



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la strongyloïdose (anguillulose)

Avril 2017

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 strongyloïdose (ou anguillulose)	7
1.2.1 Le parasite <i>Strongyloides stercoralis</i>	7
1.2.2 Le cycle évolutif.....	7
1.2.3 Physiopathologie et manifestations cliniques	9
1.2.4 Manifestations cliniques	9
1.2.5 Éléments sur l'épidémiologie.....	10
1.2.6 Éléments sur le diagnostic biologique	10
1.2.7 Traitements.....	12
1.3 Conditions actuelles de prise en charge par l'Assurance maladie	12
2. Méthode d'évaluation	13
2.1 Champ de l'évaluation.....	13
2.2 Recherche documentaire, sélection et analyse	13
2.2.1 Stratégie de recherche bibliographique et résultats	13
2.2.2 Sélection des documents identifiés	14
2.3 Recueil du point de vue des professionnels	16
2.3.1 Organismes consultés.....	16
2.3.2 Modalité de consultation.....	16
3. Résultats de l'évaluation	17
3.1 Estimation du nombre de recherches d'Ac anti- <i>S. stercoralis</i> réalisées en France	17
3.2 Analyse critique de la littérature	17
3.2.1 Présentation des recommandations de bonne pratique sélectionnées.....	17
3.2.2 Données de la littérature quant à la sérologie (recherche des Ac sériques).....	18
3.2.3 Données de la littérature quant à l'examen des selles	18
3.2.4 Populations cibles.....	19
3.2.5 Conclusions de l'analyse de la littérature	19
3.3 Synthèse de la position des organismes professionnels	23
3.3.1 Sérologie (recherche des Ac sériques)	23
3.3.2 Recherche des larves dans les selles	23
3.3.3 Séquence des examens	23
3.3.4 Conséquences de résultats positifs.....	24
3.3.5 Conclusion de la position des parties prenantes	24
Conclusions	25
Annexe 1. Recherche documentaire.....	26
Annexe 2. Listes des tableaux et figures	30
Annexe 3. Présentation et analyse méthodologique des documents retenus.....	31
Annexe 4. Réponses <i>in extenso</i> des parties prenantes	34
Références	57
Fiche descriptive	59

Abréviations et acronymes

Ac.....Anticorps

CépiDcCentre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

EIATechnique immunoenzymatique « ELISA »

HTLV-1.....Virus T-lymphotropique humain

NABM.....Nomenclature des actes de biologie médicale

Résumé

Objectif

L'objectif de ce travail est d'évaluer la pertinence des propositions de modification des actes de diagnostic de la strongyloïdose (anguillulose) - recherche des larves dans les selles et recherche des anticorps sériques - en précisant leurs indications et les techniques utilisées.

Méthode

La méthode retenue est une procédure d'évaluation courte qui comprend :

- la réalisation d'une analyse critique la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique, méta-analyses et revues systématiques) identifiée par une recherche documentaire systématique ;
- le recueil de la position argumentée des organismes professionnels concernés par le sujet ;
- une enquête auprès de laboratoires de biologie médicale utilisant la sérologie pour estimer le nombre de patients ayant bénéficié d'un diagnostic sérologique en France ces dernières années ;
- en compilant ces éléments dans un argumentaire court, soumis directement au Collège pour validation.

Conclusion

Ce travail rapporte une homogénéité entre la plupart des modifications proposées par le demandeur et les préconisations des recommandations et les positions des organismes professionnels.

Au total pour la HAS, le diagnostic de la strongyloïdose repose sur :

- la recherche des anticorps sériques anti-*Strongyloïdes stercoralis* réalisée par la technique immunoenzymatique (« ELISA ») ;
- la recherche des larves dans les selles, réalisée par examen parasitologique « classique » puis par une technique d'extraction, la méthode de « Baermann » (réitérée trois fois sur plusieurs jours) ; l'observation des larves apporte le diagnostic de certitude.

La séquence de ces deux examens n'est pas formellement établie, ils sont souvent concomitants.

Les principales populations cibles (indications) sont :

- les patients présentant des symptômes cliniques (digestifs, cutanés...) ou biologiques (hyperéosinophilie) évocateurs d'une strongyloïdose (sous traitement immunosuppresseur ou non) ;
- les patients originaires ou ayant vécu en zone d'endémie, quelles que soient la date et la durée du séjour, avant la mise sous traitement immunosuppresseur (notamment corticothérapie à dose élevée au long cours, chimiothérapie, immunomodulateurs...) ;
- les patients séropositifs pour le virus HTLV-1 ;
- les personnes migrantes ou réfugiées originaires de zone d'endémie à leur arrivée.

Introduction

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a sollicité l'avis de la HAS sur la révision de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) concernant le diagnostic biologique de plus de 20 infections en parasitologie et en mycologie. Cet argumentaire traite des actes relatifs au diagnostic de la strongyloïdose (anguillulose).

Comme mentionné dans la feuille de route (1), la demande porte sur la modification du libellé d'un acte déjà inscrit à la NABM (recherche sur selles) et sur l'inscription d'un autre acte (sérologie) :

- pour la recherche dans les selles, il s'agit de préciser son indication « diagnostic de certitude » ;
- pour la sérologie, il s'agit de créer un acte de recherche d'anticorps anti-*Strongyloïdes stercoralis* en précisant la technique utilisée (technique immunoenzymatique).

L'état actuel de la NABM avec les indications et les limitations mentionnées¹ et les propositions de modification pour les actes à évaluer sont reportées dans le Tableau 1. Il faut noter que l'acte de rechercher des larves d'anguillule (code 0264) vient à la suite de la réalisation d'un examen parasitologie des selles « classique » (code 0286 ou 0287). Figure également dans ce tableau un acte de sérologie pour une infection parasitaire sans mention de l'espèce et qui peut donc être utilisé actuellement pour la tarification des sérologies anti-*Strongyloïdes stercoralis*. Le Tableau 1 comporte également le nombre de réalisations pour les années 2014 et 2015 des actes évoqués.

Tableau 1. Liste des actes évalués, ou en lien avec l'évaluation, libellés actuels et propositions de modification, nombre de réalisations en France en 2014 et 2015.

Code actuel NABM	Libellé	Proposition de modification	Nombre d'actes en 2014 et 2015 ²
Parasitologie, examen des selles			
0264	Recherche sur selles récemment émises, des larves d'anguillules par la technique d'extraction de Baermann (à l'initiative du directeur de laboratoire, selon les antécédents géographiques du patient). Cet acte suit la réalisation d'un examen parasitologie des selles « classique » (code 0286 ou 0287).	Maintien de l'acte avec précision de son indication (diagnostic de certitude)	18 882 16 369
Sérologie parasitaire			
na	Recherche d'anticorps anti- <i>Strongyloïdes stercoralis</i> par EIA (technique immunoenzymatique « ELISA ») avant corticothérapie ou après éruption urticarienne au cours de la corticothérapie chez les sujets ayant séjourné en zone d'endémie.	Création de l'acte	na
4362	Sérodiagnostic d'une infection parasitaire ne figurant pas par ailleurs à la nomenclature.	Maintien	7 800 10 060

na : non applicable

¹ NABM édition d'avril 2016 http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/telecharge/index_tele.php?p_site=AMELI

² Source BIOLAM (Régime général - Avec sections locales mutualistes - Métropole et DOM). <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-de-biologie-medicale/biolam-2013-2015.php>

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 notamment des revues générales traitant du diagnostic et de la prise en charge des strongyloïdoses, des séries de cas de cette pathologie en France, et des chapitres des ouvrages de références de l'Association française des enseignants et praticiens hospitaliers de parasitologie et mycologie médicales (2), et du Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (3).

1.2 La strongyloïdose (ou anguillulose)

La strongyloïdose (ou anguillulose) est une helminthose des zones tropicales due à *Strongyloides stercoralis*. Il s'agit d'un nématode (ver rond) sexué dont les adultes vivent enchâssés dans la muqueuse duodéno-jéjunale. L'homme en est le réservoir principal. La contamination d'un individu se fait par pénétration de la larve à travers la peau, principalement au niveau des pieds. En l'absence de traitement, son cycle d'auto-infection (interne à l'hôte) pérennise durant plusieurs décennies le parasitisme (2, 4).

1.2.1 Le parasite *Strongyloides stercoralis*

Chez l'homme, la forme adulte femelle « femelle parthénogénique » du ver est présente dans l'intestin (avec les œufs et les larves). Il s'agit d'un ver rond, blanchâtre de 2-3 mm de long par 35-40 µm de large. Elle vit enchâssée dans la muqueuse duodéno-jéjunale et pond des œufs qui éclosent rapidement et libèrent des larves dans l'intestin. Les œufs sont donc rarement retrouvés dans les selles (2, 3, 5).

Les larves sont très mobiles et sont évacuées par les selles. Si ces larves se retrouvent sur un sol chaud et humide, elles peuvent survivre plusieurs jours. Au sol, ont lieu des mues successives et/ou une reproduction sexuée donnant naissance à des larves infectantes. Ces larves sont incapables de survivre dans le milieu extérieur en dessous de 8°C et au-dessus de 40°C. Certaines larves non évacuées par les selles restent dans l'intestin et muent aussi en larves infectantes capables de réinfection à travers la muqueuse du tube digestif ou de la marge anale, sans passage par le milieu extérieur (cycle d'auto-infection) (2, 3, 5).

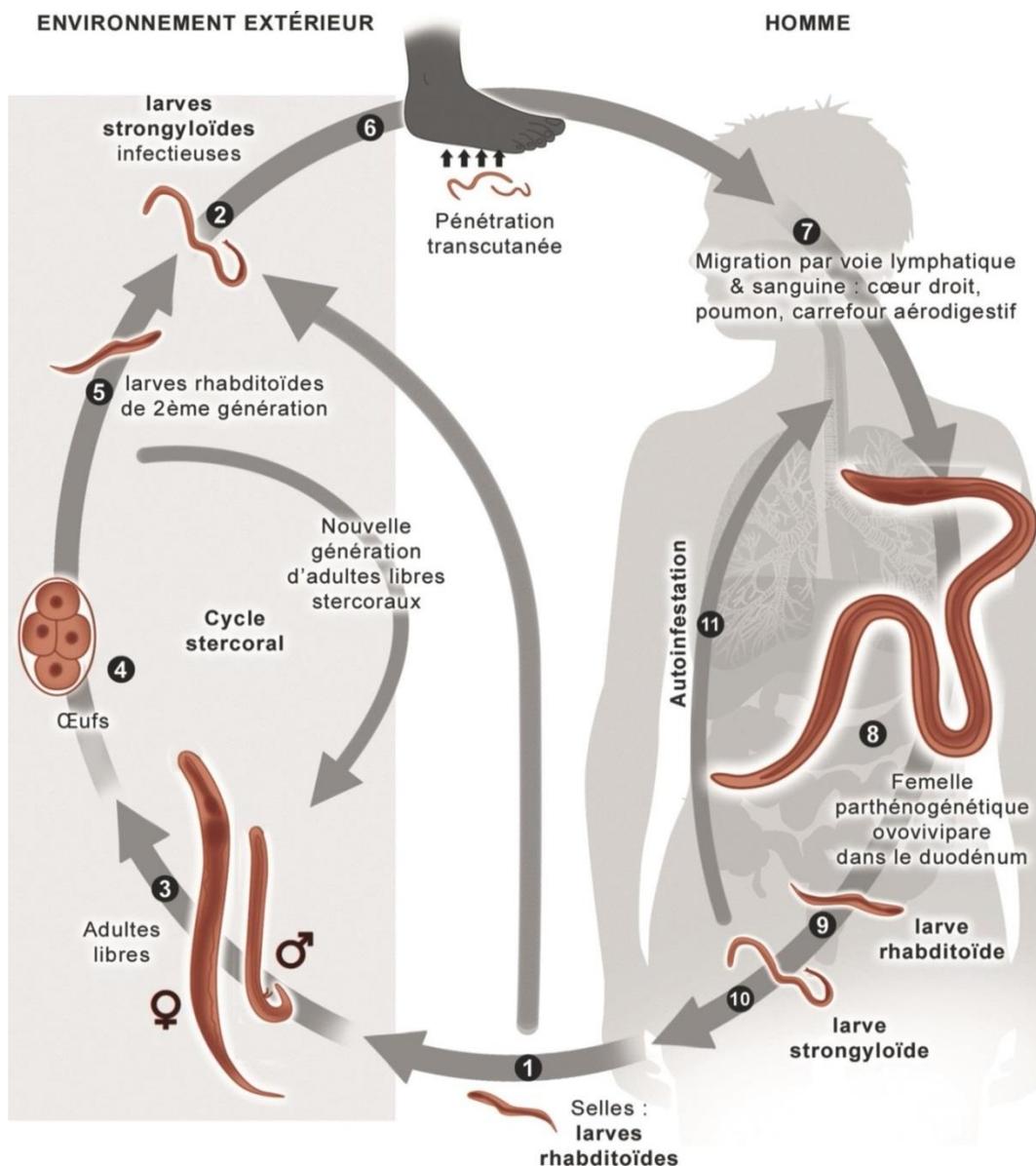
1.2.2 Le cycle évolutif

Le cycle fait appel à deux modes de reproduction, l'un sexué, l'autre parthénogénique. Le cycle évolutif de ce parasite est complexe et présente trois modalités d'évolution pour la larve (Figure 1) (2, 5). La larve strongyloïde contamine l'homme par pénétration transcutanée au niveau des pieds (marche pieds nus sur un sol chaud et humide). La larve gagne les poumons par le compartiment lymphatique ou sanguin. Elle traverse la paroi alvéolaire et gagne la trachée en passant par les bronches. Elle est déglutée et gagne l'intestin dans la zone duodénum-jéjunum. Elle devient une femelle parthénogénique adulte et s'enfonce dans la muqueuse intestinale et y pond ses œufs. Ces derniers éclosent dans la muqueuse intestinale, puis évoluent vers la forme « larve rhabditoïde ». Les premières larves apparaissent dans les selles 27 jours après la contamination.

- **Cycle long externe sexué** : une température du sol supérieure à 20°C est en faveur de l'évolution des larves rhabditoïdes en adultes libres stercoraux capables de fécondation. S'en suit une émission des œufs dans le milieu extérieur, puis une éclosion qui libère des larves rhabditoïdes de seconde génération qui peuvent évoluer soit vers des larves strongyloïdes infectantes, ou soit à nouveau vers des adultes capables de fécondation dans le milieu extérieur (cycle stercoral).

- **Cycle court externe asexué** : lorsque les conditions sont défavorables (température du sol inférieure à 20°C et/ou humidité insuffisante), les larves rhabditoïdes émises avec les selles peuvent directement évoluer vers la forme de larves strongyloïdes infectantes.
- **Cycle direct endogène ou d'auto-infestation** : ce cycle constitue une caractéristique fondamentale de cette helminthose. Les larves rhabditoïdes peuvent directement évoluer dans l'intestin de la personne contaminée en larves strongyloïdes infectantes. Ces dernières traversent la muqueuse intestinale et rejoignent le compartiment veineux afin d'atteindre les poumons et de débiter à nouveau le cycle *via* la trachée puis le système digestif. Cette caractéristique favorise la chronicité parfois très prolongée de cette parasitose. Ce cycle est favorisé classiquement par un transit ralenti (constipation chronique, état sub-occlusif, diverticulose colique, mégacôlon...). Chez un sujet sain, l'auto-infestation sans traitement peut se produire « indéfiniment » à un niveau modéré. Chez une personne immunodéprimée, le cycle peut s'accélérer anormalement et aboutir à une strongyloïdose sévère par hyperparasitisme.

Figure 1. Cycle évolutif du *Strongyloïdes stercoralis*.



1 à 6 : cycle larvaire ou sexué libre dans le milieu extérieur. 7 et 8 : migration tissulaire et installation de la femelle dans le duodénum. 9 et 10 : ponte des larves. 11 : possibilité d'auto-infestation.

Source : Association française des enseignants de parasitologie et mycologie, 2016 (2).

1.2.3 Physiopathologie et manifestations cliniques

Les adultes et larves enchâssés dans la muqueuse duodéno-jéjunale n'entraînent qu'une faible réaction inflammatoire peu douloureuse pouvant cependant être responsable de troubles du transit. Ces caractéristiques expliquent la tolérance longue que l'organisme a pour cette infection (2, 5).

La migration des larves au cours du cycle endogène (auto-infestation) favorisée par un ralentissement du transit peut entraîner des manifestations cutanées : *Larva curens*, urticaire (2).

Les situations d'immunodépressions - médicamenteuses notamment avec les corticoïdes ou rétrovirales avec le virus T-lymphotropique humain (HTLV-1³) (6) et exceptionnellement le VIH - peuvent favoriser « l'augmentation » du cycle d'auto-infestation et entraîner une dissémination massive des larves et aboutir à une strongyloïdose maligne (2, 7). La létalité importante des formes malignes est liée à la dissémination des bactéries entériques « transportées » par les larves strongyloïdes vers les différents compartiments (sang, poumon, méninges) (2).

1.2.4 Manifestations cliniques

Deux formes cliniques peuvent être distinguées, la forme habituelle chez le sujet immunocompétent et la forme grave ou maligne sur un terrain immunodéprimé.

► Forme habituelle

La strongyloïdose est le plus souvent asymptomatique ou pauci-symptomatique. La phase d'invasion passe classiquement inaperçue, mais peut s'illustrer par une éruption papuleuse fugace au point d'invasion ou une réaction allergique avec urticaire et prurit. Un syndrome de Löffler est parfois observé (2, 4, 5).

La phase d'état peut se caractériser par des douleurs épigastriques et des épisodes diarrhéiques. Des signes cutanés allergiques inconstants sont observables. Ils traduisent la migration sous-cutanée née des larves qui est désignée par le terme dermatite linéaire rampante ou « *Larva curens* ». Ces *Larva curens* disparaissent spontanément et réapparaissent à un rythme plus ou moins régulier (cycles d'auto-réinfestations) et ils peuvent entraîner un prurit et/ou une urticaire (2, 4, 5).

Il faut noter qu'en plus des signes cutanés, des signes pulmonaires sont parfois observés tels que notamment une toux sèche et irritative, des crises d'asthmes (2, 4, 5).

► Forme grave ou maligne

Il faut distinguer les hyper-infestations, des anguilluloses malignes ou disséminées. En effet, les hyper-infestations correspondent à un « emballement » du cycle avec pullulation du parasite au niveau digestif, et à l'accentuation des symptômes sur le trajet normal du cycle (signes cutanés, pulmonaire, digestif). Elles sont davantage rencontrées au cours de l'infection par le HTLV-1 et sont souvent rebelles au traitement sans engager le pronostic vital.

Les anguilluloses malignes ou disséminées, au cours desquelles les larves peuvent être détectées dans des sites aberrants, surviennent d'avantage au cours des traitements corticoïdes et sont associées à une forte mortalité.

Ces contextes d'immunodépression entraînant des formes malignes ou disséminées sont par exemple (2, 4, 5, 8, 9) :

- les corticothérapies à dose élevée et prolongée notamment dans le traitement de l'asthme ou de bronchopneumopathie chronique obstructive ;
- les traitements liés à une transplantation ;

³ Le virus HTLV-1 est un rétrovirus humain. Dans 5 % des cas, les personnes infectées développent un cancer de type leucémie ou une neuro-myélopathie. Dix à vingt millions de personnes sont infectées par ce virus à travers le monde. Les foyers majeurs d'infection endémique à HTLV-1 sont localisés au sud-ouest du Japon, dans les Caraïbes, en Amérique Latine et en Afrique tropicale.

- les patients d'oncohématologie ;
- les patients infectés par un rétrovirus tel que le HTLV-1.

Les formes malignes ou disséminées font suite à une dissémination des larves. Elles sont souvent létales et s'illustrent notamment par une septicémie, une méningite ou une méningo-encéphalite à Gram négatifs, un syndrome de détresse respiratoire (2, 4, 5, 8, 10).

1.2.5 Éléments sur l'épidémiologie

La prévalence est de 5 à 10 % dans les régions tropicales et peut atteindre 20 % en Afrique subsaharienne, Amérique du Sud, Asie du Sud-Est. En ce qui concerne les pays occidentaux, la strongyloïdose est présente dans le sud-est des États-Unis mais également en Europe notamment en Espagne et en Italie (4, 11).

La strongyloïdose peut se rencontrer en France métropolitaine, chez les personnes migrantes ou les voyageurs, même après un séjour ancien (> 20 ans) dans une zone d'endémie (3, 12, 13). Des cas isolés ont aussi été notifiés sans notion de séjour à l'étranger, avec par conséquent une possible contamination autochtone : chez huit personnes précaires dans l'Hérault en 1995 (14), chez un ancien mineur de fond dans la région stéphanoise en 1997 (15), chez une dizaine de patients dans la région de Toulouse en 2000 (16) et chez un adolescent dans la région bordelaise en 2014 (17). Elle est présente en Outre-mer et notamment en Martinique (18), Guadeloupe (19), Guyane (20) et La Réunion (21).

Par ailleurs, au niveau mondial, une revue systématique a recensé 244 cas graves de strongyloïdoses publiés entre 1991 et 2011 (22). Plusieurs formes graves ont été rapportées en France chez des patients bénéficiant d'une corticothérapie, originaires ou ayant séjourné en zone d'endémie et ce plusieurs dizaines d'années auparavant (cinq cas au total identifiés dans ces trois articles) (7, 23, 24).

Enfin, selon les données recueillies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, 40 décès sont imputables à une strongyloïdose en France entre 2000 et 2014⁴.

1.2.6 Éléments sur le diagnostic biologique

► Hyperéosinophilie

Une strongyloïdose peut être évoquée devant une hyperéosinophilie (parfois élevée évoluant en ondulations irrégulières) même plusieurs dizaines d'années après un séjour en zone d'endémie. Il faut noter que l'éosinophilie peut être classiquement normale dans un contexte de corticothérapie et/ou d'infection par HTLV-1 (2, 4, 5).

L'hyperéosinophilie n'est cependant pas du tout spécifique de la strongyloïdose. Elle est rencontrée dans d'autres infections parasitaires notamment les schistosomes ou les filarioses, mais également dans un contexte d'infection fongique (par exemple certaines formes d'aspergilloses). Elle est présente également notamment dans un contexte d'allergie, d'infection VIH, dans certaines maladies hématologiques et maladies auto-immunes (4).

► Mise en évidence des larves de *Strongyloides stercoralis*

Le diagnostic de certitude repose sur l'observation des larves de *S. stercoralis* dans les selles. Cette observation nécessite un examen parasitologique des selles « classique » auquel peut être ajoutée la méthode de Baermann. Il s'agit d'une technique d'extraction basée sur la capacité des larves à être attirées par l'eau et la chaleur. En effet, les larves de strongyloïdes ont des propriétés d'hygrotronomie et de thermotropisme qui permettent d'améliorer la sensibilité de l'examen parasitologique des selles. Les larves se concentrent ainsi dans un petit volume d'eau tiède et sont plus

⁴ CépiDC, <http://www.cepidc.inserm.fr/site4/> consulté le 31/01/2017; les données de 2000 à 2014, code CIM-10 : B78 Anguillulose [strongyloïdose].

faciles à découvrir. La technique consiste à prélever un échantillon de selles fraîches et de le placer sur une compresse qui tapisse une passoire métallique. Cet ensemble est positionné dans un entonnoir dont l'extrémité est bouchée. L'entonnoir est rempli d'eau tiède jusqu'à recouvrir les selles. Les larves vont passer dans l'eau et sédimenter vers l'extrémité de l'entonnoir. Le liquide de l'extrémité est récupéré et centrifugé et le culot est examiné au microscope pour rechercher des larves mobiles de *S. stercoralis* (4, 25).

Cette méthode est considérée comme peu sensible en raison notamment de l'intermittence de libération des larves et du niveau, parfois très faible, d'infestation du patient. Cependant, la recherche répétée sur plusieurs jours de suite sur des selles émises fraîchement améliore la sensibilité mais est très fastidieuse (4, 8).

Pour les formes malignes, le diagnostic peut passer par la mise en évidence des larves de *S. stercoralis* dans des produits biologiques tels que notamment le liquide gastrique, le liquide cérébrospinal et le liquide de lavage broncho-alvéolaire (2).

► Sérologie : recherche des anticorps sériques

Il existe des tests sérologiques notamment fondés sur la technique immunoenzymatique de type « ELISA », qui permettent de détecter des anticorps anti-*S. stercoralis* de type IgG (2, 4, 25).

Selon les informations recueillies au cours de l'élaboration de la feuille de route, préparation à cette évaluation (1), deux tests commerciaux ont été identifiés et sont utilisés en France dans au moins 14 laboratoires de biologie médicale⁵. Ces deux tests diffèrent par les antigènes (Ag) utilisés pour mettre en évidence les Ac sériques dirigés contre *S. stercoralis* ; l'un utilise des Ag de *S. stercoralis*, l'autre des Ag de *S. ratt*⁶ (26, 27).

Les performances diagnostiques de cinq tests (dans le diagnostic de la strongyloïdose) ont été synthétisées dans une revue de 2014 (28). Cette étude révèle des performances diagnostiques élevées au-dessus de 90 % à la fois pour la sensibilité et la spécificité. Cependant, la principale limite de ces études, relevée par les auteurs de cette revue, réside dans la définition du test de référence. En effet, ce dernier est composite. Il intègre les résultats des examens de selles et les résultats de la sérologie (afin de pallier le manque de sensibilité de l'examen des selles). Ces études, avec ce type de test de référence, ne permettent pas d'évaluer les performances diagnostiques de la sérologie. Une approche intégrant le gain du nombre de cas identifiés par la sérologie en plus de l'examen des selles pourrait être privilégiée.

Une seconde limite consiste en ce qu'un résultat positif à un de ces tests ELISA ne permet pas de porter le diagnostic de strongyloïdose avec certitude pour deux principales raisons :

- ces tests manquent de spécificité et détectent par réactions croisées des Ac dirigés contre d'autres parasites responsables d'helminthoses comme les filarioses, schistosomoses, ascarioses (2, 4, 8, 29) ;
- ces tests recherchant des IgG, ils ne permettent pas de distinguer les formes actives de la maladie où l'infestation est active (sans forcément de signes cliniques ou biologiques évocateurs) des cas anciens résolus pour lesquels les IgG peuvent persister dans l'organisme (8, 29). La durée et la cinétique de diminution du titre d'anticorps après traitement et guérison ne font pas consensus (4).

La sérologie est actuellement utilisée dans deux situations :

- le diagnostic des personnes migrantes originaires de zone d'endémie ou des voyageurs revenant de ces mêmes zones (12) ;

⁵ Les fabricants de ces ELISA ont renseigné le nombre d'utilisateurs de ces tests en France.

⁶ *Strongyloides ratt* est un parasite commun gastro-intestinal du rat ; il est l'analogue du parasite humain *S. stercoralis* qui est utilisé en recherche biomédicale.

- chez des patients ayant un historique de séjours dans des zones d'endémie, avant l'induction d'une immunodépression ou au cours d'une immunodépression devant des symptômes évocateurs ou porteur de HTLV-1 (22).

1.2.7 Traitements

Le traitement de première intention de la strongyloïdose consiste en l'administration en dose unique d'ivermectine⁷ (*per os* 200µg/kg) pour les formes habituelles de strongyloïdose. L'ivermectine est un dérivé semi-synthétique d'une lactone macrocyclique (3, 30). Cette molécule entraîne une paralysie chez de nombreux nématodes et arthropodes en raison de son effet sur les canaux ioniques des membranes cellulaires (31). Le taux de guérison après une dose unique est de plus de 85 %. Cette molécule est bien tolérée avec peu d'effets indésirables ; elle est aussi utilisée dans le traitement d'autres parasitoses (microfilariose, gale) (2, 4, 8). Le traitement des formes disséminées n'est pas codifié mais nécessite une administration prolongée d'ivermectine. Cette molécule est utilisée également en « prophylaxie primaire » chez les sujets ayant séjourné en zone d'endémie qui doivent bénéficier d'une thérapeutique immunosuppressive (3).

L'albendazole⁸ est une alternative possible, moins efficace et qui nécessite un traitement de trois jours (posologie de 15mg/kg par jour) (2-4, 8, 32).

Il a été rapporté chez les patients co-infectés par *S. stercoralis* et par la filaire loa (*Loa loa*), une incidence augmentée d'encéphalopathie après un traitement avec l'ivermectine (4, 30, 33). Les patients possiblement co-infectés bénéficient classiquement d'une recherche de *Loa loa* avant l'administration d'ivermectine, à laquelle l'administration d'albendazole est souvent préférée dans ce cas (4, 33).

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

La recherche des larves de strongyloïdes dans les selles par recherche directe est d'ores et déjà inscrite sur la NABM : « Recherche sur selles récemment émises, des larves d'anguillules par la technique d'extraction de Baermann » (code 0264). L'indication de ce dernier acte n'est pas précisée, ce qui est l'objet de la demande. Il faut noter que cette recherche de larve intervient après la réalisation d'un examen parasitologique des selles « classique » (code 0286 ou 0287).

À l'inverse, il n'existe pas actuellement d'acte de sérologie dédié spécifiquement à la recherche des Ac anti-*Strongyloïdes*. La NABM comporte cependant un acte générique de sérologie pour une infection parasitaire sans mention de l'espèce dont le libellé est « Sérodiagnostic d'une infection parasitaire ne figurant pas par ailleurs à la nomenclature » (code 4362).

Le Tableau 1 (page 6) qui présente la demande, contient également l'état actuel de la NABM et renseigne le nombre de réalisations pour les années 2014 et 2015.

⁷ Avis de la CT de la HAS du 18/04/2012 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/stromectol_29022012_avis_ct11763.pdf Base de données publique des médicaments consultée le 16/12/2016 <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61350360>

⁸ Avis de la CT de la HAS du 29/02/2012 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/zentel_29022012_avis_ct11459.pdf Base de données publique des médicaments consultée le 16/12/2016 <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65565944>

2. Méthode d'évaluation

Conformément à la feuille de route adoptée par le Collège de la HAS en décembre 2016 (1), la procédure d'évaluation pour ce sujet se décline suivant les quatre points suivants :

- en analysant de manière critique la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique, méta-analyses et revues systématiques) identifiée par une recherche documentaire systématique ;
- en recueillant le point de vue argumenté des professionnels concernés par le sujet, *via* l'envoi d'un questionnaire à leurs différents organismes professionnels, notamment sur les aspects non précisés dans la littérature identifiée (place précise de chacun des actes dans la stratégie diagnostique et de prise en charge, utilité clinique, séquence des examens, populations cibles...) ;
- en contactant des laboratoires de biologie médicale utilisant la sérologie pour estimer le nombre de patients ayant bénéficié d'un diagnostic sérologique en France ces dernières années ;
- en compilant ces éléments dans un argumentaire court, soumis directement au Collège pour validation.

2.1 Champ de l'évaluation

L'évaluation porte sur le diagnostic et le suivi des strongyloïdoses. Elle traite de la sérologie (recherche d'Ac) et des examens sur les selles, et vise à recenser les indications de ces deux examens concernés par la demande, et identifier les techniques à utiliser.

Conformément à la feuille de route (1), l'amplification génique ne sera pas traitée dans cette évaluation ; pour rappel, elle ne figure pas dans la saisine de la CNAMTS et est en cours de développement (non utilisée en routine).

2.2 Recherche documentaire, sélection et analyse

2.2.1 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 2) :

Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique.

Sources interrogées	<i>Medline, Embase, Biosis Previews, Gale Group Health Periodicals Database, Banque de données en santé publique (BDSP), Littérature scientifique en santé (LISSa)</i>
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 2007 à janvier 2017, veille documentaire jusqu'à février 2017

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 212 documents (recherche initiale et recherche complémentaire manuelle, puis veille).

2.2.2 Sélection des documents identifiés

Une première sélection, sur titre et résumé des 212 documents identifiés par la recherche, a permis d'écarter les documents sans lien avec le sujet et les revues générales. Ont ainsi été écartés 197 documents.

La deuxième étape, après lecture *in extenso*, a permis d'écarter sept documents qui ne traitaient pas spécifiquement du diagnostic, qui étaient peu informatifs, ou qui ne présentaient pas clairement de méthode d'élaboration.

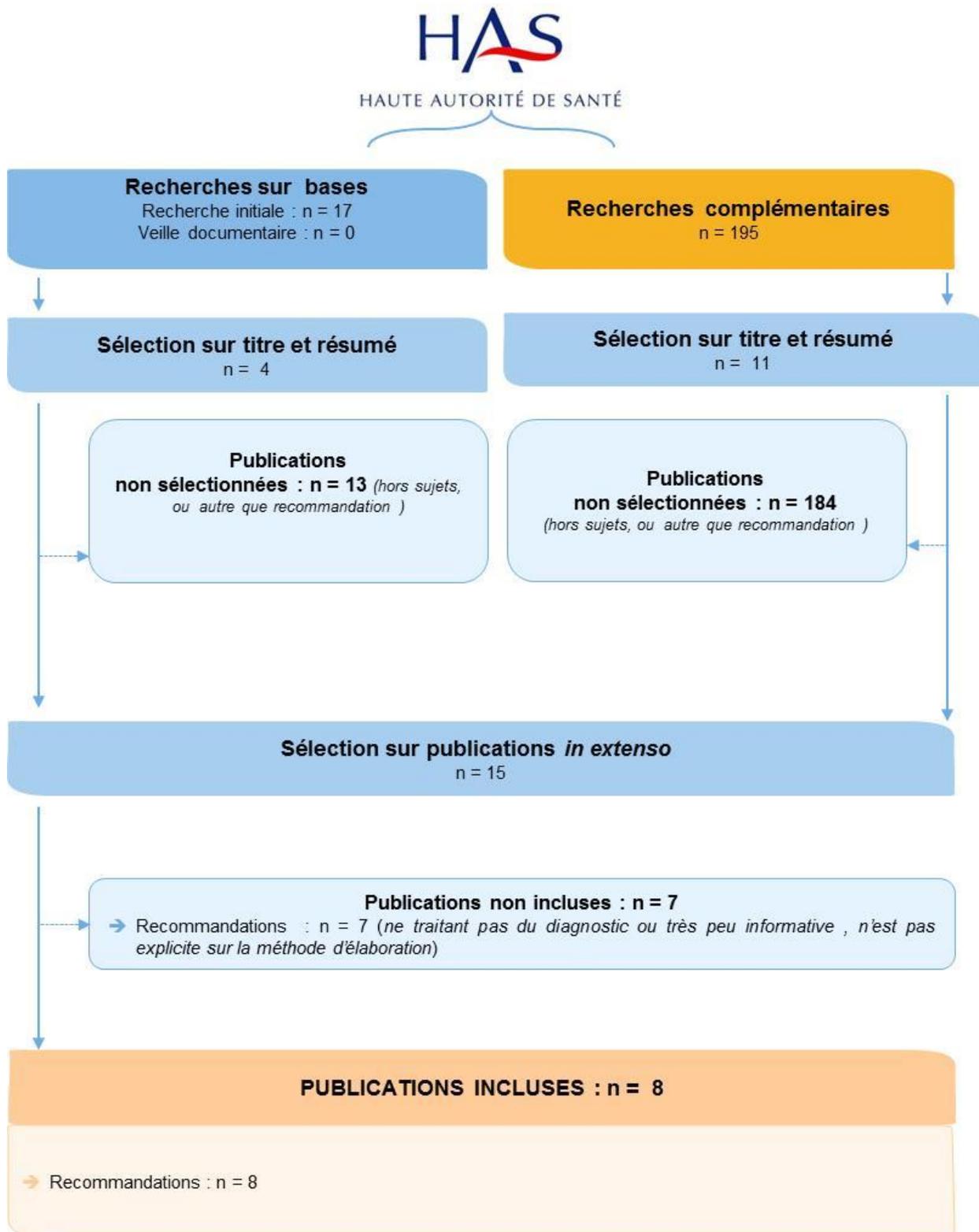
Au final, les huit documents restant sont des recommandations de bonne pratique (34-41). Les résultats de la recherche documentaire et du processus de sélection sont présentés dans le schéma ci-dessous (Figure 2).

La qualité méthodologique de ces huit recommandations de bonne pratique a été analysée avec des items adaptés du « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » en ligne sur le site de la HAS⁹, et avec la grille développée par le consortium *Agree*¹⁰ (« grille *Agree II* »). Ces items adaptés sont énoncés en Annexe 3.

⁹ Guide d'analyse de la littérature <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>

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

Figure 2. Diagramme de sélection des références bibliographiques.



2.3 Recueil du point de vue des professionnels

2.3.1 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) ou *via* les sociétés savantes lorsque le CNP n'était pas constitué. Ce sont :

- le CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie ;
- le CNP de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière ;
- le Conseil national professionnel de rhumatologie ;
- le Service de santé des armées ;
- la Société de pathologie exotique.

Le Service de parasitologie-mycologie de l'hôpital Saint-Antoine à Paris a également été consulté car il publie sur ce sujet, et fait partie des laboratoires qui réalisent le plus de sérologie anti-*Strongyloïdes* par an en France, d'après l'enquête réalisée pour cette évaluation.

2.3.2 Modalité de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013¹¹, 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 HAS¹².

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 de travail du document de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique. Pour ce qui est du laboratoire de l'hôpital Saint-Antoine, le responsable a été destinataire de ces documents.

Cette sollicitation a été envoyée le 16 février 2017. Les six parties prenantes avaient jusqu'au 27 mars 2017 pour répondre au questionnaire. Les points de vue émis par les quatre parties prenantes qui ont répondu, sont présentés *in extenso* en Annexe 4. Ces différents points de vue ont ensuite été synthétisés par la HAS dans la partie 3.3 de ce rapport.

¹¹ 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>

¹² Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

3. Résultats de l'évaluation

3.1 Estimation du nombre de recherches d'Ac anti-*S. stercoralis* réalisées en France

Afin d'approcher le nombre de réalisation des recherches d'Ac sériques anti-*S. stercoralis* en France, un fabricant et un distributeur des kits ELISA en France identifiés au cours de ce travail, ainsi que 14 laboratoires de biologie médicale les utilisant, ont été contactés. Cette démarche a permis d'estimer le nombre de sérologies réalisées par les utilisateurs des kits ELISA et le nombre de résultats positifs. Environ 9 000 recherches d'Ac anti-*S. stercoralis*, avec plus de 900 résultats positifs, seraient réalisées en France¹³ par an. Il faut noter qu'un résultat positif ne signe pas obligatoirement une infection active à *S. stercoralis* compte tenu des deux limites énoncées ci-dessus (chapitre 1.2.6, page 11) (4).

La recherche d'Ac sériques par EIA est donc diffusée et utilisée en France.

3.2 Analyse critique de la littérature

3.2.1 Présentation des recommandations de bonne pratique sélectionnées

Suite à la recherche bibliographique et à la sélection décrites dans la méthode, huit recommandations de bonne pratique (RBP) ont été analysées. Le détail de l'analyse figure en Annexe 3.

Il s'agit de :

- 2011, *Evidence-based clinical guidelines for immigrants and refugees*, de Pottie *et al.* (38) ;
- 2011, *Living donor kidney transplantation*, de la *British Transplantation Society* (40) ;
- 2013, *Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms*, du *British Committee for Standards in Haematology* (41) ;
- 2014, *Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease*, de l'*European Crohn's and Colitis Organisation* (35) ;
- 2014, *Evidence-based guidelines for laboratory screening for infectious diseases before initiation of systemic immunosuppressive agents in patients with autoimmune bullous dermatoses*, de Keith *et al.* (34) ;
- 2015, *Kidney and pancreas transplantation in patients with HIV*, de la *British Transplantation Society* (39) ;
- 2016, *Recommendations for comprehensive post-arrival health assessment for people from refugee-like backgrounds*, de l'*Australasian Society for Infectious Diseases* (36) ;
- 2016, Déclaration sur la strongyloïdose disséminée : lignes directrices en matière de prévention, d'évaluation et de prise en charge du CCMTMV, du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (37).

Ces recommandations traitent de deux populations différentes :

- les personnes migrantes ou réfugiées (36-38) ;

¹³ Données issues d'une enquête réalisée dans le cadre de ce rapport auprès de laboratoires de biologie médicale en France utilisant des kits ELISA de recherche des Ac anti-*S. stercoralis*. Quatorze laboratoires utilisant ces kits ELISA ont été identifiés et contactés (liste des utilisateurs des kits ELISA fournie par le fabricant et le distributeur identifiés en France). Treize ont répondu en communiquant le nombre de sérologies réalisées et le nombre de résultats positifs pour chaque année depuis 2014. Avec, en nombre de sérologies réalisées et nombre de sérologies positives () pour 2014 : 8 820 (1 055), 2015 : 9 152 (1 109), 2016 : 9 255 (924). Les données pour l'année 2016 ne sont pas complètes et s'arrêtent pour la plupart à la mi-novembre 2016.

- les patients nécessitant un traitement immunosuppresseur instauré suite à une maladie inflammatoire intestinale (34, 35), les hémopathies malignes (41) ou à une transplantation d'organes solides (39, 40).

Ces huit recommandations sont de bonne qualité méthodologique, mais ne présentent cependant pas pour la plupart de niveau de gradation de leurs préconisations (3/8 dont une seule mentionne un niveau de gradation pour le diagnostic de la strongyloïdose) (Annexe 3).

3.2.2 Données de la littérature quant à la sérologie (recherche des Ac sériques)

Les huit recommandations mentionnent la sérologie comme examen à réaliser dans le diagnostic de la strongyloïdose. Seules deux précisent la technique à utiliser, qui est la technique immunoenzymatique (« ELISA ») (34, 38).

Lorsque les recommandations mentionnent également l'examen des selles, toutes précisent que la sérologie est plus sensible que l'examen des selles, surtout si ce dernier n'est pas répliqué sur plusieurs échantillons.

La positivité de la sérologie conditionne le traitement par l'ivermectine.

La place et la séquence des examens dans la prise en charge ne sont pas homogènes ou ne sont pas définies dans les huit recommandations. Celle du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) indique que la recherche de l'éosinophilie précède la sérologie et l'examen des selles, qui sont concomitants dans une population de personnes migrantes (37). La recommandation de l'*Australasian Society for Infectious Diseases* préconise une réalisation de la sérologie en première ligne suivie, en cas de positivité, de la recherche des larves dans les selles (sans précisions sur l'éosinophilie) (36).

La recommandation de l'*Australasian Society for Infectious Diseases* rappelle la possibilité de réactions croisées de la sérologie avec d'autres parasitoses intestinales (notamment filaires) mais n'émet aucune préconisation spécifique (36). Les sept autres RBP n'évoquent pas ce sujet.

Deux recommandations précisent que l'utilité clinique d'un suivi de la diminution du titre d'Ac anti-*Strongyloïdes* après traitement ne fait pas consensus (36, 38). Les six autres RBP n'évoquent pas ce sujet.

La problématique des co-infections *S. stercoralis* et filaire *Loa loa* est abordée par deux recommandations qui rappellent le risque d'encéphalopathie avec le traitement avec l'ivermectine, sans préconisation particulière sur la stratégie diagnostique (36, 38).

Les trois recommandations traitant de la prise en charge des personnes pouvant bénéficier d'un traitement immunosuppresseur (transplantation, hémopathie maligne, maladie inflammatoire) indiquent toutes que la sérologie est à réaliser avant l'instauration du traitement chez les personnes ayant vécu en zone d'endémie. Elles précisent que devant un résultat positif une administration d'ivermectine est à réaliser (39-41).

3.2.3 Données de la littérature quant à l'examen des selles

Cinq des huit recommandations préconisent l'examen des selles et indiquent qu'il apporte le diagnostic de certitude et conditionne ainsi le traitement.

Aucune mention n'est faite sur une technique particulière d'examen des selles ; il n'est pas précisé s'il s'agit d'un examen direct des selles ou d'une autre technique (*i.e.* la technique d'extraction des selles par la méthode de Baermann n'est pas mentionnée).

Pour pallier sa faible sensibilité, deux recommandations préconisent de répliquer cet examen, dont l'une précise jusqu'à sept fois mais sans information sur le délai entre deux examens (34, 35).

3.2.4 Populations cibles

Il ressort des préconisations que la recherche d'une infection par *S. stercoralis* s'adresse à différentes populations dont les principales sont :

- les personnes migrantes ou réfugiées originaires de zone d'endémie à leur arrivée ;
- les personnes originaires ou ayant vécu en zones d'endémie, et ce même plusieurs dizaines d'années après leur départ, avant la prise d'un traitement immunosuppresseur ;
- les personnes présentant des signes cliniques évocateurs d'une strongyloïdose.

3.2.5 Conclusions de l'analyse de la littérature

Il ressort de l'analyse de la littérature les points suivant :

La littérature analysée est composée de huit recommandations de bonne pratique. Ces huit recommandations sont récentes et de bonne qualité méthodologique.

Toutes préconisent la sérologie (recherche des Ac sérique anti-*S. stercoralis*) et cinq sur huit préconisent l'examen des selles dans le diagnostic de la strongyloïdose.

La positivité de l'un ou l'autre de ces examens conditionne l'administration d'ivermectine.

La seule technique mentionnée pour la sérologie est immunoenzymatique (« ELISA ») (deux recommandations). Aucune technique n'est mentionnée pour l'examen des selles.

Les principaux éléments rappelés par les recommandations sont :

- la positivité de l'examen des selles (observation des larves de *Strongyloïdes stercoralis*) apporte « le diagnostic de certitude » ;
- la sensibilité de la sérologie est meilleure que celle de l'examen des selles qui doit être répliqué plusieurs fois pour pallier cette faible sensibilité ;
- des réactions croisées de la sérologie avec d'autres parasitoses sont possibles notamment avec les filaires.

Les principales populations cibles mentionnées par les recommandations sont :

- les personnes migrantes ou réfugiées originaires de zone d'endémie à leur arrivée ;
- les patients présentant des signes cliniques évocateurs d'une strongyloïdose (sous traitement immunosuppresseur ou non) ;
- les patients originaires ou ayant vécu en zones d'endémie, avant la mise sous traitement immunosuppresseur (notamment corticothérapie à dose élevée au long cours).

Tableau 3. Principales conclusions et préconisations des documents analysés.

Conclusions principales des auteurs	Niveau de gradation Remarques
2011, <i>Evidence-based clinical guidelines for immigrants and refugees</i>, de Pottie et al. (38)	
<p>La sérologie est plus sensible que la recherche dans les selles. Elle consiste en la recherche des Ac anti-<i>Strongyloïdes</i> par test immunoenzymatique. Le dépistage doit être réalisé chez les personnes réfugiées originaires de zone d'endémie nouvellement arrivées. Les personnes migrantes présentant des signes cliniques d'infection doivent bénéficier de tests diagnostiques indépendamment de la durée de résidence hors de la zone d'endémie. Le suivi de la diminution du titre d'Ac anti-<i>Strongyloïdes</i> après traitement peut être utilisée mais ne fait pas consensus. Des précautions avant l'administration de l'ivermectine doivent être prises chez les personnes originaires d'Afrique centrale et de l'ouest susceptible d'être co-infectées par <i>Strongyloïdes</i> et par la filaire <i>Loa loa</i>. Un risque accru d'encéphalopathie ou autres réactions sévères lors du traitement est décrit chez ces personnes. L'albendazole dans le cas d'une co-infection est le traitement adapté.</p>	<p>Non gradée. Consensus d'experts fondé sur une analyse de la littérature disponible.</p>
2011, <i>Living donor kidney transplantation</i>, de la <i>British Transplantation Society</i> (40)	
<p>La sérologie <i>Strongyloïdes stercoralis</i> fait partie des recherches à réaliser avant la transplantation chez le donneur et le receveur. Il n'y a pas d'autre élément sur la prise en charge à réaliser en cas de résultat positif ou de détail sur la population éligible à cette recherche.</p>	<p>Non gradée pour cette préconisation. Il n'y a pas d'autre élément sur la prise en charge à réaliser en cas de résultat positif ou de détail sur la population éligible à cette recherche.</p>
2013, <i>Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms</i>, du <i>British Committee for Standards in Haematology</i> (41)	
<p>La sérologie est la technique de recherche de l'infection, préconisée afin d'exclure une strongyloïdose avant le début du traitement chez les patients souffrant d'un lymphome/leucémie à cellules T. Il est préconisé un traitement chez les patients positifs.</p>	<p>Non gradée pour cette préconisation. Il n'est précisé aucun autre élément sur la population cible et le traitement antihelminthique à initier.</p>
2014, <i>Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease</i>, de l'<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> (35)	
<p>Pour les personnes souffrant d'une maladie inflammatoire intestinale ayant séjourné longuement dans des zones d'endémie importante, la réalisation d'une sérologie doit être envisagée.</p> <p>La sensibilité d'un examen unique des selles (non répliqué) est faible, un examen répété est nécessaire.</p> <p>Le diagnostic peut être plus difficile chez les voyageurs que chez les personnes migrantes.</p> <p>La plupart des praticiens recommande un traitement après une sérologie positive même si l'examen de selles est négatif.</p>	<p>Non gradée, consensus d'experts pour le diagnostic, évidence faible (raisonnement déductif basé sur la physiopathologie).</p>

Conclusions principales des auteurs	Niveau de gradation Remarques
2014, Evidence-based guidelines for laboratory screening for infectious diseases before initiation of systemic immunosuppressive agents in patients with autoimmune bullous dermatoses, de Keith et al. (34)	
<p>Le diagnostic passe par une recherche répétée dans les selles (jusqu'à sept échantillons différents lorsqu'elle est utilisée seule <i>i.e</i> sans sérologie) ou par la recherche d'Ac anti-<i>Strongyloïdes</i> par « ELISA ». Les patients cibles d'un tel diagnostic avant la mise sous traitement immunosuppresseur sont : les personnes ayant voyagé ou vécu en zone d'endémie (Sud-est asiatique, Amérique latine, Afrique sub-saharienne et Caraïbes), les personnes originaires des Appalaches ou du sud-ouest des États-Unis, les personnes hébergées en structures sociales ou socio-économiquement défavorisées, les personnes ayant des activités pieds nus à l'extérieur, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.</p>	<p>Non gradée, consensus d'experts pour le diagnostic, évidences issues de la littérature et d'autres recommandations de bonne pratique.</p>
2015, Kidney and pancreas transplantation in patients with HIV, de la British Transplantation Society (39)	
<p>Il est préconisé que les candidats à une transplantation originaires des régions endémiques bénéficient d'une sérologie avant la transplantation. Un traitement par ivermectine des patients positifs permet de prévenir une hyperinfestation après la transplantation.</p>	<p>Grade 2D (suggestion, basée sur un niveau de preuve très faible).</p>
2016, Recommendations for comprehensive post-arrival health assessment for people from refugee-like backgrounds, de l'Australasian Society for Infectious Diseases (36)	
<p>Un dépistage doit être proposé à toute personne ayant un historique de migration depuis une zone d'endémie. Le diagnostic de la strongyloïdose concerne les personnes présentant des signes cliniques évocateurs ou devant toute éosinophilie inexpiquée. La sérologie est à utiliser en première ligne, la recherche dans les selles vient en seconde ligne après une sérologie positive. La recherche dans les selles est moins sensible que la sérologie. La sérologie peut surestimer la prévalence de la pathologie en raison de possibles réactions croisées avec d'autres parasitoses. Les principaux apports de la recherche dans les selles sont le suivi de l'efficacité du traitement et la recherche de parasitoses entériques actives concomitantes à la strongyloïdose.</p> <p>Une sérologie ou une recherche dans les selles positive conditionne l'administration d'ivermectine. Des précautions avant l'administration de l'ivermectine doivent être prises chez les personnes originaires d'Afrique centrale et de l'ouest susceptibles d'être co-infectées par <i>Strongyloïdes</i> et la filaire <i>Loa loa</i>. Un risque accru d'encéphalopathie ou d'autres réactions sévères lors du traitement est décrit chez ces personnes.</p> <p>La sérologie permet le suivi de l'efficacité du traitement. La diminution du titre d'Ac et la séro-réversion témoignent de l'efficacité du traitement.</p>	<p>Non gradée, consensus d'experts pour le diagnostic, évidence issue de la littérature pour le traitement.</p>

Conclusions principales des auteurs	Niveau de gradation Remarques
2016, Déclaration sur la strongyloïdose disséminée : lignes directrices en matière de prévention, d'évaluation et de prise en charge du CCMTMV, du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (37)	
<p>Le diagnostic et le dépistage doivent comporter un test sérologique et un examen des selles. Ils sont systématiquement concomitants quel que soit le risque de l'infection et sont précédés par la recherche d'une éosinophilie et selon la clinique, sont suivis de la recherche d'œufs ou parasites dans différents échantillons biologiques (expectoration, LCS, urine, tissus...).</p> <p>En raison de la faible sensibilité de l'examen des selles pour rechercher des œufs et des parasites, due à la faible charge larvaire et à une excrétion intermittente dans les selles, les tests sérologiques constituent la méthode diagnostique préférée pour les patients chez qui une strongyloïdose intestinale simple est suspectée.</p> <p>La sensibilité de la sérologie peut être réduite chez les patients immunodéprimés, en particulier en raison d'une infection par le HTLV-1, d'une hémopathie maligne et à la chimiothérapie associée. Ces personnes risquent également de développer une strongyloïdose disséminée.</p>	<p>Non gradée, un algorithme détaillé de diagnostic et de traitement est présenté. Il définit la prise en charge en fonction de la sévérité de l'atteinte ou de la probabilité d'être infecté ou de développer à terme une strongyloïdose disséminée.</p>

3.3 Synthèse de la position des organismes professionnels

Quatre des six parties prenantes sollicitées ont répondu :

- le Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière ;
- le Service de santé des armées ;
- la Société de pathologie exotique ;
- le laboratoire de parasitologie de l'hôpital Saint-Antoine.

Le Conseil national professionnel d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie et le Collège français des médecins rhumatologues n'ont pas répondu.

Aucun des organismes n'a fait de remarque particulière ou de réserve sur l'analyse de la littérature et ses conclusions.

3.3.1 Sérologie (recherche des Ac sériques)

L'ensemble des parties prenantes incluent la recherche des anticorps anti-*S. stercoralis* dans le diagnostic de la strongyloïdose.

La technique retenue par ces quatre organismes professionnels est la technique immunoenzymatique « ELISA ».

Les principales populations cibles énoncées par les parties prenantes sont :

- les patients ayant séjourné en zone d'endémie (quelles que soient la date et la durée) avant traitement immunosuppresseur (chimiothérapie, corticothérapie, immunomodulateurs...);
- les patients séropositifs pour le virus HTLV-1 ;
- les patients présentant des symptômes cliniques (digestifs, cutanés...) ou biologiques (hyperéosinophilie) compatibles avec une infection à *S. stercoralis*.

Il est rappelé par l'une des parties prenantes que les voyageurs ne constituent pas dans leur ensemble une population cible « *dès lors qu'ils sont asymptomatiques, sans hyperéosinophilie, que les conditions de voyage, la date de retour ne sont pas en faveur du diagnostic* ». À l'inverse, une personne par exemple « *un humanitaire ayant séjourné dans des conditions sommaires (sans latrines à proximité) avec marche pieds nus dans la boue devrait bénéficier du test à son retour* ».

3.3.2 Recherche des larves dans les selles

L'ensemble des parties prenantes incluent la recherche des larves dans les selles dans le diagnostic de la strongyloïdose.

La méthode retenue par ces quatre parties prenantes est l'examen parasitologique des selles, examen « classique », suivi d'une technique d'extraction des larves de strongyloïdes, de type « méthode de Baermann ». Elles précisent que la méthode d'extraction de Baermann doit être répétée trois fois (sur plusieurs jours) sur des selles fraîchement émises.

Les populations cibles sont identiques à celles de la sérologie.

3.3.3 Séquence des examens

Les réponses des organismes professionnels ne permettent pas de dégager une séquence des examens qui serait clairement établie.

Il ressort cependant d'une des réponses qu'en l'absence de symptomatologie, la sérologie est positionnée en première ligne. L'examen des selles venant en 2^{ème} ligne pour confirmation. Il est précisé que devant une symptomatologie équivoque les examens sont réalisés de façon concomitante.

Une des parties prenantes précise que l'examen des selles peut être réalisé en 1^{ère} ligne chez les personnes migrantes venant de zone d'endémie (réaction croisée possible de la sérologie avec d'autres parasitoses, possible poly-parasitisme identifiable par un examen des selles).

3.3.4 Conséquences de résultats positifs

L'ensemble des parties prenantes indiquent qu'un traitement par ivermectine est instauré après une recherche positive de larves dans les selles.

Concernant la sérologie, les réponses ne sont pas homogènes. Il ressort cependant trois axes : 1) un traitement d'emblée après un résultat positif (bilan pré-immunodépression) ou alors 2) une confirmation du résultat par un examen de selles avec éventuellement, et 3) une recherche d'autres parasitoses (autres situations).

Aucune des parties prenantes ne rapporte de cas de co-infection *Loa loa* et *S. stercoralis*, mais une rappelle l'attention toute particulière qu'il doit être apporté aux patients originaires de zone d'endémie commune (certaines zones d'Afrique centrale et de l'ouest) à ces parasites afin de prévenir le risque d'encéphalite.

Deux parties prenantes considèrent qu'il n'existe pas de situations cliniques où la décision de traiter est prise sans engager une démarche diagnostique.

Les deux autres indiquent que certains cliniciens adoptent une démarche probabiliste et traitent systématiquement tout patient à risque par ivermectine avant instauration du traitement immuno-suppresseur.

3.3.5 Conclusion de la position des parties prenantes

L'ensemble des organismes professionnels ayant répondu incluent comme examens dans le diagnostic de la strongyloïdose :

- **la recherche des anticorps sériques anti-*S. stercoralis*, par technique immunoenzymatique « ELISA » ;**
- **la recherche des larves dans les selles par examen parasitologique des selles « classique » puis par extraction avec la « méthode de Baermann » (réitérée trois fois sur plusieurs jours).**

Les réponses des organismes professionnels ne permettent pas de dégager une séquence des examens clairement établie.

Les principales populations cibles sont :

- les personnes ayant séjourné en zone d'endémie (quelles que soient la date et la durée) avant traitement immunosuppresseur (chimiothérapie, corticothérapie, immunomodulateurs...);
- les patients séropositifs pour le virus HTLV-1 ;
- les patients présentant des symptômes cliniques (digestifs, cutanés...) ou biologiques (hyperéosinophilie) compatibles avec une infection à *S. stercoralis*.

Conclusions

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) 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 à la prise en charge de la strongyloïdose (anguillulose).

L'objectif de ce travail est d'évaluer la pertinence de ces propositions et de recenser les indications des actes pour lesquelles sont proposées des modifications.

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

- l'enquête réalisée auprès de 14 laboratoires de biologie médicale (CHU) en France ;
- l'analyse critique de la littérature synthétique (huit recommandations de bonne pratique récentes) ;
- la position argumentée de quatre organismes professionnels ayant répondu à la sollicitation de la HAS.

Le diagnostic de la strongyloïdose repose sur :

- **la recherche des Ac sériques anti-*Strongyloïdes stercoralis* réalisée par la technique immunoenzymatique (« ELISA ») ;**
- **la recherche des larves dans les selles, réalisée par examen parasitologique des selles « classique » puis par une technique d'extraction, la méthode de « Baermann » (réitérée trois fois sur plusieurs jours) ; l'observation des larves apporte le diagnostic de certitude.**

La séquence des examens n'est pas formellement établie, ils sont souvent concomitants.

Les principales populations cibles (indications) sont :

- les patients présentant des symptômes cliniques (digestifs, cutanés...) ou biologiques (hyperéosinophilie) évocateurs d'une strongyloïdose (sous traitement immunosuppresseur ou non) ;
- les patients originaires ou ayant vécu en zone d'endémie quelles que soient la date et la durée du séjour, avant la mise sous traitement immunosuppresseur (notamment corticothérapie à dose élevée au long cours, chimiothérapie, immunomodulateurs...) ;
- les patients séropositifs pour le virus HTLV-1 ;
- les personnes migrantes ou réfugiées originaires de zone d'endémie à leur arrivée.

Annexe 1. Recherche documentaire

Bases de données bibliographiques

Medline, Embase, Biosis Previews, Gale Group Health Periodicals Database.

Type d'étude / Sujet	
Termes utilisés	
Etape 1	anguillule OR anguillulose OR strongyloïdose OR anguillulosis OR anguilluliasis OR strongyloïdiosis OR strongyloïdes stercoralis OR Strongyloïdiosis/de OR Strongyloïdes stercoralis/de
Etape 2	(guidance OR guideline*)/ti OR guideline/type OR health planning guidelines/de OR practice guideline/type OR (Consensus Development Conference, NIH OR Consensus Development Conference)/type OR (consensus OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti

Liste des sites internet consultés

- Agence de la biomédecine
- Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)
- 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 (ANSES)
- Annales de biologie clinique
- Annales de pathologie
- Association française des enseignants de parasitologie et mycologie médicale (ANOFEL)
- Association nationale des hépato-gastroentérologues des hôpitaux généraux (ANGH)
- Assurance maladie
- Base évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (ETSAD)
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Bulletin de la Société française de parasitologie
- Catalogue et index des sites médicaux francophones (CISMeF)
- Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT)
- Comité pour la santé des exilés (Comede)
- Conseil national du sida et des hépatites virales
- Diffusion des recommandations francophones en consultation de médecine générale
- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES)
- Documentation française
- Feuillet de biologie
- Haut conseil de la santé publique (HCSP)
- Haute Autorité de santé (HAS)
- Immunoanalyse & biologie spécialisée
- Institut de recherche en santé publique (IRESP)
- Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES)
- Institut de recherche pour le développement (IRD)
- Institut national de la santé et de la recherche médicale. Expertise collective (INSERM)
- Institut national du cancer (INCa)
- Institut Pasteur
- Libre accès aux rapports scientifiques et techniques. Base LARA
- Médecine et maladies infectieuses
- Ministère de la santé
- Option Bio
- Pathologie biologique

- Revue francophone des laboratoires
- Santé publique France
- Société de pathologie exotique (SPE)
- Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)
- Société française de biologie clinique (SFBC)
- Société française de médecine générale (SFMG)
- Société française de rhumatologie (SFR)
- Société francophone de transplantation (SFT)
- Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE)
- Spectra biologie
- Vidal recos

- *Adelaide Health Technology Assessment*
- Agence santé publique Canada
- *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Sanitarias de Andalucía*
- *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya*
- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*
- *Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali*
- *American Academy of HIV Medicine*
- *American Association for Clinical Chemistry (AACC)*
- *American Board of Clinical Chemistry (ABCC)*
- *American College of Gastroenterology*
- *American Gastroenterological Association (AGA)*
- *American Society of Parasitologists*
- *American Society of Rheumatology*
- *American Society of Transplantation*
- *American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)*
- *Asia-Pacific Society of Clinical Microbiology and Infection (APSCMI)*
- *Asociación Española de Gastroenterología*
- *Association canadienne de protection médicale (ACPM)*
- *Association des gastro-entérologues du Québec (AGEQ)*
- *Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine (ACB)*
- *Association of Medical Microbiology and Infectious Disease (AMMI)*
- *Australasian Association of Clinical Biochemists (AACB)*
- *Australasian College of Tropical Medicine (ACTM)*
- *Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM)*
- *Australasian Society for Infectious Diseases (ASID)*
- *Australian and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN)*
- *Australian Clinical Practice Guidelines Portal*
- *Australian Council on Healthcare Standards*
- *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical (ASERNIP)*
- *Australian Society for Parasitology*
- *Axencia de Avaluación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia*
- *Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)*
- *BMJ Clinical Evidence*
- *British Association for Sexual Health & HIV (BASHH)*
- *British HIV Association (BHIVA)*
- *British Infection Association (BIA)*
- *British Society for Parasitology*
- *British Society for Rheumatology*
- *British Society of Gastroenterology (BSG)*
- *California Technology Assessment Forum (CTAF)*

- *Canadian Academy of Clinical Biochemistry (CSCC)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *Canadian AIDS Society*
- *Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (CACMID)*
- *Canadian Association of Gastroenterology (CAG)*
- *Canadian Foundation for Infectious Diseases (CFID)*
- *Canadian Rheumatology Association*
- *Canadian Society for Medical Laboratory Science (CSMLS)*
- *Canadian Society of Clinical Chemists (CSCC)*
- *Canadian Society of Microbiologists (CSM)*
- *Canadian Transplant Society*
- *Centers for disease control and prevention (CDC)*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)*
- *Centre for Clinical Effectiveness*
- *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*
- *Cochrane Library*
- *College of Physicians and Surgeons of Alberta*
- *College voor Zorgverzekeringen*
- *Danish Health Authority*
- *Department of Health (DoH)*
- *Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)*
- *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*
- *European Commission Community Research and Development Information Service*
- *European Commission Joint Research Centre*
- *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFCC)*
- *European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*
- *European Society for Organ Transplantation*
- *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*
- *Evidence Search*
- *Finnish Office for Health Technology Assessment (FinOHTA)*
- *Food and Drug Administration (FDA)*
- *Gastroenterological Society of Australia (GSA)*
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia*
- *Guidelines International Network (GIN)*
- *Health and Safety Executive Horizon Scanning (HSE)*
- *Health Evidence Network*
- *Health Information and Quality Authority (HIQA)*
- *Health Quality Ontario*
- *Health Services Assessment Collaboration (HSAC)*
- *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*
- *Institut de médecine tropicale d'Anvers*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*
- *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)*
- *Instituto de Salud Carlos III Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*
- *International Society for Infectious Diseases (ISID)*
- *Irish Society of Gastroenterology*
- *Kaiser Permanente*
- *Laboratoire de santé publique du Québec*
- *Ludwig Boltzmann Institut*
- *Medical Services Advisory Committee (MSAC)*

- *Michigan Quality Improvement Consortium*
- *Ministry of Health Malaysia, Health Technology Assessment Section*
- *National Academy of Clinical Biochemistry (NACB)*
- *National Electronic Library on Infection (NELI)*
- *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*
- *National Health Services (NHS)*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *National Institute for Health Research (NIHR)*
- *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)*
- *National Institutes of Health (NIH)*
- *National Strongyloides Working Group*
- *NCBI Bookshelf*
- *New York State Department of Health AIDS Institute HIV clinical resource*
- *New Zealand Guidelines group*
- *New Zealand Health technology Assessment*
- *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*
- *Office fédéral de la santé publique (OFSP)*
- *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)*
- *Organisation mondiale de la santé (OMS)*
- *Portail Canadien des pratiques exemplaires*
- *Public Health England (PHE)*
- *Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)*
- *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (RSTMH)*
- *Santé Canada*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*
- *Servicio Vasco de Salud Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*
- *Servizio Sanitario Nazionale*
- *Singapore Ministry of Health*
- *Sistema Nazionale Linee Guida*
- *Sociedad Española De Patología Digestiva*
- *Società Italiana di Gastroenterologia*
- *Société québécoise de biologie clinique (SQBC)*
- *Société royale belge de gastro-entérologie*
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*
- *Swiss Medical Board*
- *The Commonwealth Fund*
- *The Health Council of the Netherlands*
- *The Netherlands Organisation for Health Research and Development*
- *Toward Optimized Practice Alberta Doctors Alberta Medical Association*
- *Transplantation Society of Australia and New Zealand*
- *United European Gastroenterology*
- *US Department of Veterans Affairs*
- *World Gastroenterology Organisation (WGO)*

Annexe 2. Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Liste des actes évalués, ou en lien avec l'évaluation, libellés actuels et propositions de modification, nombre de réalisations en France en 2014 et 2015.	6
Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique.....	13
Tableau 3. Principales conclusions et préconisations des documents analysés.	20
Figure 1. Cycle évolutif du <i>Strongyloïdes stercoralis</i>	8
Figure 2. Diagramme de sélection des références bibliographiques.	15

Annexe 3. Présentation et analyse méthodologique des documents retenus

Champ	Méthode d'élaboration	Clarté de présentation	Qualité du rapport scientifique	Remarques
2011, Evidence-based clinical guidelines for immigrants and refugees, de Pottie et al. (38)				
Émises par un groupe d'experts dont certains sont associés au « <i>Canadian Collaboration for Immigrant and Refugee Health</i> ». Elles traitent de la prise en charge médicale des personnes migrantes pour de nombreuses affections métaboliques, santé mentale, pathologies infectieuses.	Revue systématique de la littérature avec mention des périodes de recherche et des bases de données consultées. Évaluation du niveau de preuve. Liens d'intérêts déclarés.	Bonne et non gradée	Bonne qualité méthodologique	Les recommandations se fondent sur un argumentaire clair. Mention de la technique pour la sérologie. Aucune précision sur les techniques d'examen des selles utilisées.
2011, Living donor kidney transplantation, de la British Transplantation Society (40)				
Émises par la <i>British Transplantation Society</i> et <i>The Renal Association</i> . Elles traitent de la prise en charge globale de la transplantation rénale dans le cadre de donneurs vivants. Elles mentionnent les recherches d'infections à réaliser chez le donneur et le receveur.	Revue systématique de la littérature. Les périodes de recherche ne sont pas mentionnées, consensus d'experts avec révision externe. Évaluation du niveau de preuve. Pas de gestion des liens d'intérêts.	Bonne et gradée	Bonne qualité méthodologique	Il est seulement fait mention des recherches d'infections par sérologie où <i>Strongyloïdes stercoralis</i> apparaît, sans précision sur la technique utilisée. Pas de mention de l'examen des selles.
2013, Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms, du British Committee for Standards in Haematology (41)				
Émises par le <i>British Committee for Standards in Haematology</i> . Elles traitent de la prise en charge des néoplasmes à cellules T et NK. Elles abordent la prise en charge globale de ces maladies et traitent de la prévention des maladies infectieuses dont la strongyloïdose.	Revue systématique de la littérature jusqu'en décembre 2012. Consensus d'experts de différentes disciplines avec inclusion de l'avis des patients. Évaluation du niveau de preuve. Pas de gestion des liens d'intérêts.	Bonne et gradée	Bonne qualité méthodologique	Les recommandations se fondent sur un argumentaire clair. Mention de la sérologie sans précision sur la technique utilisée. Pas de mention de l'examen des selles.
2014, Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease, de l'European Crohn's and Colitis Organisation (35)				
Émises par l' <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> (ECCO) traitant de la prévention, du diagnostic et de la prise en charge des infections opportunistes chez les patients atteints par une maladie inflammatoire intestinale. Il s'agit de recommandations qui traitent de nombreuses maladies infectieuses (virales, bactériennes et parasitaires).	Revue systématique de la littérature. Les périodes de recherche ne sont pas mentionnées, précisions des liens d'intérêts, consensus d'experts. Les recommandations basées sur des évidences issues de la recherche systématique sont identifiées. Le niveau d'évidence est présenté.	Bonne et non gradée	Bonne qualité méthodologique	Le diagnostic et traitement y sont présentés avec mention des deux techniques : examen des selles et sérologie sans mention des techniques utilisées.

Champ	Méthode d'élaboration	Clarté de présentation	Qualité du rapport scientifique	Remarques
2014, Evidence-based guidelines for laboratory screening for infectious diseases before initiation of systemic immunosuppressive agents in patients with autoimmune bullous dermatoses, de Keith et al. (34)				
Émises par un groupe multidisciplinaire (dermatologie, maladies infectieuses) des États-Unis. Elles traitent des diagnostics des maladies infectieuses à réaliser avant l'initiation du traitement immunosuppresseur chez les patients atteints d'une dermatose bulbeuse auto-immune.	Revue systématique de la littérature avec mention des périodes de recherche et des bases de données consultées. Évaluation du niveau de preuve. Aucun lien d'intérêts n'est déclaré.	Bonne et non gradée	Bonne qualité méthodologique	Les recommandations se fondent sur un argumentaire clair. Mention de la technique pour la sérologie. Aucune précision sur les techniques d'examen des selles utilisées. Liste les populations à risque de strongyloïdose disséminée.
2015, Kidney and pancreas transplantation in patients with HIV, de la British Transplantation Society (39)				
Émises par la <i>British Transplantation Society</i> . Elles traitent de la prise en charge des patients vivants avec le VIH dans un contexte de transplantation du rein et du pancréas. Elles abordent le diagnostic de la strongyloïdose.	Revue systématique de la littérature. Les périodes de recherche ne sont pas mentionnées, consensus d'experts de différentes disciplines avec révision externe. Évaluation du niveau de preuve. Gestion des liens d'intérêts peu explicite.	Bonne et gradée	Bonne qualité méthodologique	La sérologie est mentionnée avec des précisions sur les populations cibles sans mention de la technique. Pas de mention de l'examen des selles.
2016, Recommendations for comprehensive post-arrival health assessment for people from refugee-like backgrounds, de l'Australasian Society for Infectious Diseases (36)				
Émises par l' <i>Australasian Society for Infectious Diseases</i> traitant de la prise en charge sanitaire des réfugiés. Il s'agit de recommandations actualisées de la version initiale de 2009 ; y sont traitées de nombreuses maladies infectieuses virales, bactériennes et parasitaires ainsi que des maladies non infectieuses telles que certaines carences ou pathologies psychiatriques.	Revue systématique de la littérature. Les périodes de recherche ne sont pas mentionnées, précisions des liens d'intérêts, consensus d'experts, révision externe des recommandations. Elles sont basées sur des évidences issues de la recherche systématique.	Bonne et non gradée	Bonne qualité méthodologique	Le diagnostic y est traité sans précision sur les techniques sérologiques et d'examen des selles utilisées. Une séquence des examens est décrite.

Champ	Méthode d'élaboration	Clarté de présentation	Qualité du rapport scientifique	Remarques
2016, Déclaration sur la strongyloïdose disséminée : lignes directrices en matière de prévention, d'évaluation et de prise en charge du CCMTMV, du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (37)				
Émises par le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) du Canada ; elles traitent du diagnostic et du traitement de la strongyloïdose chez les personnes à risque de développer une forme disséminée.	Revue de la littérature incluant des séries de cas sans mention de période de recherche ou des bases consultées, ni évaluation du niveau de preuve. Elles se fondent essentiellement sur un consensus d'experts avec une relecture externe. Aucun lien d'intérêts n'est déclaré.	Bonne et non gradée	Faible qualité méthodologique	Segmente les tests diagnostiques en fonction du syndrome clinique suspecté. Définit les populations à risque. Aucune précision sur les techniques sérologiques et d'examen des selles utilisées.

Annexe 4. Réponses *in extenso* des parties prenantes

Réponses du Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière



QUESTIONNAIRE ET RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL

ACTUALISATION DES ACTES DE BIOLOGIE MÉDICALE RELATIFS AU DIAGNOSTIC DE LA STRONGYLOÏDOSE

FEVRIER 2017

L'objectif de ce questionnaire est de recueillir la position de votre organisme professionnel ou de votre laboratoire quant à l'utilité, les indications et les conditions de réalisation des actes de biologie médicale permettant le diagnostic et le suivi de la strongyloïdose, en vue de modifier la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Il n'a pas pour but d'évaluer le traitement ou la prise en charge globale de cette maladie.

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents sources qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire (partie 2.2.2) et de les joindre aux réponses du questionnaire.

Le sujet sur lequel la HAS vous interroge est l'évolution des actes de la NABM concernant le diagnostic et le suivi de la strongyloïdose.

Veuillez noter que l'ensemble des parties prenantes interrogées a reçu ce même questionnaire, votre organisme peut donc ne pas être concerné par certaines questions et ne pas y répondre. La liste des organismes consultés se trouve page 17 du rapport.

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, l'argumentaire qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le **lundi 16 mars 2017** (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 votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.



A – Actes de biologie médicale pour le diagnostic et le suivi de la strongyloïdose

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 (avril 2016)	Propositions de <u>modifications</u> de la CNAMTS	Synthèse de l'analyse de la littérature
Parasitologie, Examen des selles		
<p>Recherche sur selles récemment émises, des larves d'anguillules par la technique d'extraction de Baermann (à l'initiative du directeur de laboratoire, selon les antécédents géographiques du patient). Code 0284</p>	<p>Maintien de l'acte avec précision de son indication : « diagnostic de certitude »</p>	<p>L'ensemble des documents retient la recherche des larves de <i>S. stercoralis</i> dans des selles. Elle apporte le diagnostic de certitude. Aucune précision n'est apportée sur la/les technique(s) à utiliser pour la recherche des larves dans les selles (i.e. examen direct ou méthode de concentration Baerman...). La terminologie utilisée dans les recommandations est « examen des selles ».</p> <p>La réplication de l'examen sur différents échantillons est mentionnée. Elle permet de palier sa faible sensibilité sans autre précision (nombre, fréquence, durée...).</p> <p>La place de cet examen par rapport à la sérologie n'est pas précise et homogène (i.e. concomitant à la sérologie ou suivant une sérologie positive).</p> <p>L'utilité clinique du suivi du patient après traitement (i.e. recherche itérative des larves dans les selles) n'est pas explicite et ne fait pas consensus.</p> <p>Les populations cibles sont listées dans certains documents dont les principales sont :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) les personnes migrantes (venant de zones d'endémie) ; 2) les patients présentant des signes cliniques compatibles à une strongyloïdose ; 3) les patients originaires ou ayant vécu en zone d'endémie avant la mise sous traitement immunosuppresseur ou au cours du traitement devant des signes cliniques évoquant une strongyloïdose (notamment corticothérapie à dose élevée au long cours).
Sérologie parasitaire		
<p>Na</p>	<p>Création d'un acte : Recherche d'anticorps anti-<i>Strongyloïdes stercoralis</i> par EIA (technique immunoenzymatique « ELISA ») avant corticothérapie ou après éruption urticarienne au cours de la corticothérapie chez les sujets ayant séjourné en zone d'endémie.</p>	<p>L'ensemble des documents retient la sérologie. Lorsqu'elle est précisée, la technique mentionnée est l'ELISA.</p> <p>La place de la sérologie dans le diagnostic n'est pas clairement établie. Elle le semble être en première ligne ou concomitante avec l'examen des selles.</p> <p>Les populations cibles sont les mêmes que pour l'examen des selles (cf. points 1 à 3 ci-dessus).</p> <p>La pertinence clinique d'un suivi après traitement ne fait pas consensus (i.e. suivi itératif du titre des Ac anti-<i>S.stercoralis</i>).</p>



Avez-vous des commentaires à faire, des éléments supplémentaires à apporter par rapport à l'analyse de la littérature à mentionner pour chacun des actes énoncés dans le tableau ci-dessus ? Quelle est votre position argumentée par rapport aux modifications proposées sur chacun de ces actes ? (Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse : Les propositions sont valables néanmoins elles seraient plus complètes si : (i) la coproculture était intégrée comme autre technique de concentration alternative à méthode de Baermann

- A1** -> Reformuler l'intitulé comme suit : Diagnostic de certitude : Recherche sur selles, récemment émises, des larves d'anguillules par une technique de concentration (méthode d'extraction de Baermann ou coproculture choix laissé à l'initiative du directeur de laboratoire selon les antécédents géographiques du patient). Code 0264
- Par ailleurs, la répétition de l'examen sur différents échantillons est mentionnée et justifiée (3 selles sur 10-12j). Elle permet d'augmenter la sensibilité de la méthode et surtout de pallier à l'émission intermittente des larves (cf. cycle du parasite dans le référentiel ANOFEL). Ce sont aussi les recommandations américaines du CDC https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/
- > Reformuler également le contexte de prescription de la sérologie (cf B1)

B – Précisions des indications et populations cibles

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

Sérologie

Dans quelles situations cliniques et populations cibles la sérologie (recherche d'Ac anti-*Strongyloides stercoralis*) est-elle indiquée ?

Se limite-t-elle aux trois situations présentées dans le tableau :

- 1) les personnes migrantes (venant de zones d'endémie) ;
- 2) les patients présentant des signes cliniques compatibles à une strongyloïdose ;
- 3) les patients originaires ou ayant vécu en zone d'endémie avant la mise sous traitement immunosuppresseur ou au cours du traitement devant des signes cliniques évoquant une strongyloïdose (notamment corticothérapie à dose élevée au long cours) ?

Les voyageurs de retour de zone d'endémie sont-ils une population cible ?

B1

Réponse :

Les indications de sérologie d'anguillulose sont :

- Tout patient sur le point de commencer une corticothérapie ou un traitement par immunosuppresseur (incluant les patients d'oncohématologie ou en phase pré-greffe d'organe solide)
- Patient porteur d'une infection à HTLV-1 ;
- Porteur d'une hyperéosinophilie inexpliquée
- Patient ayant des antécédents de voyage récents ou éloignés dans les régions endémiques présentant une histoire ou des signes cliniques compatibles avec une strongyloïdose.



Examen des selles

Dans quelles situations cliniques et populations cibles l'examen des selles pour la recherche de larves de *Strongyloides stercoralis* est-elle indiquée ?

Se limite-t-elle aux trois situations présentées dans le tableau :

- 1) les personnes migrantes (venant de zones d'endémie) ;
- 2) les patients présentant des signes cliniques compatibles à une strongyloïdose ;
- 3) les patients originaires ou ayant vécu en zone d'endémie avant la mise sous traitement immunosuppresseur ou au cours du traitement devant des signes cliniques évoquant une strongyloïdose (notamment corticothérapie à dose élevée au long cours) ?

Les voyageurs de retour de zone d'endémie sont-ils une population cible ?

Réponse :

B2 Actuellement les indications de l'examen parasitologique des selles (3 selles sur 10-12j soit 2-3j d'intervalle entre chaque selle) correspondent à une confirmation de sérologie douteuse ou positive dans les mêmes indications que la question précédente de recherche soit :

- Tout patient sur le point de commencer une corticothérapie ou d'autres immunosuppresseurs (incluant les patients d'oncologie ou en phase pré-greffe d'organe solide)
- Patient porteur d'une infection à HTLV-1 ;
- Porteur d'une hyperéosinophilie inexpliquée
- Patient ayant des antécédents de voyage récents ou éloignés dans les régions endémiques présentant une histoire ou des signes cliniques compatibles avec une strongyloïdose.

Quelle est la technique à utiliser pour la recherche des larves de *Strongyloides stercoralis* dans les selles ? (Examen direct, méthode de concentration de Baermann...).

Dans quelles mesures et conditions, est-il nécessaire de répliquer cet examen (nombre et délais entre les répliques) ?

Réponse :

- Méthode de concentration des larves : Méthode de Baermann ou coproculture
- 1^{ère} Indication des répétitions : 3 fois à 10-12j espacer chaque selle de 2-3j pour pallier à l'émission intermittente de larve par les adultes
- 2^{ème} indication : contrôle d'efficacité thérapeutique en post-cure (au minimum 1 mois après le traitement)

Position respective des examens des selles et de la sérologie

Quelle est la position de votre organisme sur l'articulation entre l'examen des selles et la sérologie dans la démarche diagnostique ? Sont-ils concomitants ? La sérologie est-elle en première ligne ? L'examen des selles est-il seulement à réaliser après une sérologie positive ? ...

B4

Réponse : En théorie le bilan sérologique est prescrit dans les contextes/indications évoqués précédemment, les 3 examens parasitologiques des selles venant confirmer une sérologie positive ou douteuse (diagnostic de certitude).



Néanmoins la hiérarchisation des examens biologiques va dépendre du type de patient : En effet Chez un migrant ou au retour de voyage en zone d'endémie, l'examen parasitologique est à privilégier, du fait de la multiplicité possible des infections parasitaires ou microbiennes qui pourront être mises en évidence par un seul l'examen et non par une sérologie ciblée sur la strongyloïdose.

La place de l'examen des selles par rapport à la sérologie est-elle la même selon les populations cibles (bilan avant immunodépresseurs, personnes migrantes originaires de zone d'endémie, voyageurs de retour de zone d'endémie...)?

B5

Réponse : Non ; selon les réponses aux questions précédentes. C'est une prescription face à une hypothèse diagnostique. On peut néanmoins appliquer la stratégie suivante :

- migrants et retour de zone d'endémie : l'examen parasitologique peut être fait d'emblée
- patient avant corticothérapie et immunosuppresseurs : sérologie d'abord et examen parasitologique des selles pour les patients avec sérologie positive ou douteuse.

Conséquence d'un résultat positif

Quelles sont les conséquences d'un résultat positif à l'un et/ou l'autre des examens (sérologie et/ou examen des selles) sur la prise en charge des patients ? A la suite de quel(s) résultat(s) la décision de traiter avec l'ivermectine est-elle prise ?

B6

Réponse : Une sérologie positive déclenche la recherche de larves dans les selles (méthode de Baermann ou coproculture sur 3 selles en 10-12j) ; la positivité implique de traiter par ivermectine.

A noter que toute sérologie positive donne une indication de traitement chez tout sujet ayant séjourné en zone d'endémie avant une corticothérapie ou immunosuppresseurs.

B7

Existe-t-il des situations cliniques où la décision de traiter est prise sans engager une démarche diagnostique (sans réalisation de la sérologie ni de l'examen des selles) ? Quelle(s) est (sont)-elle(s) ?

Réponse : Non au minimum une sérologie doit être réalisée



REMARQUES LIBRES

La littérature analysée évoque fréquemment la co-infection par *Loa loa* avec le risque de survenue d'une encéphalite au cours d'un traitement par ivermectine.

Pour les patients pris en charge en France (métropole et Outre-mer), des cas de cette co-infection ont-ils été documentés ? Ce risque est-il pris en compte par le clinicien ? Quel est l'impact du risque de co-infection sur la démarche diagnostique ?

Réponse : De nombreuses co-infections sont décrites dans la littérature et compatibles avec les différentes géographies des départements français.

-La + fréquente est l'association avec l'infection virale HTLV1

R1

*-Des co-infections avec *Schistosoma mansoni* ont été décrites en 2005-2007 (Tzanetou Ket al ; Posey 2007).*

*-une avec *Aspergillus* décrite en 2015 (Guo et al.)*

- En France (Nantes) 1 cas d'infection mixte (anguillulose et ankylostomose) a été rapporté au CHU de Nantes ; dans cette même étude l'équipe de Nantes rapporte un poly-parasitisme dans 1/3 des cas souvent avec une filariose mais aucune Loaose ; néanmoins ceci justifie une démarche diagnostique et thérapeutique à nuancer → Une attention particulière doit être portée chez les patients/migrants originaires d'Afrique centrale et de l'ouest car l'ivermectine est contre-indiquée en cas de forte charge parasitaire (effet adverse à type d'encéphalopathie possible)

-Impact sur la démarche du clinicien : prescription d'un bilan sérologique incluant la recherche d'une Loaose dans le contexte africain cité.

R2

Avez-vous des informations complémentaires à apporter ?

Réponse : Non mais pourquoi parler de réplication au lieu de répliation ?

Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

R3

Réponse :

-Ne pas restreindre les techniques de sérologie à l'ELISA car d'autres techniques sont utilisées et performantes (WB)

-Un travail très complet a été réalisé par nos collègues de Nantes et a fait l'objet d'une THESE pour le DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE par Marion Bitaud à intégrer dans votre bibliographie

La HAS vous remercie pour le temps que vous avez consacré à relire son document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

Réponses du Service de santé des armées



Avez-vous des commentaires à faire, des éléments supplémentaires à apporter par rapport à l'analyse de la littérature à mentionner pour chacun des actes énoncés dans le tableau ci-dessus ? Quelle est votre position argumentée par rapport aux modifications proposées sur chacun de ces actes ? (Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

A1 Réponse : La sérologie permet par sa sensibilité de pallier en partie aux défauts de l'examen de selles. Ses indications ne doivent pas se limiter aux patients sous corticothérapie mais concernent aussi les patients présentant des signes cliniques ou biologiques et ayant été exposés à des situations à risque de contamination. Le dépistage sérologique avant corticothérapie concerne aussi les patients ayant effectué des séjours en zone d'endémie et les sujets infectés par le virus HTLV-1 (haut risque d'anguillulose maligne).

B – Précisions des indications et populations cibles

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

Sérologie

Dans quelles situations cliniques et populations cibles la sérologie (recherche d'Ac anti-*Strongyloides stercoralis*) est-elle indiquée ?

Se limite-t-elle aux trois situations présentées dans le tableau :

- 1) les personnes migrantes (venant de zones d'endémie) ;
- 2) les patients présentant des signes cliniques compatibles à une strongyloïdose ;
- 3) les patients originaires ou ayant vécu en zone d'endémie avant la mise sous traitement immunosuppresseur ou au cours du traitement devant des signes cliniques évoquant une strongyloïdose (notamment corticothérapie à dose élevée au long cours) ?

B1 Les voyageurs de retour de zone d'endémie sont-ils une population cible ?

Réponse : Les trois situations présentées sont des indications d'un diagnostic biologique de strongyloïdose. Devant des symptômes cliniques ou biologiques (hyperéosinophilie), le diagnostic doit reposer sur la sérologie et l'examen de selles de manière concomitante. Pour un dépistage chez des sujets asymptomatiques avec facteurs de risque, la sérologie peut suffire. Dans le cadre d'une enquête autour d'un cas, les voyageurs de retour de zones d'endémie ayant eu un comportement à risque de contamination (contact cutané prolongé avec de la terre humide) peuvent être également une indication. Les sujets infectés par le virus HTLV-1 sont à rajouter dans l'indication de la sérologie.



Examen des selles

Dans quelles situations cliniques et populations cibles l'examen des selles pour la recherche de larves de *Strongyloides stercoralis* est-elle indiquée ?

Se limite-t-elle aux trois situations présentées dans le tableau :

- 1) les personnes migrantes (venant de zones d'endémie) ;
- 2) les patients présentant des signes cliniques compatibles à une strongyloïdose ;
- 3) les patients originaires ou ayant vécu en zone d'endémie avant la mise sous traitement immunosuppresseur ou au cours du traitement devant des signes cliniques évoquant une strongyloïdose (notamment corticothérapie à dose élevée au long cours) ?

B2

Les voyageurs de retour de zone d'endémie sont-ils une population cible ?

Réponse : Les sérologies peuvent être mises en défaut dans plusieurs circonstances : infection récente, immunodépression dont HTLV1, sensibilité des tests variable. Dans ces contextes, l'examen de selles sera le plus souvent négatif. Cependant devant un tableau clinique évocateur, ou dans le cadre de l'exploration d'une hyperéosinophilie, l'examen de selles apportera un diagnostic de certitude, d'autres étiologies peuvent être concomitantes.

Quelle est la technique à utiliser pour la recherche des larves de *Strongyloides stercoralis* dans les selles ? (Examen direct, méthode de concentration de Baermann...).

Dans quelles mesures et conditions, est-il nécessaire de répliquer cet examen (nombre et délais entre les répliqués) ?

B3

Réponse : L'examen direct est simple de réalisation et doit être pratiqué. Du fait de son manque de sensibilité, il est systématiquement associé à une technique de concentration. La méthode de Baermann est la plus courante bien que mise en œuvre par peu de laboratoires : technique « maison », nécessitant un savoir faire et du matériel spécifique, absence de dispositif à usage unique spécifique, risque de contamination du personnel technique. Ces inconvénients sont un frein à la diffusion de la technique et son manque de standardisation à ses performances. L'examen des selles venant en complément de la sérologie, une série de 3 analyses sur une semaine permet de répondre dans des délais permettant une prise en charge rapide et le retour du résultat de la sérologie qui sera effectuée probablement dans des laboratoires spécialisés étant donnée le volume des demandes. L'examen des selles par technique de concentration devrait bénéficier de dispositifs à usage unique permettant une standardisation de cette analyse.



Position respective des examens des selles et de la sérologie

Quelle est la position de votre organisme sur l'articulation entre l'examen des selles et la sérologie dans la démarche diagnostique ? Sont-ils concomitants ? La sérologie est-elle en première ligne ? L'examen des selles est-il seulement à réaliser après une sérologie positive ? ...

B4

Réponse : La sérologie devient indispensable et systématiquement en première ligne du fait de sa sensibilité supérieure. L'examen des selles doit être concomitant et vient en confirmation, étape d'intérêt lors de l'exploration d'un tableau clinique ou de circonstances d'exposition importante à un risque. Dans le cadre d'une mise sous corticothérapie ou autre immunosuppresseur, la sérologie à elle seule indiquera la prise en charge thérapeutique si le clinicien ne décide pas de réaliser un déparasitage systématique du patient par ivermectine (efficacité, innocuité et simplicité de la cure vs valeurs intrinsèques limitées des examens diagnostiques et contraintes organisationnelles de la recherche).

La place de l'examen des selles par rapport à la sérologie est-elle la même selon les populations cibles (bilan avant immunodépressions, personnes migrantes originaires de zone d'endémie, voyageurs de retour de zone d'endémie...) ?

B5

Réponse : L'examen des selles prend tout son intérêt dans le cadre de l'exploration d'un tableau clinique ou paraclinique (hyperéosinophilie). De surcroît, il peut détecter d'autres parasitoses digestives redevables d'un traitement spécifique.

Conséquence d'un résultat positif

Quelles sont les conséquences d'un résultat positif à l'un et/ou l'autre des examens (sérologie et/ou examen des selles) sur la prise en charge des patients ? A la suite de quel(s) résultat(s) la décision de traiter avec l'ivermectine est-elle prise ?

B6

Réponse : Dans tous les cas, il est enseigné dans notre institution de traiter l'anguillulose par ivermectine en dose unique sur un résultat positif (selles, sérologie) et d'assurer le suivi clinique et biologique pour s'assurer de la disparition des symptômes et/ou de l'hyperéosinophilie sanguine. Ceci s'appuie sur le risque de portage prolongé (auto-réinfestation) d'une anguillulose asymptomatique avec un risque d'évolution tardive en cas d'immunodépression induite par des traitements (chimiothérapie, corticoïdes) pour une maladie non liée survenant plus tard.

Existe-t-il des situations cliniques où la décision de traiter est prise sans engager une démarche diagnostique (sans réalisation de la sérologie ni de l'examen des selles) ? Quelle(s) est (sont)-elle(s) ?

B7

Réponse : Cette attitude probabiliste est fréquente devant une hyperéosinophilie sanguine asymptomatique au retour d'une zone tropicale. Cette approche pragmatique s'inscrit dans une logique d'efficacité thérapeutique (antiparasitaires combinés pour un large spectre : ivermectine + albendazole +/- praziquantel) et d'économie de la santé (rentabilité médiocre de la quête diagnostique des helminthoses intestinales). Elle est aussi parfois appliquée sur des épigastralgies ou une carence martiale présumée digestive à bilan endoscopique normal.



REMARQUES LIBRES

- R1** La littérature analysée évoque fréquemment la co-infection par *Loa loa* avec le risque de survenue d'une encéphalite au cours d'un traitement par ivermectine.
Pour les patients pris en charge en France (métropole et Outre-mer), des cas de cette co-infection ont-ils été documentés ? Ce risque est-il pris en compte par le clinicien ? Quel est l'impact du risque de co-infection sur la démarche diagnostique ?
- Réponse : Il n'y a pas de tels cas observés dans la communauté militaire à notre connaissance. En cas de traitement par ivermectine présomptif, l'usage est de vérifier l'absence de microfilarémie sur frottis avant d'introduire cet anti-parasitaire.*
- R2** Avez-vous des informations complémentaires à apporter ?
- Réponse : Les accidents de lyse parasitaire ont été essentiellement observés en zone d'endémie ou chez des migrants à forte microfilarémie.*
- R3** Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?
- Réponse : L'expérience montre que la recherche de portage d'anguillule (par examen direct ou sérologie) et le traitement ciblé ou présomptif est très inconstamment pratiqué dans de nombreuses spécialités, notamment à l'initiation de traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, biothérapies).
Paragraphe 1.2.4. ongles forme grave ou maligne (supprimer S)
rajouter forme tumorale (pseudo-ampullome duodéanal)*

La HAS vous remercie pour le temps que vous avez consacré à relire son document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

Réponses de la Société de pathologie exotique



Avez-vous des commentaires à faire, des éléments supplémentaires à apporter par rapport à l'analyse de la littérature à mentionner pour chacun des actes énoncés dans le tableau ci-dessus ? Quelle est votre position argumentée par rapport aux modifications proposées sur chacun de ces actes ? (Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse : L'avantage de l'EPS est de permettre la recherche de tous les parasites, même si les techniques de routine ne sont pas bien adaptées à la recherche des anguillules. On ne peut donc difficilement s'en passer dans le contexte de la recherche d'une pathologie tropicale, même si ses performances sont habituellement médiocres.

C'est au clinicien prescrivant l'EPS de demander une recherche spécifique d'anguillule et au chef de laboratoire de choisir la technique et le protocole qu'il jugera la plus appropriée en fonction de la consistance des selles et de l'acceptation des contraintes qu'ils impliquent pour le patient.

L'ELISA, plus facile et moins coûteuse à mettre en œuvre que plusieurs EPS effectués dans des conditions optimales est plus sensible que l'EPS mais évidemment moins spécifique (croisement avec les filaires, les autres nématodes et les schistosomes). Il n'existe pas de gold standard pour juger de son ratio sensibilité/spécificité. Selon les méthodes de calcul, ses valeurs prédictives positives et négatives varient respectivement entre 97% et 95% et 30 et 95% (Siddiqui AA & Berk SL 2001. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. Clin Infec Dis 33 :1040-47).

A1

Théoriquement, donc, la sérologie devrait précéder l'EPS qui devra par contre toujours s'efforcer de confirmer la spécificité de la réaction. En réalité, ces deux examens sont généralement demandés et pratiqués de façon concomitante. La décision de traiter sera prise ensuite sur le contexte clinique et des éventuels arguments biologiques présents (hyperéosinophilie sanguine)..

Lors du suivi, lorsqu'il existait préalablement une hyperéosinophilie sanguine, la disparition de celle-ci six semaines après traitement et sa non réapparition passé le troisième mois est un bon test de guérison, mais des réapparitions du parasite ont été signalées 1 et même 2 ans après guérison apparente. La valeur d'une décroissance du titre des AC spécifiques reste effectivement discutable lors du suivi et comme marqueur de guérison. Des échecs de traitement répétés doivent faire rechercher une co-infection à HTLV-1.

Requena-Mendez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfrate D, Gotuzzo E. (2013) The Laboratory Diagnosis and Follow up of Strongyloidiasis: a Systematic Review. PLOS Neglected Tropical Disease 7, 1, e2002

Junod C. Etude rétrospective de 1 934 cas de strongyloïdose diagnostiqués à Paris (1970-1986) II Diagnostic. Eosinophilie.Traitement.1987 Bull Soc Pathol Ex 80 370-82



B – Précisions des indications et populations cibles

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

Sérologie

Dans quelles situations cliniques et populations cibles la sérologie (recherche d'Ac anti-*Strongyloides stercoralis*) est-elle indiquée ?

Se limite-t-elle aux trois situations présentées dans le tableau :

- B1**
- 1) les personnes migrantes (venant de zones d'endémie) ;
 - 2) les patients présentant des signes cliniques compatibles à une strongyloïdose ;
 - 3) les patients originaires ou ayant vécu en zone d'endémie avant la mise sous traitement immunosuppresseur ou au cours du traitement devant des signes cliniques évoquant une strongyloïdose (notamment corticothérapie à dose élevée au long cours) ?

Les voyageurs de retour de zone d'endémie sont-ils une population cible ?

Réponse : Oui, en présence d'une hyperéosinophilie sanguine et des manifestations cutanées à type d'urticaire, avec un EPS négatif sans autre étiologie identifiable.

Examen des selles

Dans quelles situations cliniques et populations cibles l'examen des selles pour la recherche de larves de *Strongyloides stercoralis* est-elle indiquée ?

Se limite-t-elle aux trois situations présentées dans le tableau :

- B2**
- 1) les personnes migrantes (venant de zones d'endémie) ;
 - 2) les patients présentant des signes cliniques compatibles à une strongyloïdose ;
 - 3) les patients originaires ou ayant vécu en zone d'endémie avant la mise sous traitement immunosuppresseur ou au cours du traitement devant des signes cliniques évoquant une strongyloïdose (notamment corticothérapie à dose élevée au long cours) ?

Les voyageurs de retour de zone d'endémie sont-ils une population cible ?

Réponse : Oui, en présence d'une hyperéosinophilie sanguine sans autre étiologie identifiable et présentant des manifestations cutanées à type d'urticaire.

Quelle est la technique à utiliser pour la recherche des larves de *Strongyloides stercoralis* dans les selles ? (Examen direct, méthode de concentration de Baermann...).

Dans quelles mesures et conditions, est-il nécessaire de répliquer cet examen (nombre et délais entre les répliqués) ?

- B3**
- Réponse : La technique de Baermann n'est performante que si les selles sont fraîchement émises, molles ou semi-liquides. (dans le cas contraire, réactivation à prévoir). Préférer sinon la technique des concentrations combinées (Junod C, 1976, Feuilles de Biologie 17, 92,55-62) ou celle d'Arakaki (culture sur boîte de Pétri : Arakaki T et col, 1990, J Parasitol 76 : 425-28). Une culture sur buvard est possible mais moins performante (Martin-Rabadan P et col .1999 Strongyloidiasis : the*



Harada-Mori test revisited. Clin Microbiol Inf 5 :374-76).

En cas de résultats négatifs, la répétition des examens est souhaitable, de trois fois (tous les deux jours) avec une sensibilité augmentée de 50%, à sept fois (tous les jours) avec une sensibilité augmentée de 2 à 5 fois. (Nielsen PB et col. 1987 Improved diagnosis of Strongyloides stercoralis by seven consecutive stool specimens. Zentralab Bakteriologie Mikrobiol Hyg A 263 :616-18 — Siddiqui AA & Berk SL 2001. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. Clin Infect Dis 33 :1040-47). Cette augmentation des performances a bien entendu pour corollaire une augmentation des coûts L'utilisation des techniques moléculaires permet de diminuer le nombre des examens de selles pour arriver à une performance diagnostique maximale. (Dacal E, J Helminthol 2017, 23 janvier (1 à 5) sous presse).

Position respective des examens des selles et de la sérologie

B4 Quelle est la position de votre organisme sur l'articulation entre l'examen des selles et la sérologie dans la démarche diagnostique ? Sont-ils concomitants ? La sérologie est-elle en première ligne ? L'examen des selles est-il seulement à réaliser après une sérologie positive ? ...

Réponse : Concomitant avec répétition de l' EPS (3 fois à 2 jours d'intervalle et éventuellement réactivation si sérologie positive).

B5 La place de l'examen des selles par rapport à la sérologie est-elle la même selon les populations cibles (bilan avant immunodépresseurs, personnes migrantes originaires de zone d'endémie, voyageurs de retour de zone d'endémie...) ?

Réponse : Bilan avant immunodépresseurs : EPS répétés et sérologie concomitants; migrants sans signe d' d'appel : sérologie puis EPS si + ; voyageurs présentant des signes cliniques évocateurs ou caractéristiques et -ou - biologiques (hyperéosinophilie sanguine) : EPS et sérologie concomitants.

Conséquence d'un résultat positif

B6 Quelles sont les conséquences d'un résultat positif à l'un et/ou l'autre des examens (sérologie et/ou examen des selles) sur la prise en charge des patients ? A la suite de quel(s) résultat(s) la décision de traiter avec l'ivermectine est-elle prise ?

Réponse : EPS + = traitement ; sérologie + = tentative de confirmation et si non confirmé, traitement malgré tout si contexte clinique et/ biologique évocateur ou sujet à risque de développer une forme maligne.

B7 Existe-t-il des situations cliniques où la décision de traiter est prise sans engager une démarche diagnostique (sans réalisation de la sérologie ni de l'examen des selles) ? Quelle(s) est (sont)-elle(s) ?

Réponse : Non

Mais traitement systématique à envisager avant mise sous corticoïdes et immunosuppresseurs avec sérologie et EPS négatifs

Même attitude devant une hyperéosinophilie sanguine persistante après bilan étiologique parasitaire complet négatif.



REMARQUES LIBRES

La littérature analysée évoque fréquemment la co-infection par *Loa loa* avec le risque de survenue d'une encéphalite au cours d'un traitement par ivermectine.

Pour les patients pris en charge en France (métropole et Outre-mer), des cas de cette co-infection ont-ils été documentés ? Ce risque est-il pris en compte par le clinicien ? Quel est l'impact du risque de co-infection sur la démarche diagnostique ?

R1

*Réponse : Le clinicien doit bien entendu tenir compte de la possibilité de cette co-infection, mais le risque d'encéphalite est nettement moindre avec l'ivermectine qu'avec la diéthylcarbaazine (microfilarémie > à 30 000 mf/ml dans le cas de l'ivermectine). De plus, ce risque ne concerne que les patients originaires ou ayant séjourné dans une région géographique bien précise (11 pays d'Afrique dont l'ensemble des pays d'Afrique Centrale). Il existe une possibilité de réaction sérologique croisé entre *Loa loa* (comme avec les autres filarioses) et *Strongyloides stercoralis*. Il existe dans les deux affections une hyperéosinophilie sanguine et la possibilité de manifestations cutanées plus ou moins semblables en dehors du syndrome larva currens. Le risque enfin peut être facilement éliminé par l'examen d'une goutte de sang, une microfilarémie supérieure à 30 000 mf/ml étant détectable à l'examen direct.*

-Ducorps M, Gardon Wendel N, Ranque S et col Secondary effects of the treatment of hypermicrofilaremic loasis using ivermectine. 1995 Bull Soc Pathol Exot 88(3);105-12)

[co infection strongyloidiasis and loiasis](#) : un seul item sur PubMed

*Brodine SK1, Thomas A, Huang R et al . Community Based Parasitic Screening and Treatment of Sudanese Refugees: Application and Assessment of Centers for Disease Control Guidelines
Am. J. Trop. Med. Hyg.,80(3), 2009, pp. 425–430.*

Avez-vous des informations complémentaires à apporter ?

R2

Il est très difficile de déparasiter un patient porteur d'une co-infection anguillule / HTLV1, les échecs répétés de traitement étant supérieurs à 50%. Prophylaxie à discuter.

La présence (>2 cas sur 3, plus fréquente et plus élevée chez les caucasiens) d'une hyperéosinophilie sanguine fluctuante, anarchique et pérenne (sans amortissement) est un excellent point d'appel pour rechercher une anguillulose. La numération des éosinophiles sanguins est également un bon moyen de suivi après traitement, que l'EPS ait été positif ou négatif. L'hyperéosinophilie disparaît en effet 6 semaines après le traitement. en cas de succès. Il convient donc de mentionner l'hyperéosinophilie sanguine dans ces deux affectations dans les éléments du tableau ressortant de l'argumentaire.

Les manifestations cutanées sont plus fréquentes qu'on ne le pense ordinairement 28% chez les Européens dont 7 % de larva currens pathognomonique ; 20% chez les Africains dont 2 % de larva currens...



-Junod Ch. Etude rétrospective de 1 934 cas de strongyloïdose diagnostiqués à Paris (1970-1986) II Diagnostic. Eosinophilie.Traitement.1987 Bull Soc Pathol Ex 80 370-82
Brumpt LC & Ho Thi Sang . 1973 Larva currens seul signe pathognomonique de la strongyloïdose. Ann Parasito 1973 48 319-28

R3

Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

Réponse : cf. A1

La HAS vous remercie pour le temps que vous avez consacré à relire son document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

Réponses du Service parasitologie et mycologie - Hôpital Saint Antoine



Avez-vous des commentaires à faire, des éléments supplémentaires à apporter par rapport à l'analyse de la littérature à mentionner pour chacun des actes énoncés dans le tableau ci-dessus ? Quelle est votre position argumentée par rapport aux modifications proposées sur chacun de ces actes ? (Veuillez argumenter vos réponses et citer chaque fois que possible les documents sources, ou mentionner explicitement l'absence de données publiées).

Réponse :

Quelques éléments de langage dans le document

Page 7

son cycle d'auto-infection (interne à l'hôte) pérennise à vie le parasitisme. Je parlerais de décennies plutôt que « à vie ».

Chez l'homme seule la forme adulte femelle « femelle parthénogénique » du vers est observable dans l'intestin.

Personne « n'observe » ces vers dans l'intestin qui contient par ailleurs des œufs et des larves. Seules ces dernières sont observées dans les selles.

Cycle long externe sexué

Les 8 premières lignes décrivent le cycle interne parthénogénétique

Page 8 : orthographe vers la forme de larve strongyloïdes infectantes

Page 10 et plus rarement le VIH -

A1

L'anguillulose a été initialement intégrée au groupe des pathologies opportunistes définissant le stade de SIDA. Cette classification a été revue ultérieurement en écartant l'anguillulose maligne de ce groupe. Il ne me paraît donc pas très judicieux de citer le VIH parmi les causes favorisant ces formes. Peut être transformées rarement par exceptionnellement

Orthographe ► Forme grave ou malignes

Dans les formes graves si l'on veut être très précis il faut distinguer les hyperinfestations qui correspondent à un « emballement » du cycle avec pullulation du parasite au niveau digestif, accentuation des symptômes sur le trajet normal du cycle (signes cutanés, pulmonaire, digestif) des anguilluloses malignes ou disséminées au cours desquelles les larves peuvent être détectées dans des sites aberrants. Les premières sont d'avantage rencontrées au cours de l'infection par le HTLV1 et sont souvent rebelles au traitement sans engager le pronostic vital. Les secondes surviennent d'avantage au cours des traitements corticoïdes et sont associées à une forte mortalité.

Page 11

Il faut noter que l'éosinophilie est classiquement normale dans un contexte de corticothérapie et/ou d'infection par HTLV-1

Je mettrais « peut être normale »

et dans un contexte infection fongique (aspergillose). Elle est présente également notamment dans un contexte d'allergie, d'infection VIH,

Seules les formes immuno-allergiques des aspergilloses peuvent s'accompagner d'hyperéosinophilie, donc pas indispensable à citer à mon point de vue. En revanche, peut être citer les maladies auto-immunes ou maladies dites de système. A ma connaissance l'infection par le VIH n'est pas une cause classique d'hyperéosinophilie.



Le diagnostic de certitude repose sur l'observation des larves de S. stercoralis dans les selles fraîchement émises

Le caractère « fraîchement émises » n'est pas indispensable au diagnostic. Il facilite simplement la mise en évidence car alors les larves sont mobiles. L'observation de larves immobiles sur des selles ayant été conservées 48 heures à 4°C affirme également le diagnostic

Cette observation nécessite un examen parasitologique des selles pour lequel est classiquement utilisée une technique d'extraction des larves attirées par l'eau et la chaleur, la méthode dite de Baermann.

Cette phrase n'est pas claire pour moi. L'examen parasitologique des selles ne s'accompagne pas « classiquement » d'une méthode de Baerman. Il faut que ce complément ait été prescrit ou qu'il soit rajouté à l'examen parasitologique des selles « standard » par un biologiste

La technique consiste à prélever un échantillon de selles fraîches et de le placer sur un gaz qui tapisse une passoire métallique

Remplacer un gaz par une compresse

Cependant la recherche répétée sur plusieurs jours de suite sur des selles émises fraîchement est considérée comme l'examen de référence.

De mon point de vue le terme « examen de référence » ne veut pas dire grand-chose et devrait être évité. Il témoigne juste du caractère historique de l'examen. La mise en évidence de larves dans les selles est un examen dont la spécificité est absolue (100%) mais dont la sensibilité est très faible (pas de données chiffrées à ma connaissance).

Dans ce chapitre peut être mettre un paragraphe sur la culture de selles (pour laquelle je ne suis pas personnellement favorable, consommatrice de temps, gain de sensibilité non prouvée, risque de contamination du personnel technique) et sur les approches de PCR, notamment pronées par le groupe de Jaco Verweij.

Page 12

Les performances diagnostiques de ces tests (dans le diagnostic de la strongyloïdose) ont été synthétisées dans une revue systématique de 2014 (28) et suite du paragraphe.

Le travail cité ici n'est pas une revue systématique de la littérature mais une étude rétrospective de 399 sera répartis en 3 groupes et testés comparativement avec 5 tests sérologiques, dont les 2 kits commercialisés en France. L'analyse comprend à la fois une référence « primaire » (mise en évidence de larves dans les selles) ET une référence composite (larves dans les selles + sérologie) et le tableau 2 donne des valeurs de sensibilité/spécificité sur la référence primaire. Selon les auteurs

"This composite (potentially operational) reference standard allowed a more realistic classification of cases and controls, even though it carries a minor risk of misclassifying samples as false positives."

Il ne s'agit donc pas d'une limite mais d'une analyse plus réaliste du fait d'un test "de référence" inopérant en termes de sensibilité

Par ailleurs, le calcul du gain de diagnostic peut être fait sur certaines séries en comptabilisant ne serait-ce que les cas avec exposition + sérologie positive en l'absence des principales causes de fausses positivités que constituent les filarioses dont le diagnostic peut être testés par sérologie spécifique et recherche de larves dans le sang



Deux références non citées sur le sujet

1. Buonfrate D, Sequi M, Mejia R, Cimino RO, Krolewiecki AJ, Albonico M, et al. Accuracy of five serologic tests for the follow up of *Strongyloides stercoralis* infection. Fujiwara RT, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Feb;9(2):e0003491.

1. Chiodini PL, Requena-Méndez A, Bisoffi Z, Buonfrate D, Gotuzzo E, Muñoz J. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(1):e2002.

Ces tests recherchant des IgG, ils ne permettent pas de distinguer les formes actives de la maladie où l'infestation est active des cas anciens résolus pour lesquels les IgG peuvent persister dans l'organisme (8). La durée et la cinétique de diminution du titre d'anticorps après traitement et guérison ne fait pas consensus (4).

dans ce paragraphe, la référence 8 (un bref chapitre sur l'anguillulose à destination de médecins non spécialistes) il n'est pas fait état d'IgG. La distinction entre forme « active » et « historique » (ancienne ?) n'est pas très claire. Deux situations s'opposent : 1) un patient suspect d'anguillulose jamais traité ou traité il y a plusieurs années sans nouveau séjour en zone d'endémie : la présence d'anticorps conforte le diagnostic, un traitement doit être instauré (après élimination d'une loase en cas de séjour dans la zone d'endémie limité à l'Afrique centrale) 2) un patient connu pour anguillulose traitée. Dans ce cas, la cinétique de disparitions de anticorps n'a pas encore été précisée et en l'absence de symptômes cliniques ou d'hyperéosinophilie, la positivité de la sérologie correspond peut être à une « cicatrice » sérologique.

La sérologie est actuellement utilisée dans deux situations :

Précision pour les indications

- A titre systématique chez des patients ayant séjourné en zone d'endémie (quelle que soit la date) et devant recevoir une immunodépression iatrogène ou porteurs du HTLV-I
- Devant des symptômes cliniques (digestifs, cutanées) ou biologiques (hyperéosinophilie) chez des patients ayant séjourné en zone d'endémie (quelle que soit la date)

Page 12-13

Cette molécule est utilisée également en prophylaxie primaire chez les sujets ayant séjourné en zone d'endémie qui doivent bénéficier d'une thérapeutique immunosuppressive (3).

Il ne s'agit pas à proprement parler d'une prophylaxie mais plutôt d'un traitement d'une infection occulte

Page 13

Les patients possiblement co-infectés bénéficient classiquement d'une recherche de Loa loa avant l'administration d'ivermectine, à laquelle l'administration d'albendazole est souvent préférée dans ces cas (4, 32).

Orthographe Loa loa

Page 18

Ces recommandations traitent de deux populations différentes : - les personnes migrantes ou réfugiées (35-37, 41) ;

La référence 41 n'est pas une recommandation mais une revue sur le sujet

Page 26

La recherche documentaire n'est pas présente dans le document qui m'a été envoyé.



Sur l'intitulé des actes

Recherche sur selles récemment émises, des larves d'anguillules par la technique d'extraction de Baermann (à l'initiative du directeur de laboratoire, selon les antécédents géographiques du patient).

J'avoue ne pas très bien comprendre la parenthèse concernant l'initiative du directeur de laboratoire. De mon point de vue, cet acte peut être demandé par un clinicien ou ajouté à un examen parasitologique des selles classiques par un biologiste au vue des éléments cliniques, biologiques et épidémiologiques associés à la demande.

Recherche d'anticorps anti-Strongyloïdes stercoralis par EIA (technique immunoenzymatique «ELISA») avant corticothérapie ou après éruption urticarienne au cours de la corticothérapie chez les sujets ayant séjourné en zone d'endémie.

Comme je l'ai indiqué plus haut de mon point de vue la sérologie est un outil diagnostique globalement plus performant que la recherche directe des larves, examen qui garde néanmoins pour lui sa parfaite spécificité. Il n'y a donc à mon sens aucune raison de limiter ses indications comme ceci est proposé dans l'intitulé. Toute recherche d'anguillulose quel que soit le contexte devrait donc bénéficier d'un test sérologique qui pourrait le cas échéant être complété par une recherche directe afin de confirmer le diagnostic. Plus généralement, un acte ne devrait pas selon moi s'accompagner de restriction d'indication. Dans le cas présent, comment sera considérée la prescription d'une sérologie anguillulose chez une patient ayant vécu en zone d'endémie, asymptomatique mais présentant une hyperéosinophilie ???

Actuellement seules les techniques immunoenzymatiques de type ELISA sont commercialisées mais on ne peut écarter la mise sur le marché d'autres techniques (hémagglutination, agglutination de billes de latex). Cette précision me semble donc restrictive et sans intérêt.



B – Précisions des indications et populations cibles

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

Sérologie

Dans quelles situations cliniques et populations cibles la sérologie (recherche d'Ac anti-*Strongyloides stercoralis*) est-elle indiquée ?

Se limite-t-elle aux trois situations présentées dans le tableau :

- 1) les personnes migrantes (venant de zones d'endémie) ;
- 2) les patients présentant des signes cliniques compatibles à une strongyloïdose ;
- 3) les patients originaires ou ayant vécu en zone d'endémie avant la mise sous traitement immunosuppresseur ou au cours du traitement devant des signes cliniques évoquant une strongyloïdose (notamment corticothérapie à dose élevée au long cours) ?

Les voyageurs de retour de zone d'endémie sont-ils une population cible ?

Réponse :

B1 *L'intitulé de l'acte proposé ne correspond pas aux 3 items ci-dessus. Pourquoi ?*

Comme indiqué plus haut, pour moi la sérologie est indiquée dans 2 situations
- A titre systématique chez des patients ayant séjourné en zone d'endémie (quelle que soit la date) et devant recevoir ou recevant une immunodépression iatrogène (chimiothérapie, corticothérapie, immunomodulateurs, anti-TNF ...). On peut rapprocher de ce cadre un dépistage systématique chez un patient séropositif HTLV-I
- Devant des symptômes cliniques (digestifs, cutanées) ou biologiques (hyperéosinophilie) chez des patients ayant séjourné en zone d'endémie (quelle que soit la date)

Les voyageurs ne constituent pas une population cible dès lors qu'ils sont asymptomatiques, sans hyperéosinophilie, que les conditions de voyage, la date de retour ne sont pas en faveur du diagnostic. A l'inverse un humanitaire ayant séjourné dans des conditions « difficiles » (sans latrines à proximité) avec marche pied nus dans la boue devrait bénéficier du test à son retour.



Examen des selles

Dans quelles situations cliniques et populations cibles l'examen des selles pour la recherche de larves de *Strongyloides stercoralis* est-elle indiquée ?

Se limite-t-elle aux trois situations présentées dans le tableau :

- 1) les personnes migrantes (venant de zones d'endémie) ;
- 2) les patients présentant des signes cliniques compatibles à une strongyloïdose ;
- 3) les patients originaires ou ayant vécu en zone d'endémie avant la mise sous traitement immunosuppresseur ou au cours du traitement devant des signes cliniques évoquant une strongyloïdose (notamment corticothérapie à dose élevée au long cours) ?

Les voyageurs de retour de zone d'endémie sont-ils une population cible ?

Réponse :

B2 *La recherche d'anguillules se fait dans l'ordre chronologique de la technique grâce l'examen parasitologique des selles standard. Celui-ci peut être complété par une méthode de concentration des larves (méthode de Baerman).*

1. *Il est par conséquent recommandé d'ajouter cette recherche spécifique en cas de symptomatologie digestive ou cutanée, en cas d'hyperéosinophilie (motif fréquent de la demande d'ex. parasitologique des selles « standard »)*
2. *De faire la demande spécifiquement pour confirmer un diagnostic suspecté par la sérologie anguillule*
3. *On peut ajouter la recherche de larves post-traitement. Recommandé à distance (1 mois). La pertinence de cette approche peut être discutée : très bonne efficacité de l'ivermectine chez l'immunocompétent et pas de risque de forme grave. Délai non compatible avec la prise en charge d'un patient devant recevoir une immunodépression iatrogène.*

En l'absence de symptôme ou d'hyperéosinophilie, la recherche d'anguillulose n'a pas lieu d'être prescrite chez les voyageurs.

Quelle est la technique à utiliser pour la recherche des larves de *Strongyloides stercoralis* dans les selles ? (Examen direct, méthode de concentration de Baermann...).

Dans quelles mesures et conditions, est-il nécessaire de répliquer cet examen (nombre et délais entre les répliquations) ?

Réponse :

B3 *La méthode de Baerman sensibilise la recherche de larves d'anguillule. Elle doit être pratiquée en l'absence de diarrhée liquide qui empêche la réalisation de la méthode. Même avec cette méthode la sensibilité reste faible. Il est souvent conseillé pour les autres parasitoses digestives de répéter 3 fois l'examen parasitologique des selles standard sur une dizaine de jours. Ces 3 examens peuvent être complétés par une recherche spécifique d'anguillules (2-3 jours entre chaque échantillon). A ma connaissance le gain de sensibilité grâce à cette répétition n'a pas été clairement démontré.*



Position respective des examens des selles et de la sérologie

Quelle est la position de votre organisme sur l'articulation entre l'examen des selles et la sérologie dans la démarche diagnostique ? Sont-ils concomitants ? La sérologie est-elle en première ligne ? L'examen des selles est-il seulement à réaliser après une sérologie positive ? ...

- B4** Réponse :
*Selon l'indication de la recherche, la position respective de ces 2 examens varie.
Assez schématiquement
Sérologie seule en l'absence de symptômes
Examen parasitologique pour confirmation diagnostique
Examen parasitologique + Sérologie en cas de symptômes cliniques ou biologiques*

B5 La place de l'examen des selles par rapport à la sérologie est-elle la même selon les populations cibles (bilan avant immunodépressions, personnes migrantes originaires de zone d'endémie, voyageurs de retour de zone d'endémie...) ?

Réponse :
Cf réponse ci-dessus

Conséquence d'un résultat positif

Quelles sont les conséquences d'un résultat positif à l'un et/ou l'autre des examens (sérologie et/ou examen des selles) sur la prise en charge des patients ? A la suite de quel(s) résultat(s) la décision de traiter avec l'ivermectine est-elle prise ?

- B6** Réponse :
*Sérologie positive seule/pré-immunodépression. Traitement ivermectine après sérologie filaire et recherche de microfilaire si séjour en zone de Loase
Sérologie positive seule/bilan symptômes cliniques et/ou biologiques : recherche autres helminthiases en premier lieu filariose, toxocarose par examen parasitologiques et sérologies
Examen parasitologie des selles positif. traitement ivermectine.*

B7 Existe-t-il des situations cliniques où la décision de traiter est prise sans engager une démarche diagnostique (sans réalisation de la sérologie ni de l'examen des selles) ? Quelle(s) est (sont)-elle(s) ?

Réponse :
Certains cliniciens traitent systématiquement avant immunodépression. A titre personnel je suggère néanmoins une recherche systématique par sérologie (avant immunodépression) car même l'ivermectine n'est pas efficace à 100%. Une sérologie positive devrait inciter à approfondir le bilan avec recherche d'anguillule dans les selles.



REMARQUES LIBRES

La littérature analysée évoque fréquemment la co-infection par *Loa loa* avec le risque de survenue d'une encéphalite au cours d'un traitement par ivermectine.

Pour les patients pris en charge en France (métropole et Outre-mer), des cas de cette co-infection ont-ils été documentés ? Ce risque est-il pris en compte par le clinicien ? Quel est l'impact du risque de co-infection sur la démarche diagnostique ?

R1

Réponse :

Nous avons récemment rapporté une série de 21 cas de loaose. Aucun de ces patients ne présentait d'anguillulose associée.

Je n'ai pas connaissance de cas documenté mais l'éventualité seule invite à la prudence et au dépistage systématique d'une loaose associée. Rappelons néanmoins que les effets secondaires surviennent en cas de forte microfilarémie (>8000/ml) et que dans ce cas il peut exister des signes cliniques propres à la loaose.

Je ne sais pas si tous les cliniciens sont au courant de ce risque et en prennent compte dans le démarche thérapeutique.

Avez-vous des informations complémentaires à apporter ?

R2

Réponse :

Mes commentaires sont dans la première réponse du questionnaire.

Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

R3

Réponse :

Idem

La HAS vous remercie pour le temps que vous avez consacré à relire son document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

Références

1. Haute Autorité de Santé. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de l'anguillulose (strongyloïdose). Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/fdr_anguillulose_vd.pdf
2. Association française des enseignants de parasitologie et mycologie. Anguillulose. Dans: Association française des enseignants de parasitologie et mycologie, ed. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2016. p. 138-43.
3. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Rapp C, Pulcini C, Tattevin P. E. Pilly. Maladies infectieuses et tropicales. 25^e ed. Paris: Alinéa Plus; 2016.
4. Greaves D, Coggle S, Pollard C, Aliyu SH, Moore EM. *Strongyloides stercoralis* infection. BMJ 2013;347:f4610.
5. Nicolas X, Chevalier B, Klotz F. Anguillule et anguillulose. Encycl Méd Chir Maladies infectieuses 2004;8-514-A-60.
6. Pays JF. Co-infections HTLV-1-*Strongyloides stercoralis*. Bull Soc Pathol Exot 2011;104(3):188-99.
7. Fardet L, Généreau T, Poirot JL, Guidet B, Kettaneh A, Cabane J. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients: case series and literature review. J Infect 2007;54(1):18-27.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites - Strongyloides. Resources for health professionals [En ligne]. Atlanta: CDC; 2016.
https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html
9. Geri G, Rabbat A, Mayaux J, Zafrani L, Chalumeau-Lemoine L, Guidet B, et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome: a case series and a review of the literature. Infection 2015;43(6):691-8.
10. Develoux M. Les formes graves de strongyloïdose. J Anti-Infectieux 2014;16(4):207-12.
11. Duvignaud A, Pistone T, Malvy D. Strongyloidiasis in a young French woman raises concern about possible ongoing autochthonous transmission in Spain. Int J Infect Dis 2016;42:43-4.
12. Develoux M, Le Loup G, Belkadi G, Magne D, Pialoux G. Strongyloidiasis in immigrants: epidemiological, clinical and diagnosis aspects in a Parisian hospital [abstract]. Trop Med Int Health 2013;18(Suppl 1):44.
13. Petrucci M, Veïsse A, Godineau N, Delmont J. Schistosomiasis among immigrants coming from subsaharan African countries: prevalence and morbidity from health screening between 2006 and 2009 in Comité Médical pour les Exilés-COMEDE (Paris) [abstract]. Trop Med Int Health 2013;18(Suppl 1):44.
14. Basset D, Guyonnet JP, Bastien P, Montis MA, Baggieri G, Callamand P, et al. Un foyer d'anguillulose autochtone dans une communauté gitane de l'Hérault : à propos de huit cas. Méd Mal Infect 1995;25(3 pt 2):504-7.
15. Duboeuf F, Girard P, Cottier M, Bourrin E, Fournel P. Anguillulose pulmonaire chez un ancien mineur : une pathologie opportuniste à ne pas méconnaître. Méd Mal Infect 1997;27(11):926-7.
16. Magnaval JF, Mansuy JM, Villeneuve L, Cassaing S. A retrospective study of autochthonous strongyloidiasis in Région Midi-Pyrénées (Southwestern France). Eur J Epidemiol 2000;16(2):179-82.
17. Glize B, Malvy D. Autochthonous strongyloidiasis, Bordeaux area, South-Western France. Travel Med Infect Dis 2014;12(1):106-8.
18. Edouard A, Edouard S, Desbois N, Plumelle Y, Rat C, Calès-Quist D, et al. Evolution de la prévalence des parasitoses digestives au CHU de Fort-de-France (Martinique). Presse Méd 2004;33(11):707-9.
19. Nicolas M, Perez JM, Carme B. Diagnostic des parasitoses intestinales au CHU de la Guadeloupe : évolution de 1991 à 2003. Bull Soc Pathol Exot 2006;99(4):254-7.
20. Carme B. Les parasitoses humaines en Guyane française. Presse Méd 2001;30(32):1601-8.
21. Mechergui K, Caujolle M, Drouet D, Jabot J, Bouchet B, Vandroux D, et al. Découverte fortuite d'une anguillulose maligne mortelle [abstract]. Dix-huitième réunion du Comité local de la SPE à La Réunion, 15 mars 2011. Bull Soc Pathol Exot 2011;104(3):234.
22. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Muñoz J, Gobbi F, van den Ende J, et al. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. BMC Infect Dis 2013;13:78.
23. Blasco V, Alonso A, Souab KH, Albanese J. Anguillulose disséminée mortelle après traitement par dermocorticoïdes [lettre]. Presse Méd 2014;43(11):1285-7.
24. Montini F, Grenouillet F, Capellier G, Piton G. Strongyloidiasis: an unusual cause of septic shock with pneumonia and enteropathy in western countries. BMJ Case Rep 2015;2015.
25. Buonfrate D, Formenti F, Perandin F, Bisoffi Z. Novel approaches to the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. Clin Microbiol Infect 2015;21(6):543-52.
26. Bon B, Houze S, Talabani H, Magne D, Belkadi G, Develoux M, et al. Evaluation of a rapid enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of strongyloidiasis. J Clin Microbiol 2010;48(5):1716-9.
27. Van Doorn HR, Koelewijn R, Hofwegen H, Gilis H, Wetsteyn JCFM, Wismans PJ, et al. Use of enzyme-linked immunosorbent assay and dipstick assay for detection of *Strongyloides stercoralis* infection in humans. J Clin Microbiol 2007;45(2):438-42.

28. Bisoffi Z, Buonfrate D, Sequi M, Mejia R, Cimino RO, Krolewiecki AJ, *et al.* Diagnostic accuracy of five serologic tests for *Strongyloides stercoralis* infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(1):e2640.
29. Requena-Méndez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfrate D, Gotuzzo E, Muñoz J. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(1):e2002.
30. Haute Autorité de Santé. STROMECTOL 3 mg, comprimé. B/4 (CIP : 34009 352 388 5 6). B/1 (CIP : 34009 357 506 6 2). Avis de la Commission de la transparence du 11 janvier 2017. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15786_STROMECTOL_PIS_RI_Avis2_CT15786.pdf
31. Develoux M. Ivermectine. *Ann Dermatol Vénéréol* 2004;131(6-7 Pt 1):561-70.
32. Haute Autorité de Santé. ZENTEL 400 mg, comprimé. Boîte de 1 (CIP : 368 482-6). ZENTEL 0,4 g/10 ml, solution buvable. Flacon (CIP : 329 704-1). Avis de la Commission de la transparence du 29 février 2012. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/zentel_29022012_avis_ct11459.pdf
33. Brodine SK, Thomas A, Huang R, Harbertson J, Mehta S, Leake J, *et al.* Community based parasitic screening and treatment of Sudanese refugees: application and assessment of Centers for Disease Control guidelines. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80(3):425-30.
34. Keith PJ, Wetter DA, Wilson JW, Lehman JS. Evidence-based guidelines for laboratory screening for infectious diseases before initiation of systemic immunosuppressive agents in patients with autoimmune bullous dermatoses. *Br J Dermatol* 2014;171(6):1307-17.
35. European Crohn's and Colitis Organisation, Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, *et al.* Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8(6):443-68.
36. Australasian Society for Infectious Diseases, Refugee Health Network of Australia. Recommendations for comprehensive post-arrival health assessment for people from refugee-like backgrounds. 2nd ed. Surry Hills: ASID; 2016. <http://www.asid.net.au/documents/item/1225>
37. Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages, Boggild AK, Libman M, Greenaway C, McCarthy AE. Déclaration sur la strongyloïdose disséminée : lignes directrices en matière de prévention, d'évaluation et de prise en charge du CCMTMV. *RMTC* 2016;42(1):14-22.
38. Pottie K, Greenaway C, Feightner J, Welch V, Swinkels H, Rashid M, *et al.* Evidence-based clinical guidelines for immigrants and refugees. *CMAJ* 2011;183(12):E824-925.
39. British Transplantation Society. Kidney and pancreas transplantation in patients with HIV. 2nd ed. Macclesfield: BTS; 2015. http://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/05_BTS_Kidney_HIV.pdf
40. British Transplantation Society, The Renal Association. Living donor kidney transplantation. 3rd ed. Macclesfield: BTS; 2011. http://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/19_BTS_RA_Living_Donor_Kidney.pdf
41. British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). Updated august 2013. London: BCSH; 2013. <http://www.b-s-h.org.uk/media/2895/t-nhl-guideline-3-8-13-updated-with-changes-accepted-v1-rg.pdf>

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Avril 2017
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Évaluation des techniques et des indications des tests de biologie médicale utilisés dans le diagnostic de la strongyloïdose (anguillulose)
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.3.1
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 : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Lina BISCOSI et Suzie DALOUR, assistantes, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : le CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie ; le CNP de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière ; le Conseil national professionnel de rhumatologie ; le Service de santé des armées ; la Société de pathologie exotique, le Service de parasitologie-mycologie de l'hôpital Saint-Antoine à Paris. Cf. Chapitre 2.3.1
Recherche documentaire	De janvier 2007 à janvier 2017 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 1) Réalisée par Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, 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 Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : avril 2017
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Avis HAS (avril 2017) disponible sur www.has-sante.fr

~



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