée TPHA/VDRL. Les tests automatisables ont la capacité de rechercher les IgG, les IgM ou les deux à la fois. En règle générale, les IgM sont détectables à la fin de la deuxième semaine d'infection, les IgG le sont à la fin de la quatrième semaine. Lorsque le choix est porté sur un test automatisable comme test initial, il est recommandé de réaliser le test recherchant les Ig totales afin de couvrir les différents stades de l'infection (notamment les débuts d'infections)⁵.

Aux États-Unis, les CDC, dans un rapport de 2010 (6) suivi par une publication de 2011 (10), ont confirmé leurs préconisations antérieures d'initier le dépistage de la syphilis par un TNT, notamment du fait de la présence de résultats positifs du TT dus à une infection antérieure. Cependant, les CDC, prenant acte du choix d'un nombre croissant de laboratoires d'opter pour un TT automatisable comme test initial de dépistage, ont proposé une conduite à tenir à ces laboratoires pour la réalisation des tests de confirmation. Ainsi, les laboratoires qui réalisent un TT automatisable en premier devront confirmer par un TNT quantitatif en cas de positivité. La stratégie proposée par l'UNCAM est donc en vigueur dans de nombreux laboratoires aux États-Unis ; elle n'a pas été rejetée par les CDC, dès lors qu'un TNT quantitatif est réalisé en seconde ligne suite à un TT positif en première ligne.

⁵ Après avoir conclu que les performances diagnostiques des TT immuno-enzymatiques automatisables étaient comparables aux performances diagnostiques du couple TT + TNT, le rapport HAS 2007 ne recommandait cependant pas son utilisation dans le cadre du dépistage. Cette non recommandation reposait sur l'analyse économique basée sur les tarifs de la NABM, en vigueur à cette époque.

En résumé, sur les cinq documents analysés :

- trois documents préconisent plusieurs stratégies de dépistage sans privilégier entre elles ; la stratégie proposée par l'UNCAM fait partie des stratégies recommandées ;
- en 2007, la HAS précisait que les tests immuno-enzymatiques automatisables possédaient une sensibilité comparable à celle de l'approche TT manuel plus TNT ;
- les CDC recommandent une stratégie débutant par un TNT, mais sur la base du nombre croissant de laboratoires ayant fait le choix de débiter par un TT immuno-enzymatique automatisable, acceptent cette stratégie sous réserve de réaliser un TNT quantitatif en seconde ligne suite à un TT positif.

3.1.3 Conclusions des recommandations et rapports sélectionnés quant au test de confirmation

Dans les cinq documents analysés, il est recommandé d'effectuer un TNT quantitatif si le test initial (TT automatisable et reproductible) est positif. En plus du TNT quantitatif, les recommandations européennes (4) et anglaises (5) préconisent de réaliser un deuxième TT (TPHA si le 1^{er} test était automatisable, ou test automatisable si le 1^{er} était un TPHA). Le document anglais de 2008 précise que cette préconisation est une « simple » reprise des recommandations européennes (dans leur version antérieure à celle de 2014 présentée dans ce rapport).

La réalisation du TNT quantitatif permet de faire la distinction entre une syphilis active et une cicatrice sérologique ce qui n'est pas possible avec un TT seul.

Bien qu'il existe une hétérogénéité dans les conclusions des cinq recommandations et rapport analysés, la stratégie consistant à commencer la recherche uniquement par un TT automatisable est citée dans l'ensemble des recommandations analysées, comme étant une stratégie fiable et performante pour la recherche de l'agent de la syphilis.

Certaines recommandations préconisent cette stratégie parmi les stratégies à envisager en première intention, d'autres la citent comme étant une des alternatives possibles.

Toutes les recommandations convergent sur les avantages des tests immuno-enzymatiques automatisables (notamment le gain de temps et la réduction du risque d'erreur lié à l'interprétation du résultat). Il est à noter que l'ensemble de ces recommandations préconisent, lorsque le test initial est un TT automatisable :

- de réaliser un TT automatisable recherchant les Ig totales ;
- de réaliser un TNT quantitatif comme test de confirmation lorsque le TT est positif.

L'analyse de la littérature sélectionnée indique donc qu'elle est en accord avec la proposition de l'UNCAM.

Tableau 2. Méthode d'élaboration et principales conclusions des recommandations concernant le diagnostic et le dépistage de la syphilis

Titre, Organisme promoteur, année	Analyse de la littérature systématique	Avis d'experts	Champ des recommandations	Conclusions de ces recommandations	Gradation des conclusions	Commentaires
<i>European Guideline on the management of Syphilis, International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI), 2014 (4)</i>	Oui Entre 2008 et mars 2014	Oui	Prise en charge de la syphilis	<p>Concernant le choix du test initial, les auteurs proposent trois algorithmes dont celui en vigueur actuellement en France et celui proposé par la demande de l'UNCAM, les auteurs n'ont pas établi de hiérarchie entre les différents algorithmes possibles.</p> <p>Concernant le choix des tests de confirmation (si le TT initial est positif), les auteurs préconisent de réaliser un 2^{ème} TT (TPHA si le 1^{er} test était automatisable, ou test automatisable si le 1^{er} était un TPHA) plus un TNT quantitatif.</p>	nr	Il s'agit d'un document qui reprend les différentes stratégies de diagnostic et de dépistage adoptées en Europe sans établir de hiérarchisation.
<i>British association for sexual Health and HIS (BASHH), UK national Guidelines on the Management of syphilis, 2008 (5)</i>	Oui 1970-2007	Oui	Prise en charge de la syphilis	<ul style="list-style-type: none"> les auteurs citent, sans les hiérarchiser, les différents algorithmes possibles dont celui en vigueur actuellement en France et celui proposé dans la demande de l'UNCAM ; si le premier test est une EIA, les auteurs préconisent de réaliser un TT recherchant les Ig totales ; concernant le choix des tests de confirmation (si le TT initial est positif), les auteurs recommandent de réaliser un 2^{ème} TT, et un TNT qualitatif. 	II B (études non randomisées)	Les auteurs reprennent les conclusions des recommandations européennes de 2008 (11) mises à jour en 2014, sans établir de hiérarchisation.

Titre, Organisme promoteur, année	Analyse de la littérature systématique	Avis d'experts	Champ des recommandations	Conclusions de ces recommandations	Gradation des conclusions	Commentaires
<p><i>Sexually transmitted Diseases treatment Guidelines, Centers for Disease Control and prevention, 2010 (6)</i></p>	<p>Oui</p>	<p>Oui</p>	<p>Prise en charge des infections sexuellement transmissibles</p>	<p>La stratégie préconisée par les CDC consiste à utiliser un test non tréponémique (RPR) en dépistage et à confirmer le diagnostic par un test tréponémique.</p> <p>En 2011, en tenant compte de l'utilisation effective des ELISA en dépistage dans de nombreux laboratoires, les CDC ont réalisé une étude (10) comparant les performances de dépistage de la stratégie débutant par un test ELISA à celle de la stratégie débutant par un TNT. L'étude a mis en évidence des résultats discordants entre les deux stratégies. Des résultats faussement positifs, dus à des infections antérieures, ont été décrits avec la stratégie débutant par un test ELISA.</p> <p>A l'issue de cette étude, les CDC ont confirmé leur recommandation d'opter pour la stratégie classique avec un TNT comme test initial.</p> <p>Cependant, pour les nombreux laboratoires qui font le choix d'une stratégie commençant par un test ELISA (notamment pour le gain de temps), les CDC préconisent de confirmer le TT positif par la réalisation d'un test non tréponémique quantitatif (RPR) et en cas de discordance à réaliser un second test tréponémique (stratégie tout à fait concordante avec la proposition de l'UNCAM).</p>	<p>nr</p>	

Titre, Organisme promoteur, année	Analyse de la littérature systématique	Avis d'experts	Champ des recommandations	Conclusions de ces recommandations	Gradation des conclusions	Commentaires
Institut national de santé publique du Québec, Rapport du sous-comité Épreuves de détection de la syphilis, 2008 (2)	Oui 1980 à 2007	Oui (consensus des auteurs)	Mise à jour des algorithmes de détection de la syphilis	<p>Après analyse de la littérature, les auteurs font les conclusions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> la sensibilité et la spécificité des épreuves RPR et EIA sont comparables ; les épreuves EIA détectant les IgG et les IgM offrent une meilleure performance que celle détectant seulement les IgG ; comparativement aux épreuves RPR, les épreuves EIA offrent un mode de lecture objectif et sont automatisables. Cependant, ces techniques détectent davantage d'anciennes syphilis, traitées ou non. <p>Deux algorithmes ont été proposés par les auteurs : un premier algorithme débutant par un RPR (TNT), et un deuxième débutant par un test EIA sur Ig totales. Quant au choix entre les deux algorithmes, les auteurs font les recommandations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> que les épreuves EIA puissent être utilisées pour la détection de la syphilis par les laboratoires de biologie médicale, particulièrement par ceux dont le volume d'analyses à réaliser est élevé ; et que les épreuves RPR puissent être utilisées par ceux dont le volume de tests à réaliser est faible ; que les épreuves EIA détectant les Ig totales (IgG et IgM) soient préférées à celles ne détectant que les IgG ; que les laboratoires utilisant une EIA adoptent l'algorithme consistant à confirmer un TT positif par un TNT quantitatif. 	nr	

Titre, Organisme promoteur, année	Analyse de la littérature systématique	Avis d'experts	Champ des recommandations	Conclusions de ces recommandations	Gradation des conclusions	Commentaires
Haute Autorité de santé, « Evaluation a priori du dépistage de la syphilis en France », 2007 (1, 7)	Oui	Oui	Dépistage de la syphilis	<ul style="list-style-type: none"> • en matière de sensibilité du dépistage, deux stratégies de dépistage permettent de couvrir l'ensemble des phases de la maladie de façon satisfaisante : la stratégie combinant d'emblée un test tréponémique et un test non tréponémique et la stratégie utilisant un ELISA IgG ou mixte ; • la sensibilité des différentes stratégies ne fait l'objet d'aucune donnée chiffrée dans la littérature analysée ; • les ELISA IgG ou mixtes IgG/IgM ont une sensibilité supérieure au TPHA et au VDRL réalisés séparément. Cette sensibilité est comparable à celle de l'approche combinée TPHA/VDRL ; • les tests classiques (TPHA, VDRL) sont peu coûteux en matière de coût de revient et sont cohérents avec la nomenclature actuelle. Du fait du coût de revient plus élevé des ELISA, la nomenclature actuelle est peu favorable à leur utilisation ; • le caractère automatisable de l'ELISA permet d'envisager des économies d'échelle si le test était réalisé dans des laboratoires ayant un recrutement important. La nomenclature pourrait alors tenir compte de cette centralisation des examens dans certains laboratoires. Elle aurait également pour avantage de permettre la mise en place de procédures avancées d'assurance qualité. 	nr	

nr : non renseigné

3.2 Résultats des interrogations effectuées

3.2.1 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Les données de l'ANSM sont celles issues de son activité de contrôle national de qualité (CNQ) auprès des laboratoires d'analyses de biologie médicale et de sa mission de contrôle du marché des DMDIV.

En ce qui concerne les examens de mise en évidence d'une infection syphilitique, dans le cadre d'une évaluation comparative réalisée par l'ANSM en 2005, les cinq tests ELISA disponibles (ciblant les IgG et/ou les IgM) alors sur le marché français ont démontré une excellente sensibilité (100 %) et une bonne spécificité⁶.

Par ailleurs, les données issues de ce CNQ témoignent aussi de la très forte sensibilité des tests tréponémiques automatisables : pour un sérum test à la limite de la positivité en TPHA, les résultats des laboratoires participant au CNQ sont les suivants : entre 20 et 80 % de faux négatifs en TPHA **et 0 % de faux négatifs en ELISA** (12). Ce résultat constitue un élément crucial puisque la proposition de l'UNCAM-CNR consiste à ne réaliser qu'un TT automatisable et reproductible, qui ne doit donc pas méconnaître des sujets infectés.

Enfin, les données du CNQ syphilis confirment qu'un nombre croissant de laboratoires de biologie médicale optent pour des TT de type ELISA. La proportion de ces laboratoires est ainsi passée de 0,3 % en 2004 à 17,2 % en 2013 (Annexe 11).

Dans un autre registre, l'ANSM a publié en avril 2013 des recommandations intitulées « Recommandations portant diffusion des algorithmes de variation biologique des tests de dépistage des maladies transmissibles applicables à la qualification biologique des organes, des tissus et des cellules ». Dans ce document, l'ANSM a proposé un algorithme pour le dépistage de la syphilis, le test initial pouvant être un TPHA ou TPPA (TT manuel) ou un TT par ELISA sur IgG. L'ANSM n'a pas établi de hiérarchie entre ces différentes stratégies⁷.

3.2.2 Retour d'expérience de laboratoires de biologie médicale ayant un recrutement important

Interrogé sur son d'expérience, le CNR-Syphilis déclare qu'au sein de son laboratoire (Hôpital Cochin), environ 11 000 tests de dépistage et/ou de diagnostic sont réalisés chaque année. Depuis août 2010, les TT sont recherchés par une méthode CLIA - un test immuno-enzymatique automatisable détectant les IgG totales - (en plus du TNT conformément à la nomenclature). Il précise (Annexe 12) :

- que le passage à un TT automatisable a permis d'améliorer les performances diagnostiques en comparaison à la combinaison TT+TNT manuels ;
- que le TT automatisable recherchant les Ig totales permet de cibler la fenêtre sérologique d'une infection précoce ;
- que la recherche des TT par un test automatisable présente de nombreux avantages pratiques : gain de temps technique, diminution du risque d'erreur grâce à une lecture objective des résultats, ainsi qu'une meilleure traçabilité des lots, et de la technique ;
- que dans la pratique, jamais un TNT manuel n'a permis de corriger un faux négatif d'un TT automatisable. Les tests non tréponémiques positifs correspondent aux réactions faussement positives du VDRL/RPR que l'on retrouve dans certaines situations cliniques (infections virales, MNI, grossesse...).

⁶ <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-Operations-d-evaluations-et-de-contrôle-du-marche/Dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-Operations-d-evaluations-et-de-contrôle-du-marche/Recherche-des-anticorps-anti-Treponema-pallidum-Syphilis>

⁷ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c8fc1185927def61d75d07f9023eee7f.pdf

Le laboratoire Biomnis a réalisé une étude afin de tester les performances diagnostiques de certains tests immuno-enzymatiques automatisables (ciblant les IgG et/ou les IgM) (Annexe 13)⁸. L'évaluation a été menée sur 392 prélèvements ; les résultats obtenus par chacun des tests automatisables ont été confrontés au résultat du TPHA (TT). Lorsque les résultats des TT immuno-enzymatiques automatiques étaient discordants avec celui du TPHA, la confirmation se faisait par *ImmunoBlot* IgG. Dans cette étude, aucun résultat faux négatif n'a été obtenu sur 392 prélèvements avec les TT automatiques (ces résultats vont dans le sens de ceux présentés ci-dessus du CNQ de l'ANSM).

3.2.3 Stratégie adoptée pour la qualification des dons de sang en France

L'EFS et le CTSA ont été interrogés sur la stratégie adoptée pour le dépistage de la syphilis dans le cadre de la qualification du don de sang ; voici les principaux éléments de leurs réponses (Annexe 14, Annexe 15) :

- tous les tests tréponémiques utilisés à l'EFS et au CTSA sont automatisés afin de garantir la sécurité et la fiabilité des résultats en minimisant les interventions humaines ;
- le CTSA signale qu'à leur niveau tous les automates font l'objet de maintenances préventives programmées ; les couples automates-réactifs sont validés, et à chaque nouveau lot reçu, un contrôle à réception est effectué ;
- le test initial adopté par l'EFS (pour les centres métropolitains) et le CTSA est un TT TPHA entièrement automatisable ; ce choix de l'EFS s'explique car ce sont les mêmes automates de techniques d'hémagglutination et à haute cadence qui réalisent également la détermination des groupes sanguins ;
- pour les centres ultramarins de l'EFS, le test de dépistage initial est un TT de type ELISA automatisable (pas d'automate à haute cadence disponible dans ces centres) ;
- l'EFS (pour les centres de la métropole) ainsi que le CTSA réalisent les TT par ELISA lorsque le résultat du TPHA automatisé est positif ou douteux ;
- dans le cadre de cette stratégie, le CTSA signale que le dépistage en deux temps (TPHA automatisé) suivi de tests de confirmation a démontré toute son efficacité depuis qu'il a été mis en place. Les donneurs dépistés positifs ont tous été confirmés à l'interrogatoire (conduite à risque, signes cliniques compatibles, notion de syphilis ancienne traitée). Enfin, aucun effet indésirable receveur lié à la transmission de l'agent de la syphilis par les produits sanguins labiles produits par le CTSA n'a été déclaré depuis la mise en place de cette stratégie (1995 pour le TPHA sur automate et 2005 pour le TT par ELISA) ;
- enfin, aussi bien l'EFS que le CTSA précisent que les TNT ne sont pas utilisés dans le cadre du dépistage de la syphilis pour la qualification du don de sang.

Au total, ces quelques expériences (CNQ syphilis de l'ANSM, CNR-Syphilis, étude de Biomnis, stratégie utilisée pour la qualification du don de sang) de réalisation d'un TT automatique de type immuno-enzymatique, voire d'hémagglutination sur automate à haute cadence, comme unique examen de première ligne, ne se sont pas traduites par des cas de syphilis non diagnostiquée. Dans ces expériences, en cas de résultat positif avec cet examen de première ligne, un deuxième test est réalisé.

⁸ http://www.biomnis.com/international/index.php?option=com_docman&Itemid=386&Itemid=385

Conclusion

L'algorithme proposé, pour figurer à la NABM, par l'UNCAM en collaboration avec le CNR-Syphilis prévoit principalement le remplacement de l'association systématique d'emblée d'un test tréponémique (TT) et d'un test non tréponémique (TNT) par un seul TT sur Ig totales avec une méthode reproductible et automatisable, de type immuno-enzymatique (technique d'ELISA ou apparentées comme l'EIA ou la CMIA), confirmé par un TNT quantitatif en cas de positivité du TT initial. L'analyse des recommandations de bonnes pratiques et du rapport d'évaluation technologique indique que les stratégies de dépistage et de diagnostic de la syphilis sont hétérogènes d'un pays à l'autre. En effet, ces recommandations et rapports citent plusieurs stratégies.

La stratégie proposée par l'UNCAM et le CNR fait cependant partie des stratégies citées par les recommandations et les rapports analysés, soit dans les stratégies à choisir en première intention (les recommandations européennes de 2014 (4), celles du Royaume-Uni de 2008 (5), et le rapport de l'Institut national de santé publique du Québec publié en 2009 (2)), soit comme alternative acceptable (Etats-Unis).

Le choix d'opter pour une stratégie de débiter par un TT immuno-enzymatique automatisable se fonde à la fois sur les performances diagnostiques élevées de ces tests ainsi que sur leur praticité dans la réalisation quotidienne de nombreux examens :

- il ressort de l'analyse des recommandations et du rapport d'évaluation technologique que les performances diagnostiques des TT immuno-enzymatiques automatiques ciblant les Ig totales sont comparables à celles de l'association d'un TT manuel et d'un TNT. Les quelques expériences recueillies n'ont pas permis d'identifier de cas où la réalisation seule d'un tel TT aurait méconnu un patient effectivement infecté, ce qui est une des questions majeures liées au changement d'algorithme proposé ;
- contrairement aux TNT qui représentent un travail fastidieux dont la lecture visuelle est très difficile, des avantages pratiques liés à l'automatisation de la technique sont à prendre en considération :
 - gain de temps,
 - plus grande facilité de mise en place de procédure d'assurance qualité,
 - lecture objective des résultats,
 - minimisation du risque d'erreur de manipulation et de transcription des résultats.

Au total, l'ensemble des données recueillies et analysées sont cohérentes et soutiennent la proposition de modification de nomenclature proposée par l'UNCAM et par le CNR-Syphilis. La HAS donne donc un avis favorable à cette proposition de modification de l'algorithme de détection de la syphilis par des examens sérologiques.

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 3 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 22.

Une veille bibliographique a été réalisée jusqu'en mars 2015.

Tableau 3. Stratégie de recherche dans la base de données *Medline*

Type d'étude / sujet		Période
Termes utilisés		
Diagnostic de la Syphilis		01/2007 - 12/2014
Etape 1	(Chancre OR Neurosyphilis OR Tabes Dorsalis Syphilis OR Cardiovascular Syphilis OR Congenital Syphilis OR Cutaneous Syphilis, Latent OR Syphilis OR Syphilis Serodiagnosis)/de OR Syphilis/ti	
ET		
Etape 2	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR health planning guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt	

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

Liste des sites consultés

Bibliothèque médicale Lemanissier

Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef

Centre national de référence de la syphilis - CNR-Syphilis

Collège national des gynécologues et obstétriciens français - CNGOF

Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques - CEDIT

Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) - ETSAD

Fédération française d'infectiologie - FFI

Haute Autorité de santé - HAS

Haut conseil de la santé publique - HCSP

Institut de veille sanitaire - InVS

Société française de biologie clinique - SFBC

Société française de microbiologie - SFM

Société française de médecine générale - SFMG

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA

Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ

Alberta Medical Association
American College of Physicians - ACP
Australia and New Zealand Horizon Scanning Network
Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center
BMJ Clinical Evidence
British Association for Sexual Health and HIV - BASHH
California Technology Assessment Forum - CTAF
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
Centers for Disease Control and Prevention
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
Centre for Reviews and Dissemination databases
Clinical Practice Guidelines Portal
CMA Infobase
Cochrane Library
College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID
Euroscan
Guidelines International Network - GIN
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Institute for Health Economics Alberta - IHE
Institut national de santé publique du Québec - INSPQ
International Union against Sexually Transmitted Infections - IUSTI
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
New Zealand Guidelines Group - NZGG
NHS Evidence
Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
Singapore Ministry of Health
Tripdatabase
U.S. Preventive Services Task Force
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA
World Health Organization Infectious diseases

Annexe 2. Résumé des conclusions du rapport de l’OMS (13)

- Les tests tréponémiques par EIA et CIA (tests automatisables) ont une sensibilité et une sensibilité comparable aux tests manuels TT.
- Les tests automatisables sont à utiliser par les laboratoires réalisant un nombre important de test, dans les pays développés où le coût du travail est élevé.
- L’approche « classique » qui consiste à réaliser un TNT seul (dont le coût est moindre) puis un TT comme test de confirmation a fait la preuve de son efficacité dans le diagnostic et le dépistage de la syphilis. Cependant, depuis l’avènement des techniques automatisables, il est constaté, un abandon de cette approche classique et son remplacement par un algorithme dans lequel un test automatisable est réalisé initialement, puis un TNT comme test de confirmation.
- Plusieurs paramètres sont à prendre en considération dans le choix de la stratégie à adopter en fonction du pays : le nombre de tests réalisés par le laboratoire, la prévalence de la maladie, le cout des équipements pour les tests automatisables, et le coût du travail pour les tests manuels.

Il est à noter que l’algorithme figurant actuellement à la NABM n’est pas cité dans le rapport de l’OMS.

Annexe 3. Grille AGREE II pour analyser la qualité méthodologique des recommandations de bonnes pratiques

		ITEM
Champ & objectifs	1	Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement
	2	La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement
	3	La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement
		score (%)
Participation des groupes concernés	4	Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés
	5	Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées
	6	Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis
		score (%)
Rigueur d'élaboration	7	Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher des preuves scientifiques
	8	Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits
	9	Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies
	10	Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites
	11	Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en terme de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations
	12	Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent
	13	La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication
	14	Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite
		score (%)
Clarté & présentation	15	Les recommandations sont précises et sans ambiguïté
	16	Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées
	17	Les recommandations clés sont facilement identifiables
		score (%)
Applicabilité	18	La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles
	19	La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique
	20	Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées
	21	La RPC propose des critères de suivi et/ou de vérification
		score (%)
Indépendance éditoriale	22	Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC
	23	Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés
		score (%)
Evaluation générale		Qualité générale de la recommandation
		Recommandation de l'utilisation

Annexe 4. Grille INAHTA pour analyser la qualité méthodologique des rapports d'évaluation technologique

Élément	oui	partiellement	non
Préliminaires			
1. Présence de coordonnées permettant d'obtenir des informations complémentaires ?			
2. Identification des auteurs ?			
3. Déclaration sur les conflits d'intérêts ?			
4. Indication d'une validation externe du rapport ?			
5. Bref résumé en langage non technique ?			
Pourquoi ?			
6. Question posée et contexte de l'évaluation ?			
7. Indication du champ de l'évaluation ?			
8. Description de la technologie de santé évaluée ?			
Comment ?			
9. Détails sur les sources d'information ?			
10. Informations sur le choix des éléments d'évaluation ?			
11. Informations sur l'interprétation des données recueillies ?			
Quoi ?			
12. Présentation des résultats de l'évaluation ?			
13. Interprétation des résultats de l'évaluation ?			
Implications			
14. Présentation des conclusions de l'évaluation ?			
15. Énoncé des conséquences médico-légales ?			
16. Énoncé clair des conclusions de l'évaluation ?			
17. Suggestions d'actions complémentaires ?			

Annexe 5. Courrier de la HAS à l'attention du CNR-Syphilis

Direction de l'Évaluation Médicale,
Économique et de Santé Publique

Jean-Patrick SALES
Directeur délégué

Secrétariat
Martine CARON
Tel. : +33(0) 1 55 93 37 01
Fax : +33(0) 1 55 93 37 09
m.caron@has-sante.fr

Centre national de références (CNR) - Syphilis
**A l'attention de Mme la Docteur Nadjat
BENHADDOU**

Laboratoire de Dermatologie, bâtiment Gustave
Roussy
Etage 4, porte 405
Hôpital Cochin
8, rue Méchain
75014 Paris

Saint-Denis, le 26 mars 2015

Réf : JPS/MMS/DJD/NB/SD-15.031

Objet : Interrogation du CNR-syphilis concernant sa stratégie pour le dépistage de la syphilis
Dossier suivi par : Nassim BRAHMI (01 55 93 74 35, n.brahmi@has-sante.fr)

Madame,

La Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a saisi la HAS en vue de modifier les actes inscrits à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) concernant la recherche du *Treponema pallidum*.

Dans ce contexte, la HAS souhaite connaître la stratégie diagnostique adoptée par le CNR-Syphilis. Pour ce faire, nous vous prions de bien vouloir répondre au questionnaire ci-joint. Nous vous joignons également pour information la feuille de route publiée par la HAS pour le traitement de ce dossier qui présente la méthode choisie par la HAS pour répondre à la demande de la CNAMTS de modification de la NABM.

Ce courrier fait suite aux contacts téléphoniques que vous avez accordés à mes services, ce dont je vous remercie.

Nous vous signalons que les réponses du CNR-Syphilis seront intégrées *in extenso* dans la version finale du rapport de la HAS, qui sera rendu public.

Mes services sont à votre disposition pour toute information complémentaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir nous adresser l'ensemble de vos réponses pour le 10 avril 2015, délai de rigueur.

Vous remerciant par avance pour votre réponse, nous vous prions d'agréer, Madame, l'expression de notre respectueuse considération.

Le Directeur,

Jean-Patrick SALES

PJ :

- Questionnaire
- Feuille de route de la HAS

Annexe 6. Courrier de la HAS à l'attention de l'EFS

Direction de l'Évaluation Médicale,
Économique et de Santé Publique

Jean-Patrick SALES
Directeur délégué

Secrétariat
Martine CARON
Tel. : +33(0) 1 55 93 37 01
Fax : +33(0) 1 55 93 37 09
m.caron@has-sante.fr

Etablissement français du sang
A l'attention de M. le Docteur Rachid DJOUDI
Directeur Médical
20, avenue du Stade de France
93218 LA PLAINE SAINT DENIS CEDEX

Saint-Denis, le 26 mars 2015

Réf : JPS/MMS/DJD/NB/SD-15.031

Objet : Interrogation de l'Etablissement français du sang concernant sa stratégie pour le dépistage de la syphilis dans le cadre de la qualification biologique du don de sang
Dossier suivi par : Nassim BRAHMI (01 55 93 74 35, n.brahmi@has-sante.fr)

Monsieur le directeur,

La Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a saisi la HAS en vue de modifier les actes inscrits à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) concernant la recherche du *Treponema pallidum*.

Dans ce contexte, la HAS souhaite connaître la stratégie diagnostique adoptée par l'EFS. Pour ce faire, nous vous prions de bien vouloir répondre au questionnaire ci-joint. Nous vous joignons également pour information la feuille de route publiée par la HAS pour le traitement de ce dossier qui présente la méthode choisie par la HAS pour répondre à la demande de la CNAMTS de modification de la NABM.

Ce courrier fait suite aux contacts téléphoniques que vous avez accordés à mes services, ce dont je vous remercie.

Nous vous signalons que les réponses de l'Etablissement français du sang seront intégrées *in extenso* dans la version finale du rapport de la HAS, qui sera rendu public.

Mes services sont à votre disposition pour toute information complémentaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir nous adresser l'ensemble de vos réponses pour le 10 avril 2015, délai de rigueur.

Vous remerciant par avance pour votre réponse, nous vous prions d'agréer, Monsieur le directeur, l'expression de notre respectueuse considération.

Le Directeur,

Jean-Patrick SALES

PJ :

- Questionnaire
- Feuille de route de la HAS

Annexe 7. Courrier de la HAS à l'attention du CTSA

Direction de l'Évaluation Médicale,
Économique et de Santé Publique

Jean-Patrick SALES
Directeur délégué

Secrétariat
Martine CARON
Tel. : +33(0) 1 55 93 37 01
Fax : +33(0) 1 55 93 37 09
m.caron@has-sante.fr

Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA)
Jean Julliard
A l'attention de Mme la Docteur Céline ROCHE
Laboratoire de qualification biologique du don
1, rue du Lieutenant Raoul Batany
92140 CLAMART

Saint-Denis, le 26 mars 2015

Réf : JPS/MMS/DJD/NB/SD-15.031

Objet : Interrogation du CTSA concernant sa stratégie pour le dépistage de la syphilis dans le cadre de la qualification biologique du don de sang
Dossier suivi par : Nassim BRAHMI (01 55 93 74 35, n.brahmi@has-sante.fr)

Madame,

La Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a saisi la HAS en vue de modifier les actes inscrits à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) concernant la recherche du *Treponema pallidum*.

Dans ce contexte, la HAS souhaite connaître la stratégie diagnostique adoptée par le CTSA. Pour ce faire, nous vous prions de bien vouloir répondre au questionnaire ci-joint. Nous vous joignons également pour information la feuille de route publiée par la HAS pour le traitement de ce dossier qui présente la méthode choisie par la HAS pour répondre à la demande de la CNAMTS de modification de la NABM.

Ce courrier fait suite aux contacts téléphoniques que vous avez accordés à mes services, ce dont je vous remercie.

Nous vous signalons que les réponses du centre de transfusion sanguine des armées seront intégrées *in extenso* dans la version finale du rapport de la HAS, qui sera rendu public.

Mes services sont à votre disposition pour toute information complémentaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir nous adresser l'ensemble de vos réponses pour le 10 avril 2015, délai de rigueur.

Vous remerciant par avance pour votre réponse, nous vous prions d'agréer, Madame, l'expression de notre respectueuse considération.

Le Directeur,

Jean-Patrick SALES

PJ :

- Questionnaire
- Feuille de route de la HAS

Annexe 8. Analyse critique et qualité méthodologique des recommandations selon la grille AGREE II

ITEMS Score (%) Publication	Champ & objectifs	Participation des groupes concernés	Rigueur d'élaboration	Clarté & présentation	Applicabilité	Indépendance éditoriale	Évaluation générale
<i>European Guideline on the management of Syphilis, International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI), 2014 (4)</i>	50	22	27	17	4	50	Recommandation de mauvaise qualité
<i>Sexually transmitted Diseases treatment Guidelines, Centers for Disease Control and prevention, 2010 (6)</i>	100	56	38	39	38	67	Recommandation de qualité moyenne
<i>British association for sexual Health and HIS (BASHH), UK national Guidelines on the Management of syphilis, 2008 (5)</i>	83	56	42	61	13	58	Recommandation de qualité moyenne
Haute Autorité de santé, « Evaluation <i>a priori</i> du dépistage de la syphilis en France », 2007 (1, 7)	100	67	60	61	58	83	Recommandation de bonne qualité

Annexe 9. Résultats de l'analyse critique des recommandations et des rapports identifiés

Auteur, année, référence, pays	Qualité méthodologique (grille AGREE II)	Analyse critique
<i>European Guideline on the management of Syphilis, International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI), 2014 (4)</i>	Recommandation de mauvaise qualité	Les recommandations concernant la sérologie de diagnostic et de dépistage ne sont pas gradées ; les auteurs n'ont pas établi de hiérarchie entre les différentes stratégies.
<i>Sexually transmitted Diseases treatment Guidelines, Centers for Disease Control and prevention, 2010 (6)</i>	Recommandation de qualité moyenne	Les recommandations concernant la sérologie de diagnostic et de dépistage ne sont pas gradées.
<i>British association for sexual Health and HIS (BASHH), UK national Guidelines on the Management of syphilis, 2008 (5)</i>	Recommandation de qualité moyenne	Les recommandations concernant les stratégies de dépistage et de diagnostic sont gradées.
Haute Autorité de santé, « Evaluation <i>a priori</i> du dépistage de la syphilis en France », 2007 (1, 7)	Recommandation de bonne qualité	Les critères de choix entre les différentes stratégies possibles sont bien décrits.

Annexe 10. Résultat de l'analyse critique du rapport selon la grille INAHTA

Élément	oui	partiellement	non
Préliminaires			
1. Présence de coordonnées permettant d'obtenir des informations complémentaires ?	X		
2. Identification des auteurs ?	X		
3. Déclaration sur les conflits d'intérêts ?	X		
4. Indication d'une validation externe du rapport ?			X
5. Bref résumé en langage non technique ?	X		
Pourquoi ?			
6. Question posée et contexte de l'évaluation?	X		
7. Indication du champ de l'évaluation ?	X		
8. Description de la technologie de santé évaluée ?	X		
Comment ?			
9. Détails sur les sources d'information ?	X		
10. Informations sur le choix des éléments d'évaluation ?	X		
11. Informations sur l'interprétation des données recueillies ?	X		
Quoi ?			
12. Présentation des résultats de l'évaluation ?	X		
13. Interprétation des résultats de l'évaluation?	X		
Implications			
14. Présentation des conclusions de l'évaluation ?	X		
15. Énoncé des conséquences médico-légales?	NA		
16. Énoncé clair des conclusions de l'évaluation ?	X		
17. Suggestions d'actions complémentaires ?		X	

Annexe 11. Evolution de l'utilisation des différents tests tréponémiques dans les LBM entre 2004 et 2013 (données ANSM)

Technique	2004 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2013 (%)	évolution
TPHA	82,9	77,1	76,7	73,8	68,4	↓
Immunochromatographie	11,8	15,3	14,5	16,3	9,1	↓
ELISA	0,3	4,1	6,0	7,3	17,2	↑
TPLA	-	-	-	-	2,2	↑
TPPA	4,1	2,7	2,3	2,1	1,9	↓
FTA-abs	0,1	0,1	< 0,1	0	0,1	→
Non précisée	0,8	0,7	0,5	0,5	1,1	→
Effectif	2 712	2 466	2 146	1 914	1 047	↓

Annexe 12. Réponses du CNR-Syphilis

Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de recherche du *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis) **Questionnaire adressé au CNR-Syphilis**

Nous vous signalons que vos réponses seront intégrées in extenso dans la version finale du rapport de la HAS, qui sera rendu public.

Stratégie de dépistage de la syphilis

Actuellement, quelle technique utilise le CNR pour réaliser le test tréponémique initial dans le cadre du dépistage de la syphilis ? S'agit-il d'une technique automatisable ?

Le test tréponémique Syphilis *Tréponema pallidum* détecte les anticorps **IgG et IgM** par une méthode CLIA (*Chimie luminescence ImmunoAssay*) sur l'automate Architect Technique automatisée.

Depuis quand le CNR utilise-t-il cette technique pour la réalisation du test tréponémique initial ? Pouvez-vous estimer le nombre de patients testés avec cette technique ?

La technique est utilisée depuis août 2010. Nous réalisons au laboratoire environ 11 000 tests/an donc le nombre de patients testés est de 49 000 depuis août 2010.

Quel est le rationnel de la stratégie actuelle (performances diagnostiques, aspects pratiques...) ?

Cette méthode nous a permis d'augmenter notre spécificité (98 à 100 %) et notre sensibilité (96 %) ce qui est supérieur à la combinaison TPHA/VDRL.

En détectant les deux anticorps IgG et IgM, nous arrivons à cibler la fenêtre sérologique d'une infection précoce.

Aspects pratiques : (gain de temps technique, moins de source d'erreurs lecture objective des résultats...) pour l'accréditation (Cofrac), suivi de la traçabilité des lots réactifs, technique...).

Test non tréponémique est une technique d'agglutination manuelle (source d'erreur).

Dans l'expérience du CNR, y a-t-il eu des cas de « faux négatifs » issus d'un test tréponémique automatisable et détectés par un test non tréponémique (préciser le taux, le cas échéant) ?

Nous n'avons pas eu de faux négatifs avec cette méthode (détection des IgM et IgG).

Les tests non tréponémiques positifs seuls correspondent aux réactions faussement positives du VDRL/RPR que l'on retrouve dans certaines situations cliniques (infections virales, MNI, grossesse...).

Tous les cas faux positifs en TNT ont été confirmés par le FTA abs (*Fluorescent Treponema Antibody test*) ou ImmunoBlot.

Souhaitez-vous préciser d'autres éléments ?

En utilisant un seul test tréponémique automatisé détectant les deux anticorps IgG et IgM en dépistage, nous permettra de nous occuper des cas nécessitant une investigation plus longue (autres techniques de confirmation) pour que le rendu du résultat soit le plus rapide possible permettant l'accès au traitement rapidement.

Annexe 13. Communication de BIOMNIS sur les performances des tests ELISA



Evaluation of five fully-automated immunoassays for diagnosis of syphilis

T.D. Ly, C. Coignard (Laboratoire Biomnis, Ivry sur Seine, France)

INTRODUCTION

Serology is central to the screening and diagnosis of syphilis infection and can be classified into two groups:

1. Non-treponemal tests: Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) or Rapid Plasma Reagin (RPR)
2. Treponemal tests which are based on antigens derived from *Treponema pallidum*: Treponemal Haemagglutination Assay (TPHA), Fluorescent Treponemal Antibody absorption test (FTA-Abs) and native or recombinant antigen Enzyme immunoassay (EIA) tests.

AIM

In this study, the performance of 5 automated tests, using recombinant proteins (Table I), was compared to that of TPHA (*Treponema pallidum* hemagglutination assay, Biokit, Barcelona, Spain):

- Architect Syphilis TP (Abbott, Delkenheim, Germany);
- BioPlex® 2200 Syphilis IgG, IgM (BioRad, Bio-Rad, Marnes la Coquette, France);
- Elecsys® Syphilis (Roche, Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany);
- IMMULITE® 2000 Syphilis (Siemens, Healthcare Diagnostics, Llanberis, United Kingdom);
- LIAISON® Treponema Screen (DiaSorin, Saluggia, Italy).

Table I: Recombinant proteins used in these 5 automated assays.

Assays	Support automate	Antigen Recombinant	Ab detection	Rtn time (min)
Architect Syphilis TP	Architect	TpN15, TpN17 TpN47	Total Ab	26
BioPlex® Syphilis IgG	BioPlex 2200	TpN15, TpN17 TpN47	IgG	45
BioPlex® Syphilis IgM	BioPlex 2200	TpN17, TpN47	IgM	45
Elecsys® Syphilis	Cobas	TpN15, TpN17 TpN47	Total Ab	18
IMMULITE® Syphilis	IMMULITE 2000	TpN17	Total Ab	35
LIAISON® Treponema Screen	LIAISON	TpN17	Total Ab	39

METHODS

392 unselected sera (except Elecsys®: 385 unselected sera, due to availability of limited volume of samples) and 7 selected samples from patients with primary syphilis were tested by TPHA as well as these 5 assays. Whenever one assay scored reactive, IgG and IgM Line Immunoblot (Genzyme Virotech GmbH, Rüsselsheim, Germany) was used for confirmation.

RESULTS

The following tables summarize the results obtained for the 392 unselected samples tested with each method (equivocal results were excluded).

Concordance between TPHA and five automated assays

Table II: Architect vs TPHA

Architect Syphilis TP	TPHA			Total
	Positive	Equivocal	Negative	
Positive	259	0	6*	265
Equivocal	0	0	1	1
Negative	7**	0	119	126
Total	266	0	126	392

*3/6 of the discordant samples were positive by Immunoblot IgG

**1/7 of the discordant samples were positive by Immunoblot IgM

Percent Agreement

Positive	97.4%	(259/266)
Negative	95.2%	(119/126)
Overall	96.7%	(378/392)

Table III: BioPlex® 2200 Syphilis IgG vs TPHA

BioPlex® 2200 Syphilis IgG	TPHA			Total
	Positive	Equivocal	Negative	
Positive	259	0	7*	266
Equivocal	1	0	1	2
Negative	7**	0	117	124
Total	267	0	125	392

*3/7 of the discordant samples were positive by Immunoblot IgG

**1/7 of the discordant samples were positive by Immunoblot IgM

Percent Agreement

Positive	97.4%	(259/266)
Negative	95.3%	(117/124)
Overall	96.4%	(376/392)

DISCUSSION

Architect Syphilis TP, BioPlex® 2200 Syphilis, LIAISON® Treponema, IMMULITE® 2000 Syphilis Screen and Elecsys® Syphilis have excellent sensitivity and specificity performance. LIAISON® shows an overall agreement > 99% versus Architect, BioPlex® IgG, IMMULITE® and Elecsys®.

These five fully-automated immunoassays show an overall agreement > 96% versus TPHA and their specificity and sensitivity is greater than that of TPHA, based on the immunoblot results obtained for the discordant samples.

This evaluation with 7 primary syphilis clearly demonstrates the greater sensitivity of these five fully-automated immunoassays to that of VDRL and TPHA.

CONCLUSION

These five fully-automated immunoassays show an overall agreement > 96% versus TPHA. With their suitability for automation Architect, Elecsys®, IMMULITE® and LIAISON® are an ideal screening test allowing correct identification of all 7 primary infections with one test only. In this study, incorporation of only one recombinant *Treponema* antigen (TpN17, LIAISON®) is not associated to a lower sensitivity in comparison to the use of three antigens (TpN15, TpN17, TpN47).

The BioPlex® IgM helps to differentiate past infections from recent ones as demonstrated by the negative BioPlex® IgG results for 2 of the 7 primary samples.

Poster P23, XXVIII International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) Europe Congress, Malta, September 18-20, 2014

Table IV: Elecsys® vs TPHA

Elecsys® Syphilis	TPHA			Total
	Positive	Equivocal	Negative	
Positive	256	0	4*	260
Equivocal	0	0	0	0
Negative	5**	0	120	125
Total	261	0	124	385

*2/4 of the discordant samples were positive by Immunoblot IgG

**0/5 of the discordant samples were positive by Immunoblot IgM

Percent Agreement

Positive	98.1%	(256/261)
Negative	96.8%	(120/124)
Overall	97.7%	(376/385)

Table V: IMMULITE® vs TPHA

IMMULITE® 2000 Syphilis Screen	TPHA			Total
	Positive	Equivocal	Negative	
Positive	260	0	6*	266
Equivocal	0	0	0	0
Negative	6**	0	120	126
Total	266	0	126	392

*3/6 of the discordant samples were positive by Immunoblot IgG

**0/6 of the discordant samples were positive by Immunoblot IgM

Percent Agreement

Positive	97.7%	(260/266)
Negative	95.2%	(120/126)
Overall	96.9%	(380/392)

Table VI: LIAISON® Treponema Screen vs TPHA

LIAISON® Treponema Screen	TPHA			Total
	Positive	Equivocal	Negative	
Positive	259	0	8*	267
Equivocal	0	0	1	1
Negative	7**	0	117	124
Total	266	0	126	392

*3/8 of the discordant samples were positive by Immunoblot IgG

**0/7 of the discordant samples were positive by Immunoblot IgM

Percent Agreement

Positive	97.4%	(259/266)
Negative	95.2%	(117/124)
Overall	96.2%	(376/392)

Architect, BioPlex® (IgG), Elecsys®, IMMULITE® and LIAISON® show versus TPHA an overall agreement of 96.7%, 96.4%, 97.7%, 96.9% and 96.2% respectively. Their specificity is greater than that of TPHA, based on the immunoblot results obtained for the discordant samples. Also their sensitivity is greater, since they were able to detect three (LIAISON®, IMMULITE®, BioPlex®, Architect) and two (Elecsys®) more samples as positive compared to TPHA.

Concordance between LIAISON® and four other automated assays

The LIAISON® Treponema test shows an overall agreement of 99.5%, 99.7%, 99.2% and 99.7% versus Architect Syphilis TP, BioPlex® 2200 Syphilis IgG, IMMULITE® 2000 Syphilis Screen and Elecsys® Syphilis respectively (table VII).

Table VII: Correlation between results of LIAISON® and four other automated assays

LIAISON®	Architect			BioPlex® IgG			Elecsys®			IMMULITE®		
	Pos.	Equi.	Neg.	Pos.	Equi.	Neg.	Pos.	Equi.	Neg.	Pos.	Equi.	Neg.
Positive	267	0	2	265	2	1	260	0	1	267	0	2
Equivocal	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1
Negative	0	0	122	0	0	122	0	0	123	1	0	121

Percent Agreement

Positive	100%	(267/267)
Negative	99.2%	(122/124)
Overall	99.5%	(389/391)

In addition, 7 primary syphilis specimens (i.e., TPHA-negative) scored positive by Architect, BioPlex® IgM, Elecsys®, IMMULITE® and LIAISON® (Table VIII). By contrast, two patients scored negative by BioPlex® IgG.

Table VIII: Primary Syphilis samples

VDRL	TPHA	Architect				Elecsys®			IMMULITE®			LIAISON®			BioPlex® IgM			BioPlex® IgG			Immunoblot IgM		
		Abbott	Roche	Siemens	DiaSorin	TpN	TpN	TpN	TpN	TpN	TpN	TpN	TpN	TpN	TpN	TpN	TpN	TpN	TpN	TpN	TpN	TpN	TpN
1	N	N	P	P	P	P	P	P	N	P	N	N	N	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
2	N	N	P	P	P	P	P	P	N	P	N	N	N	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
3	N	N	P	P	P	P	P	P	N	P	N	N	N	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
4	P	N	P	P	P	P	P	P	P	P	N	P	N	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
5	N	N	P	P	P	P	P	P	P	P	N	P	N	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
6	N	N	P	P	P	P	P	P	N	P	N	P	N	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
7	P	N	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P

N: negative P: positive

Annexe 14. Réponses du centre de transfusion sanguine des armées (CTSA)

Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de recherche du *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis)

Questionnaire adressé au Centre de transfusion sanguine des armées

Nous vous signalons que vos réponses seront intégrées in extenso dans la version finale du rapport de la HAS, qui sera rendu public.

Stratégie de dépistage de la syphilis

Quelle est la stratégie adoptée actuellement par le CTSA pour le dépistage de la syphilis dans le cadre de la qualification du don de sang ? Pouvez-vous nous préciser la (ou les) technique utilisée ?

Le CTSA réalise le dépistage de la syphilis chez les donneurs de sang (sur un tube-échantillon prélevé au moment du don) par un test d'hémagglutination de type TPHA (kit TPHA OC 2000 de la société BIORAD) sur automate PK 7300 (Beckman Coulter) en première intention. En cas de réaction douteuse ou positive, un test ELISA de deuxième intention est réalisé (Siemens Enzygnost) sur automate BEP 2000 (Siemens) puis un test de confirmation permet de déterminer le statut du donneur (syphilis active ou ancienne) : il s'agit d'un immunoblot (technique d'immuno-transfert) par la technique Innolia Syphilis sur l'automate AUTO-LIA de Fujirebio. Cette dernière technique permet, en concordance avec l'ELISA, de confirmer un faux positif TPHA et donc de réhabiliter les donneurs au don suivant.

A quelle date cette stratégie est-elle entrée en vigueur ?

Cette stratégie est entrée en vigueur progressivement avec l'utilisation du test TPHA sur automate PK en 1995, puis l'instauration du test ELISA de deuxième intention en 2005 et enfin l'algorithme de réhabilitation des donneurs (incluant la réalisation de l'immunoblot) en 2007.

Quel est le rationnel de la stratégie actuelle (performances diagnostiques, aspects pratiques...) ?

Les techniques sont toutes automatisées et validées en conformité avec la ligne directrice "Qualification Biologique des dons" de la décision du 6 novembre 2006. Le test TPHA OC 2000 présente une sensibilité de 99,7 % et une spécificité de 99,95 % (données fournisseurs), le test ELISA présente une sensibilité de 97,3 à 100 % (deux études cliniques) et une spécificité de 99,5 % (études sur des sérums de grossesses) à 100 % (étude sur des sérums de patients et de donneurs de sang). Des faux positifs peuvent survenir avec la technique TPHA, aussi une technique de confirmation par immunotransfert (immunoblot Innolia) vient en complément de l'ELISA pour confirmer un faux positif. Le kit utilisé a une sensibilité annoncée de 100 % et une spécificité de 99,4 à 100 %.

Quelle est la place des tests tréponémiques (TT) automatisables (ELISA, EIA, CIA) dans la stratégie de dépistage adoptée par le CTSA ?

Tous les tests tréponémiques utilisés au CTSA sont automatisés afin de garantir la sécurité et la fiabilité des résultats en minimisant les interventions humaines. Les automates sont tous qualifiés, font l'objet de maintenances préventives programmées. Les couples automates-réactifs sont validés, et à chaque nouveau lot reçu, un contrôle à réception est effectué.

Quelle est la place des tests non tréponémiques (TNT) dans la stratégie de dépistage adoptée par le CTSA ?

Les tests non tréponémiques ne sont pas utilisés au CTSA.

Souhaitez-vous préciser d'autres éléments ?

La stratégie de dépistage en deux temps (TPHA automatisé) suivi de tests de confirmation a démontré toute son efficacité depuis qu'elle a été mise en place. Les donneurs dépistés positifs ont tous été confirmés à l'interrogatoire (conduite à risque, signes cliniques compatibles, notion de syphilis ancienne traitée). Enfin, aucun effet indésirable receveur lié à la transmission de l'agent de la syphilis par les produits sanguins labiles produits par le CTSA n'a été déclaré depuis la mise en place de cette stratégie.

Les principaux documents de bibliographie sont joints en annexe. Un des documents en annexe résume l'algorithme utilisé au CTSA.

Annexe 15. Réponses de l'Etablissement français du sang (EFS)

Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de recherche du *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis) **Questionnaire adressé à l'Etablissement français du sang**

Nous vous signalons que vos réponses seront intégrées in extenso dans la version finale du rapport de la HAS, qui sera rendu public.

Stratégie de dépistage de la syphilis

Quelle est la stratégie adoptée actuellement par l'EFS pour le dépistage de la syphilis dans le cadre de la qualification du don de sang ? Pouvez-vous nous préciser la (ou les) technique utilisée ?

Pour rappel, la Qualification Biologique des Dons (QBD) est réalisée à l'issu d'un entretien pré don au cours duquel les candidats au don sont susceptibles d'être écartés sur la présence de signes cliniques d'infection ou sur l'existence de facteurs de risque.

Conformément à la réglementation, le dépistage des anticorps anti-*Treponema Pallidum* est réalisé lors de chaque don de sang. En 2014, 2 845 622 dons ont été enregistrés par les 17 Etablissements de transfusion sanguine (ETS).

La technique de dépistage utilisée est le TPHA (technique qualitative) pour les ETS métropolitains.

La technique de dépistage utilisée est une technique ELISA pour les établissements ultramarins (ETS de Guadeloupe-Guyane, ETS de Martinique, ETS de La Réunion).

A quelle date cette stratégie est-elle entrée en vigueur ?

Le dépistage de la syphilis en transfusion sanguine a été introduit en 1947. La technique de dépistage TPHA est utilisée par tous les ETS métropolitains depuis la création de l'EFS en 2000.

Quel est le rationnel de la stratégie actuelle (performances diagnostiques, aspects pratiques...) ?

La technique TPHA est entièrement automatisée sur les automates à hautes cadences utilisées en métropole pour la détermination des groupages sanguins (techniques d'hémagglutination).

Les ETS ultramarins qui ne disposent pas de ces automates à hautes cadences permettant la mise en œuvre de la technique TPHA automatisée, utilisent une technique automatisée en ELISA.

Quelle est la place des tests tréponémiques (TT) automatisables (ELISA, EIA, CIA) dans la stratégie de dépistage adoptée par l'EFS ?

Le test de dépistage TPHA est entièrement automatisé dans les laboratoires de QBD en métropole.

La technique ELISA est utilisée pour le dépistage dans les établissements ultramarins et est utilisée en métropole comme technique de seconde intention :

- selon un algorithme enregistré dans le système qualité ;
- en cas de TPHA positif non répétable = TPHA douteux ;
- en cas de TPHA positif répétable en association avec le Western blot dans le cadre de l'information du donneur de sang.

Quelle est la place des tests non tréponémiques (TNT) dans la stratégie de dépistage adoptée par le CTSA ?

Les tests non tréponémiques (VDRL) ne sont pas des techniques utilisées dans le cadre du dépistage des dons de sang.

Souhaitez-vous préciser d'autres éléments ?

Non, nous n'avons pas d'autres éléments à préciser.

Annexe 16. Liste des tableaux et figures

Tableau 1. Stratégie de recherche bibliographique	13
Tableau 2. Méthode d'élaboration et principales conclusions des recommandations concernant le diagnostic et le dépistage de la syphilis	18
Tableau 3. Stratégie de recherche dans la base de données <i>Medline</i>	25
Figure 1. Algorithme de diagnostic et de dépistage en vigueur	11
Figure 2. Algorithme de diagnostic et de dépistage proposé par l'UNCAM	12

Références

1. Haute Autorité de Santé. Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France. Synthèse et perspectives. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_evaluation_a_priori_du_depistage_de_la_syphilis_en_france_2007_07_02_12_22_51_493.pdf

2. Institut national de santé publique du Québec, Fortin C, Serhir B, Fleury E. Rapport du sous-comité Épreuves de détection de la syphilis Montréal: INSPQ; 2009.

http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1031_RappSouSComDetecSyphilis.pdf

3. Haute Autorité de Santé. Feuille de route. Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de recherche du *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis). Proposition de traitement de la demande. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.

4. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M, *et al.* 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(12):1581-93.

5. Kingston M, French P, Goh B, Goold P, Higgins S, Sukthakar A, *et al.* UK National guidelines on the management of syphilis 2008. *Int J STD AIDS* 2008;19(11):729-40.

6. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-12):1-110.

7. Haute Autorité de Santé. Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France. Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/argumentaire_evaluation_a_priori_du_depistage_de_la_syphilis_en_france.pdf

[evaluation_a_priori_du_depistage_de_la_syphilis.2.pdf](#)

8. Brouwers M, Kho ME, Browman G, Cluzeau F, G. F, Fervers B, *et al.* AGREE II Instrument : AGREE Research; 2013.

http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf

9. INAHTA. Grille pour la lecture et l'élaboration des rapports d'évaluation de technologies de santé. Alberta: INAHTA; 2001.

http://www.inahta.org/wp-content/uploads/2014/04/INAHTA_HTA_Checklist_Fran%CC3%A7ais.pdf

10. Centers for Disease Control and Prevention. Discordant results from reverse sequence syphilis screening five laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(5):133-7.

11. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P, Young H. IUSTI: 2008 European guidelines on the management of Syphilis. *Int J STD AIDS* 2009;20(5):300-9.

12. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ELISA Syphilis, tests de diagnostic rapides et assimilés permettant la recherche des anticorps anti-*Treponema pallidum*. Saint-Denis: AFSSAPS; 2005.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2d761d5ddc673bcad1f95e60e0fa05e2.pdf

13. World Health Organization, Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, *et al.* Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Geneva: WHO; 2013.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Mai 2015
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Evaluer la validité du changement d'algorithme de détection de la syphilis
Professionnel(s) concerné(s)	Biologistes médicaux, cliniciens amenés à diagnostiquer puis à prendre en charge des patients infectés par la syphilis
Demandeur	Union nationale des caisses d'assurance maladie
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Nassim BRAHMI, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : CNR-Syphilis, EFS, CTSA, laboratoire Biomnis
Recherche documentaire	De janvier 2007 à mars 2015 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 1) Réalisée par Marie GEORGET, documentaliste, avec l'aide de Laurence FRIGERE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - information des publics, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Nassim BRAHMI, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : mai 2015
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Feuille de route (mars 2015) et avis HAS (mai 2015) disponible sur www.has-sante.fr

~

HAS

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