

BIO MED

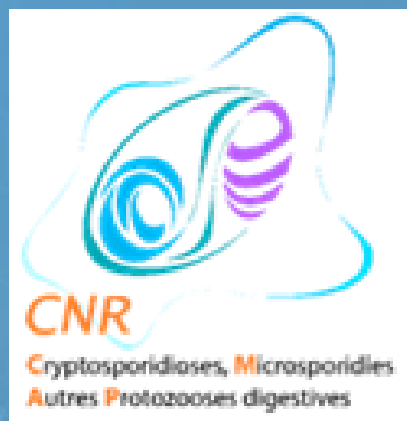


LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

MERCREDI 14
& JEUDI 15 MAI
2025

Nouvelles recos HAS infections gastro-intestinales : que faut-il en penser ?

Damien Costa – Responsable du centre coordonnateur du CNR Cryptosporidioses, Microsporidies et Autres Protozooses digestives

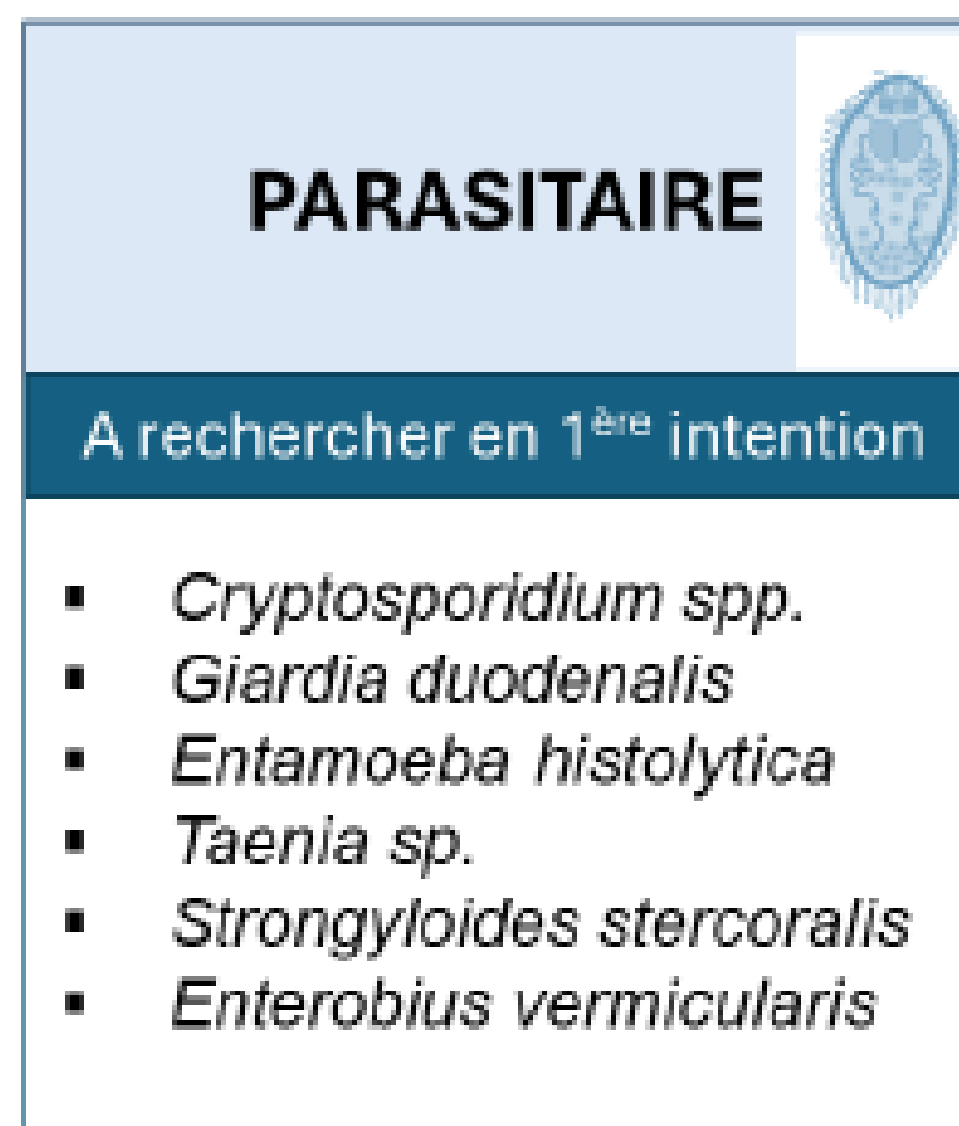


- Intérêt des techniques d'amplifications des acides nucléiques (TAAN) multiplex dans la prise en charge médicale **des infections gastro-intestinales**
- Les infections gastro-intestinales sont des infections du tractus gastro-intestinal caractérisées par la survenue de troubles digestifs dont la principale manifestation est la diarrhée.
- La diarrhée est définie par le passage d'au moins trois selles liquides par jour (ou des selles plus fréquentes que ce qui est habituel pour le sujet atteint).
 - On distingue la diarrhée aiguë évoluant en moins de 14 jours et dont la majorité des cas est d'étiologie infectieuse (virale ou bactérienne ou parasitaire) et les diarrhées persistantes ou chroniques, évoluant au-delà de 14 jours, dues à des causes non infectieuses (majoritaires) ou infectieuses (minoritaires) souvent d'origine parasitaire (après un retour de voyage en zone endémique ou chez des patients immunodéprimés).

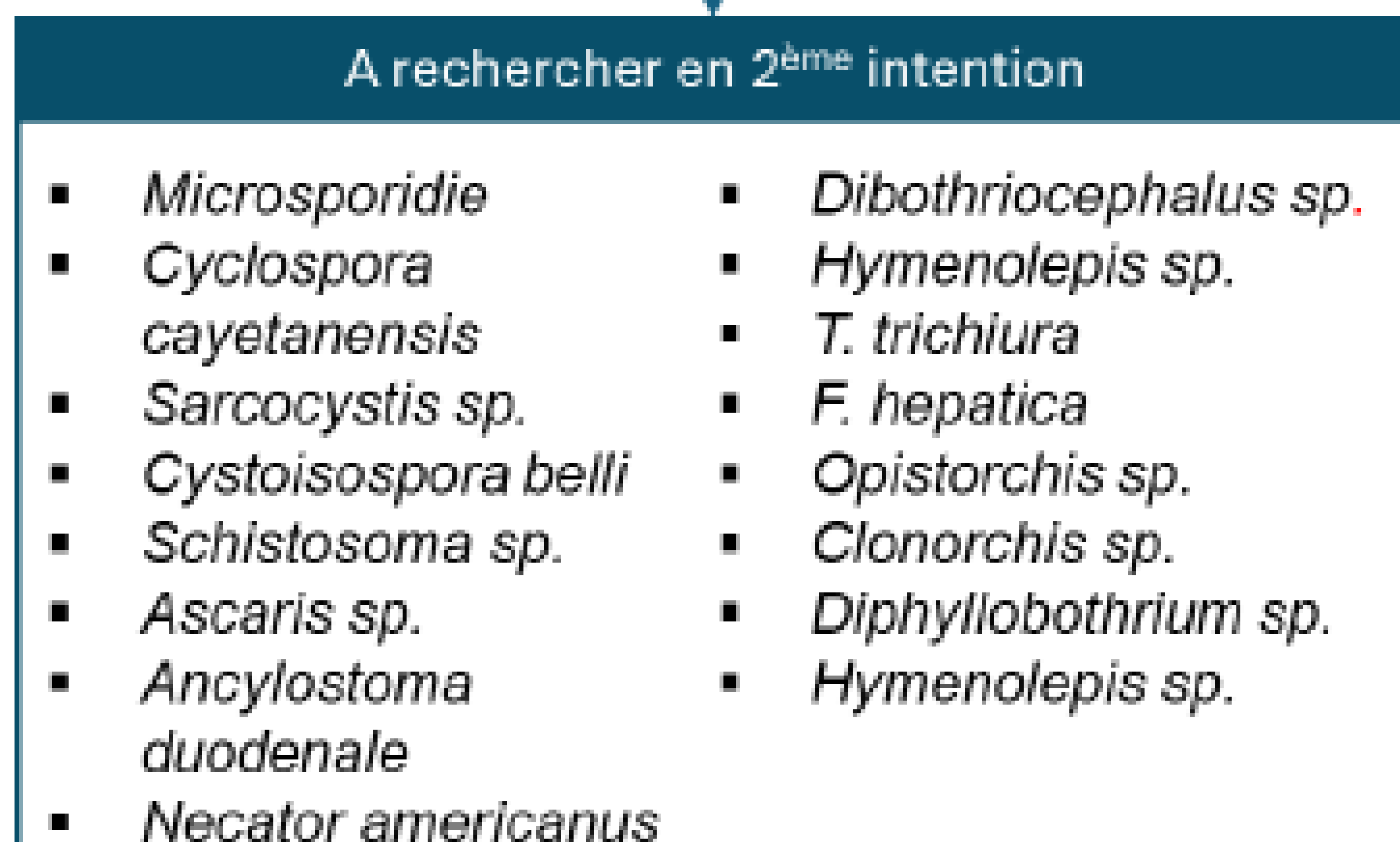
Conclusions de la HAS

- La HAS considère que le recours aux TAAN multiplex permet une meilleure prise en charge des patients eu égard aux performances diagnostiques et à l'impact organisationnel comparativement aux méthodes conventionnelles.
- Les méthodes conventionnelles demeurent nécessaires
- La recherche étiologique d'agents pathogènes à identifier dans les IGI par TAAN multiplex repose sur l'utilisation de trois panels bactérien, parasitaire et viral permettant d'ajuster les examens diagnostiques selon le contexte clinique. Leur composition est détaillée en Figure 1. A noter que le panel parasitaire comporte un panel de première intention qui est à compléter par un panel de seconde intention à utiliser uniquement si le panel de première intention s'avère négatif.

Composition des panels parasitaires selon la HAS



Si négatif

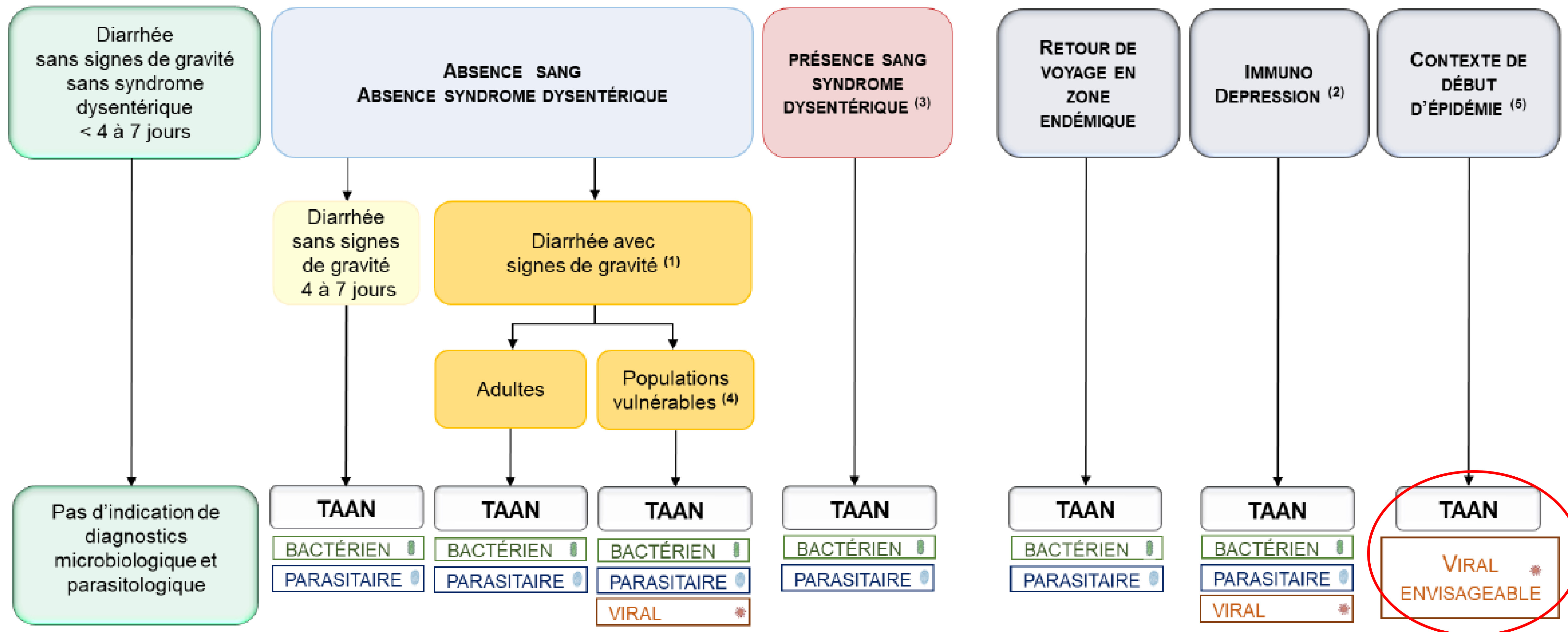


Composition des panels bactérien, parasitaire et viral à rechercher par TAAN multiplex dans les IGI.

SUSPICION DE DIARRHÉE INFECTIEUSE

Personne immunocompétente
Sans voyage en zone endémique

Cas particuliers



Ne pas négliger les « petites lignes »

Figure 2. Algorithme décisionnel de prise en charge par TAAN multiplex en cas de suspicion de diarrhée infectieuse.

(1) Signes de gravité : (i) Nb de selles > 6/j. (ii) Signes de choc hypovolémique (tachycardie et polypnée, teint pâle, gris ou cyanosé, marbrures et allongement du temps de recoloration cutané, extrémités froides, et troubles de conscience qui peuvent débiter par un état d'agitation). (iii) Signes de déshydratation reposant sur l'association de plusieurs signes cliniques. (iv) Fièvre importante, état général altéré, voire signes neurologiques au premier plan. (v) Sepsis / choc septique.

(2) Immunodépression : Cause infectieuse (une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), cause non infectieuse (toxicité du traitement immunosuppresseur ou réaction du greffon contre l'hôte par exemple), maladies auto-immunes, patients ayant subi une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La composition du panel d'agents infectieux pour la recherche a minima des étiologies parasitaires chez le patient immunodéprimé est la suivante : *Cryptosporidium* spp., *microsporidies*, *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora cayetanensis*, *Cystoisospora belli*, *Sarcocystis* sp., *Taenia* sp., *Enterobius vermicularis* et *Strongyloides stercoralis*.

(3) Syndrome dysentérique : Le syndrome dysentérique est caractérisé par : des selles nombreuses, afécales, glaireuses, mucopurulentes, parfois sanglantes, des douleurs abdominales diffuses ou en cadre (coliques), des épreintes, un ténesme anal avec faux besoins, de la fièvre si origine bactérienne.

(4) Populations vulnérables : Nouveau-né, nourrisson, enfant, personnes âgées.

(5) Contexte de début d'épidémie : Pour la prise en charge des personnes âgées pensionnaires des EHPAD ?

- La HAS rappelle également l'importance de bien connaître les limites des TAAN multiplex afin d'utiliser ces dernières de manière optimale :
 - les TAAN multiplex ne peuvent détecter d'autres agents que ceux inclus dans chaque panel ;
 - les TAAN multiplex détectent avec une forte sensibilité les acides nucléiques cibles (ADN ou ARN) et ne permettent donc pas d'évaluer la viabilité ou l'infectiosité du pathogène détecté. En conséquence, elles ne permettent pas de distinguer une infection d'un simple portage ;
 - toutes les TAAN multiplex n'offrent pas de documenter les valeurs de Ct ; aussi, dans la grande majorité des cas, le résultat est uniquement qualitatif ;
 - la détection de multiples pathogènes est en mesure de compliquer le diagnostic, et l'interprétation des résultats obtenus peut s'avérer délicate (co-infections, portage asymptomatique), d'où la nécessité d'un dialogue clinicien-biologiste adapté pour l'interprétation des résultats.

Avis du CNR Cryptosporidioses Microsporidies et Autres Protozooses digestives



Avis du CNR

Les CNP-BM, SFP et CNP-MAP réunis sont en désaccord avec les cibles parasitaires retenues dans le rapport provisoire de la HAS. Ils insistent sur la nécessité d'établir la liste la plus exhaustive possible des cibles parasitaires et de rechercher dès les investigations étiologiques initiales (en supplément des recherches bactériennes et/ou virales) les panels suivants :

Rappel - HAS

PARASITAIRE



A rechercher en 1^{ère} intention

- *Cryptosporidium* spp.
- *Giardia duodenalis*
- *Entamoeba histolytica*
- *Taenia* sp.
- *Strongyloides stercoralis*
- *Enterobius vermicularis*

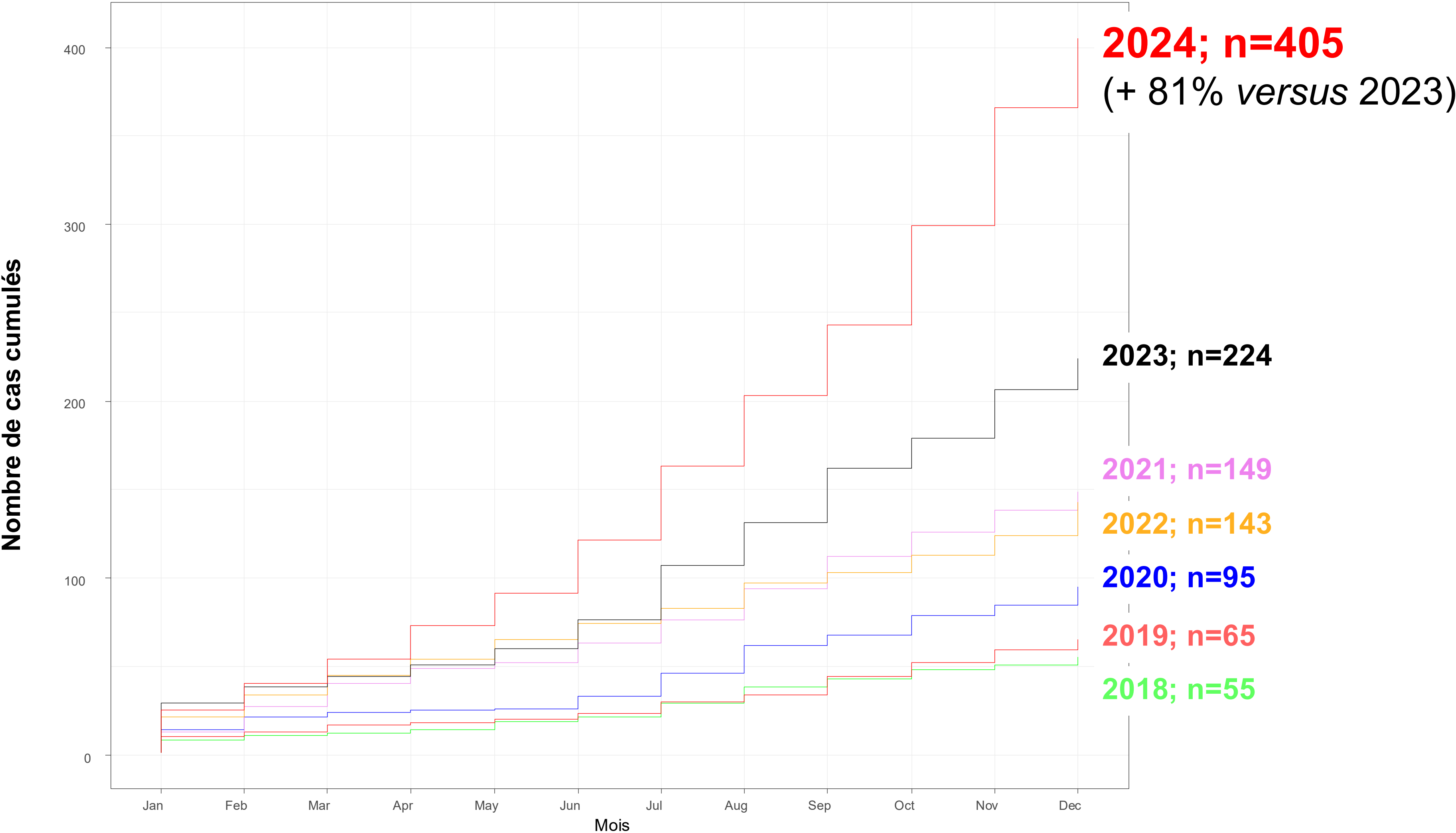
- a) un panel restreint de première intention contenant *a minima* les cibles suivantes : *Cryptosporidium* spp., **microsporidies**, *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica*, *Taenia* sp., *Strongyloides stercoralis* et *Enterobius vermicularis* ;
- b) puis, en cas de négativité de ce panel restreint, la réalisation d'un complément d'investigation parasitaire sur panel étendu de seconde intention comprenant *a minima* les cibles complémentaires suivantes : *Cyclospora cayetanensis*, *Sarcocystis* sp., *Cystoisospora belli*, *Schistosoma* sp., *Ascaris* sp., *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Dibothriocephalus* sp, *Hymenolepis* sp., *T. trichiura*, *F. hepatica*, *Opisthorchis* sp., *Clonorchis* sp.

Pourquoi intégrer les microsporidies en 1^{ère} intention ?

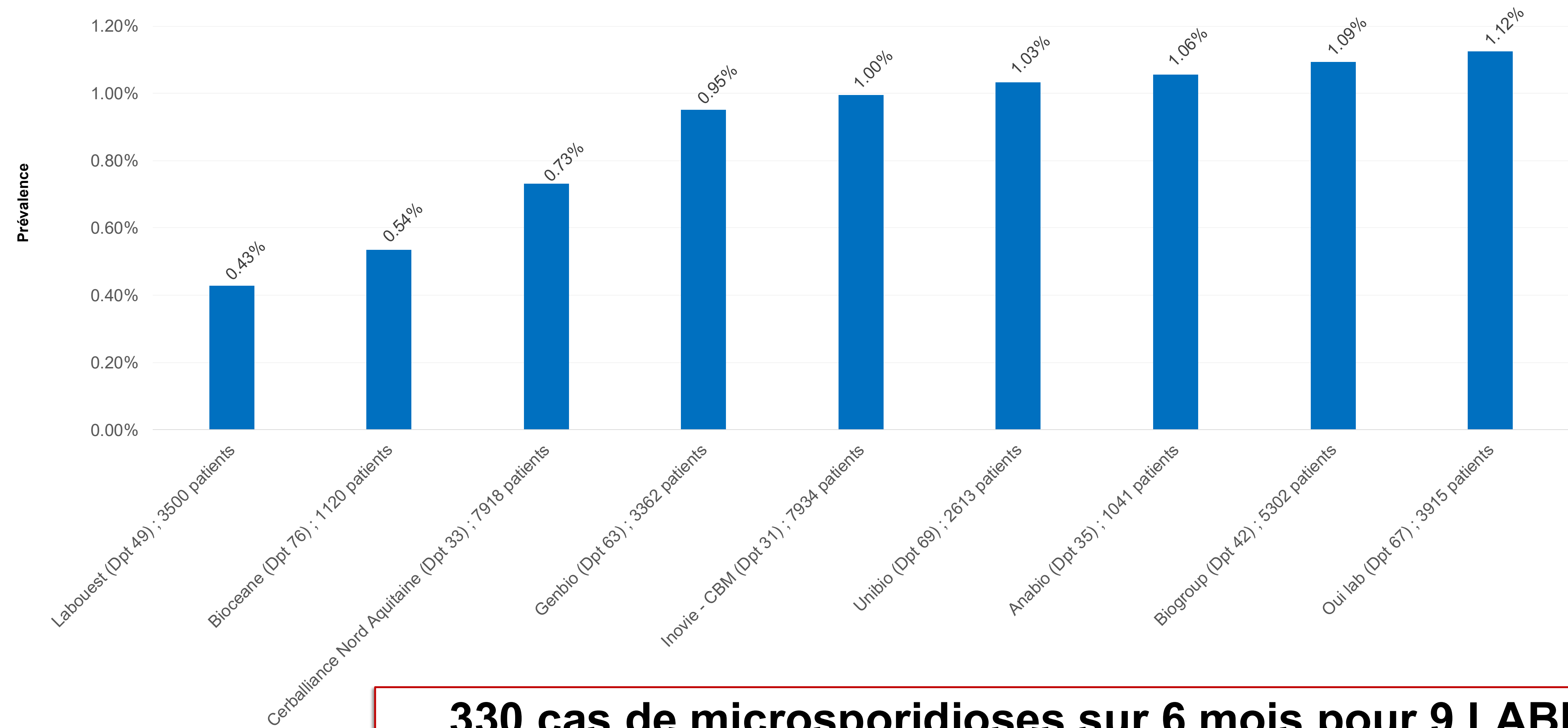
Fréquence des cas

Données du CNR CMAP – centre de Clermont-Ferrand

Evolution du nombre de cas de microsporidiose par année

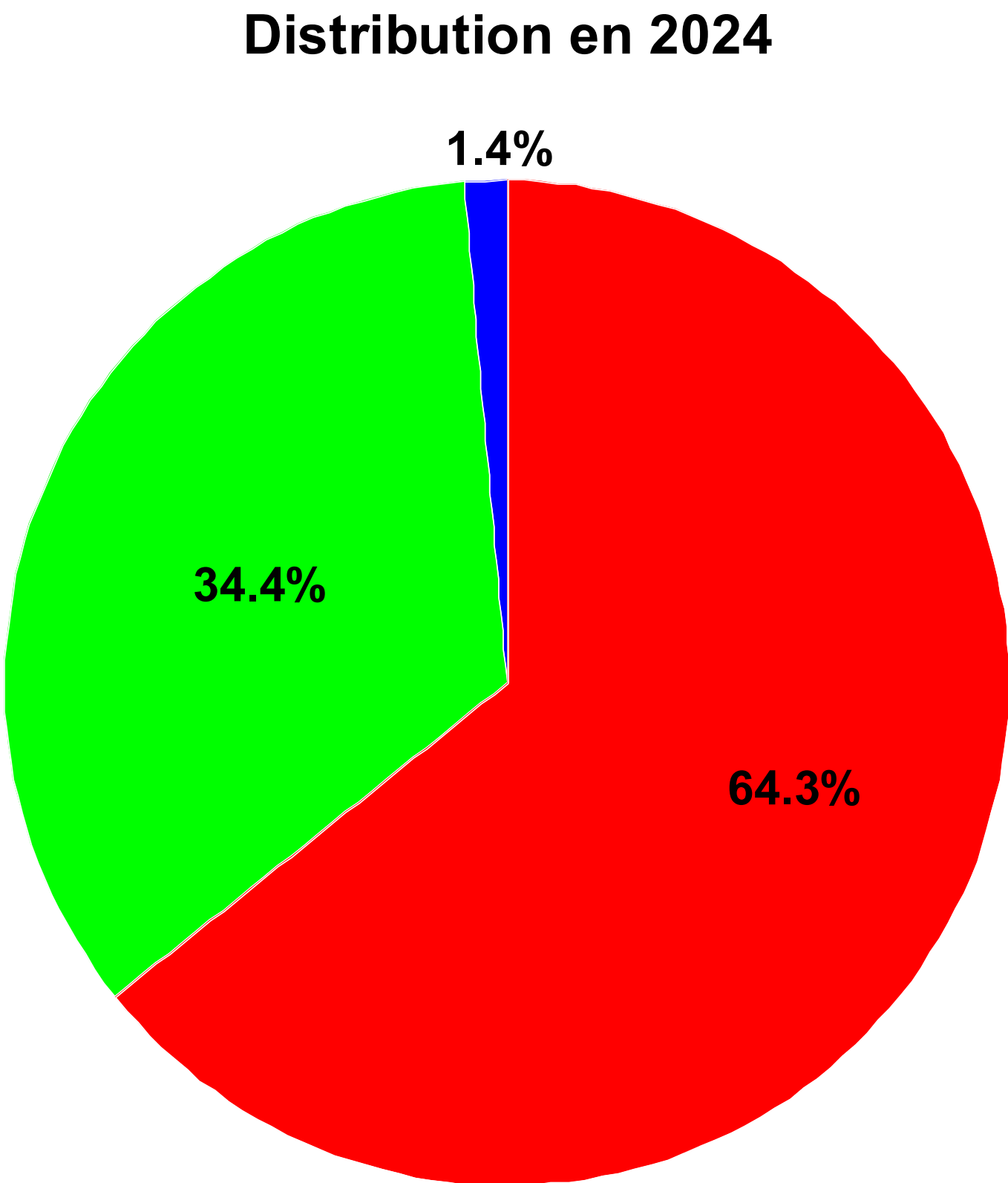
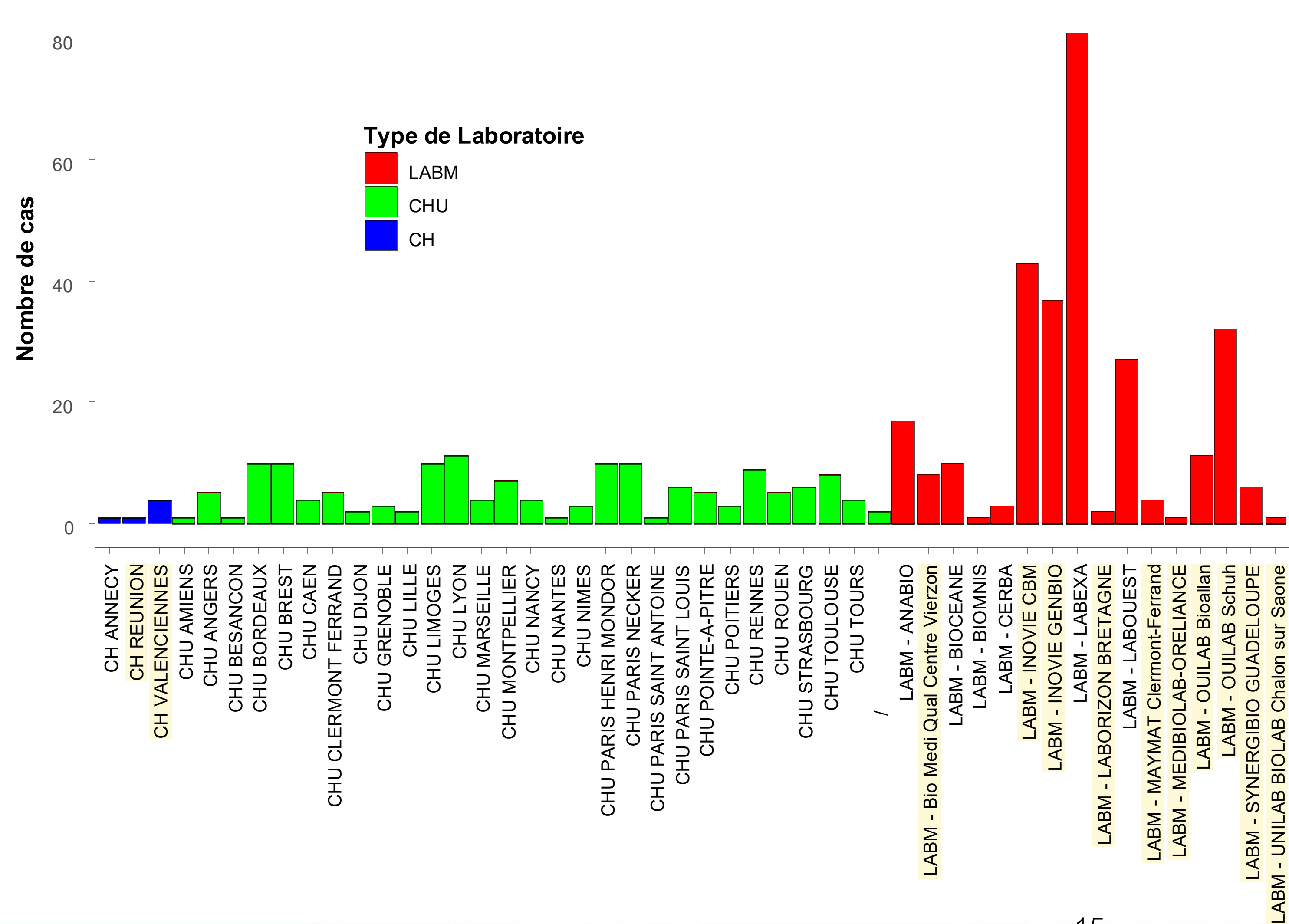


Prévalence des microsporidioses chez les patients bénéficiant d'un EPS en LABM de ville du 01/06/2024 au 30/11/2024

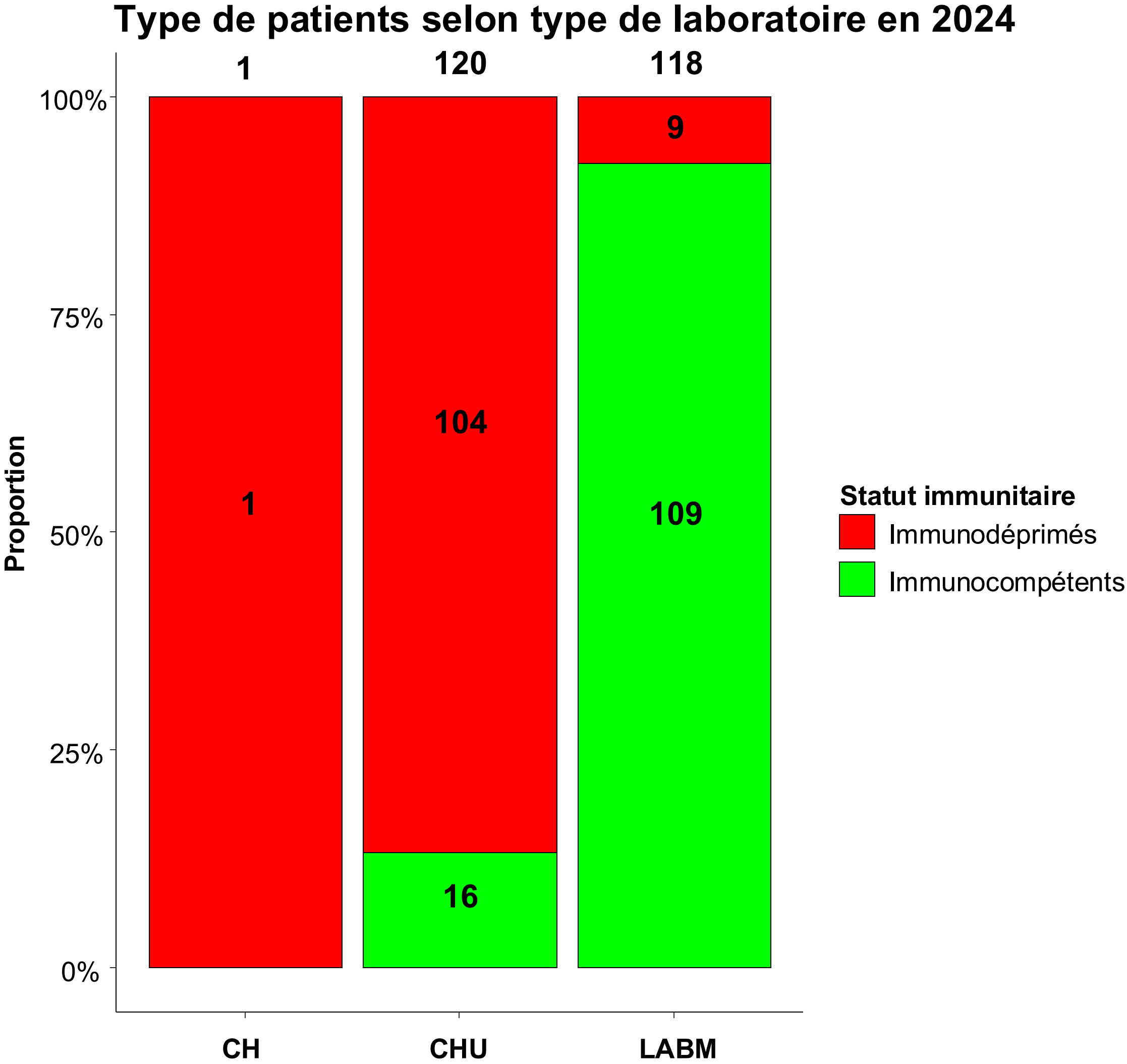
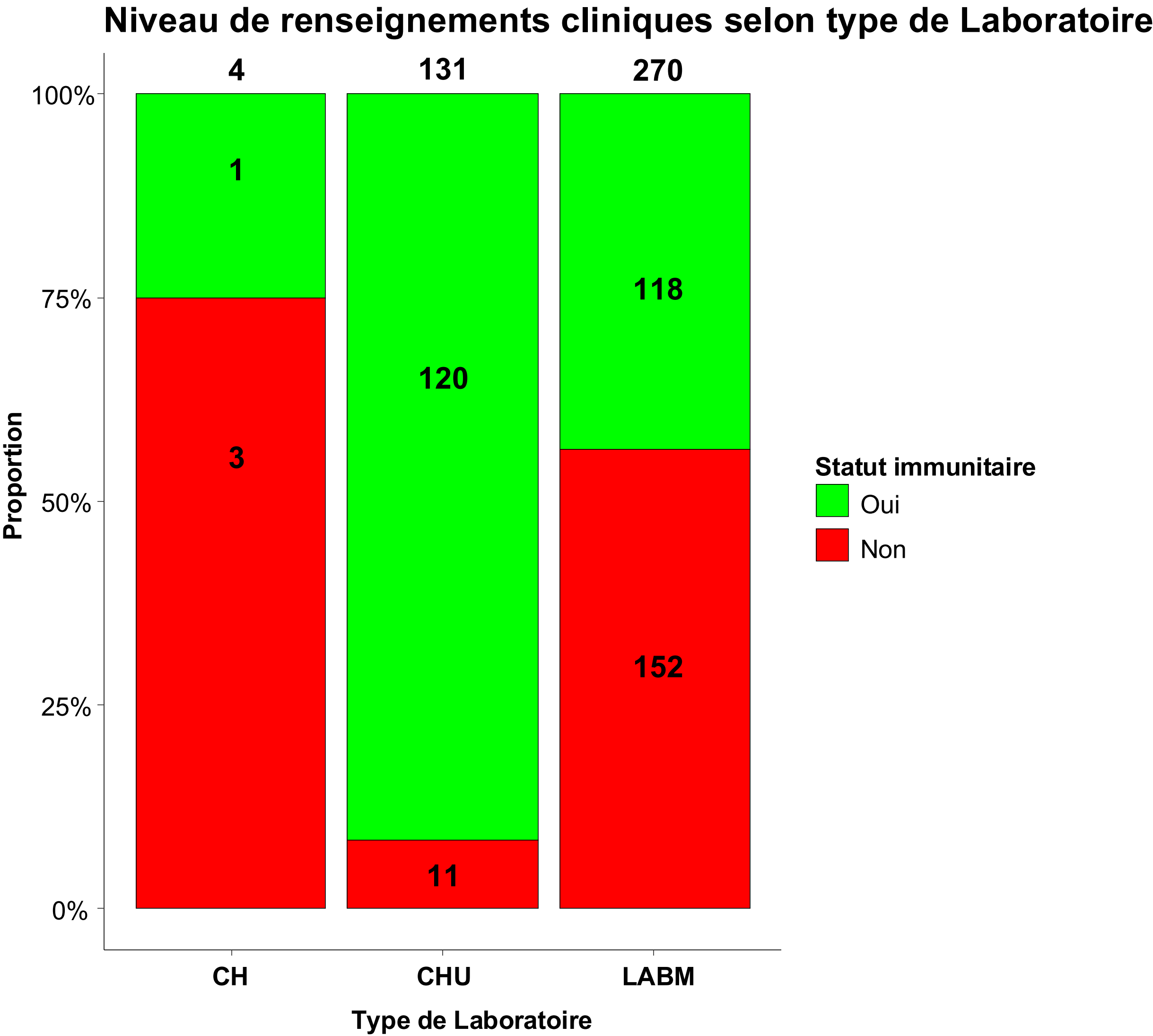


Origine des cas

Nombre de cas par centre en 2024



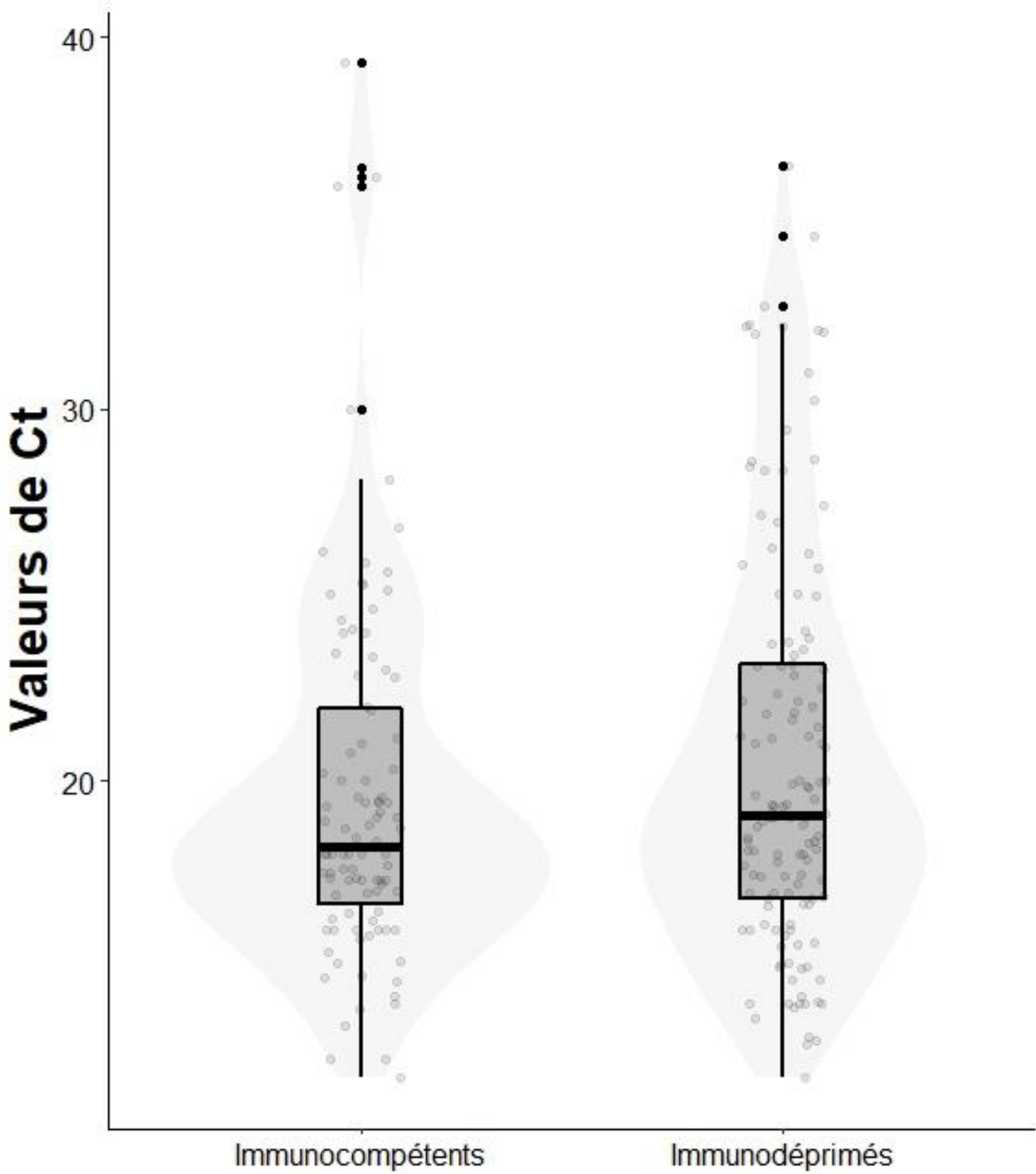
Statut immunitaire des cas selon les types de laboratoire



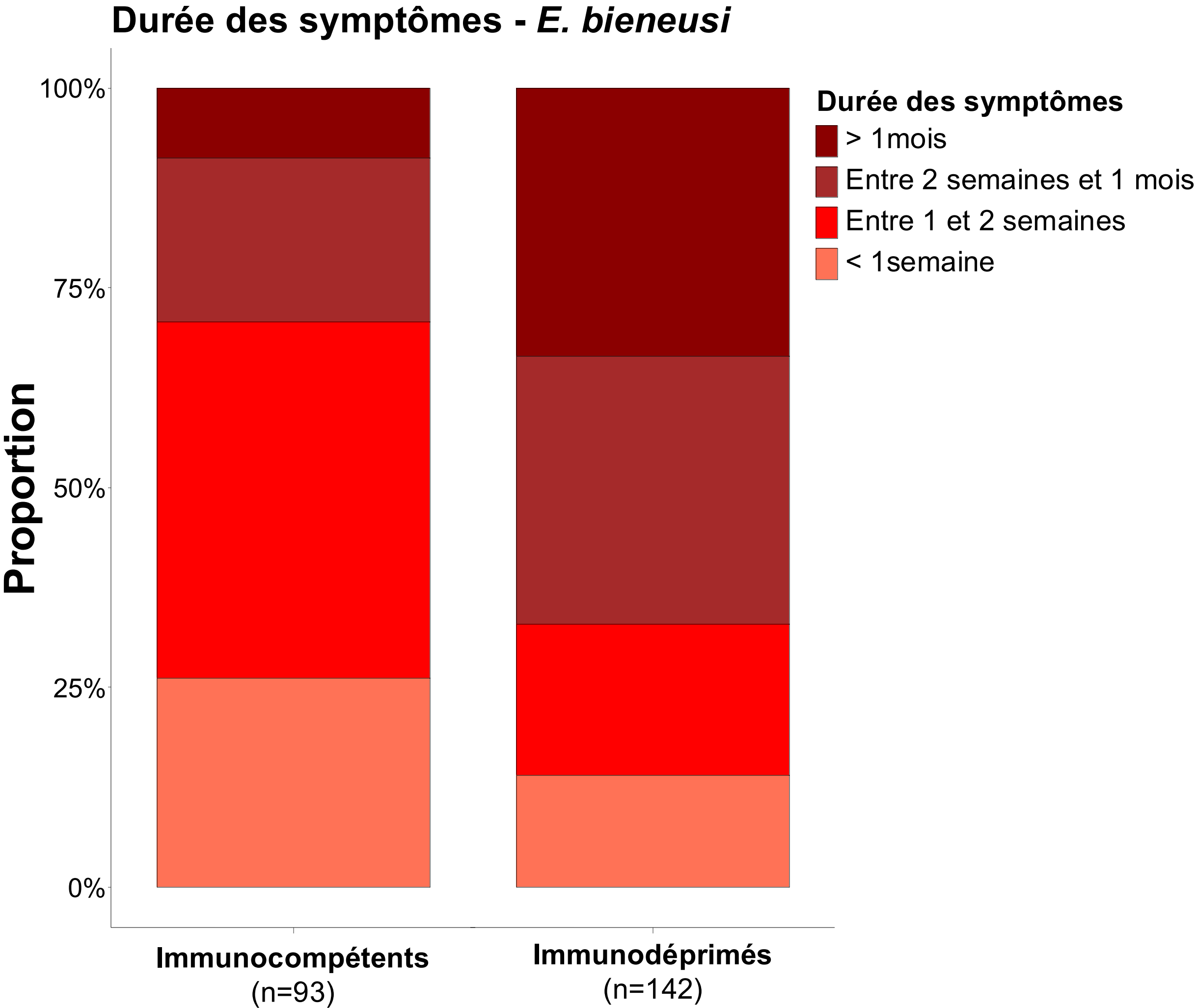
Microsporidioses de l'immunocompétent

Microsporidioses de l'immunocompétent

97,3 % de patients symptomatiques
(parmi les patients sans aucun autre agent microbien
identifié, N=256) et **3,9% d'hospitalisations**



Excrétion parasitaire



Éléments justificatifs sur les autres parasites

Points d'interrogations

- Pourquoi avoir intégré dans le panel de 1^{ère} intention (*E. vermicularis*, *Taenia spp.* et *S. stercoralis*) :
- La demande initiale de la HAS concernait les parasites à rechercher en cas d'infections gastro-intestinales
- Les parasites retenus l'ont été sur des critères de fréquence et de gravité en France
- Focus sur *S. stercoralis* :
 - Parasitose paucisymptomatique (voire asymptomatique)
 - Le parasite vit plusieurs 10aines d'années
 - Cycle d'auto-infestation possible
 - Cas graves chez ID (HCSP recommande sérologie chez receveurs ou donneurs d'organes)
 - En recrudescence en Europe et cas autochtones DOM TOM + sud France

Points d'interrogations

- Considération de *Blastocystis* spp. et *D. fragilis* (non cités par la HAS mais existant dans les panels actuels)
 - Conseil de mettre un commentaire systématique en cas de détection spécifiant le rôle controversé dans la symptomatologie sans inciter au traitement en première intention en cas de détection
 - Important à afficher pour l'épidémiologie et la considération des sous-types pathogènes
- Maintien de l'EPS à la nomenclature ?
 - OUI, c'est essentiel
 - La revaloriser
 - Possibilité de la cumuler à la nomenclature avec les approches PCR

Travail conjoint pour la rédaction de recommandations relatives à la bonne réalisation d'un EPS

Recommandations ANOFEL/CNR/LABAC

Recos ANOFEL/CNR/LABAC - Panels

Panel de 1 ^{ère} intention= minimum : autochtone ou voyage en Europe occidentale	Panel de 2 ^{ème} intention : voyage hors Europe occidentale ou immunodépression ou hyperéosinophilie ou signes cliniques persistants
<i>Giardia intestinalis</i> <i>Cryptosporidium</i> spp <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Enterocytozoon bieneusi</i> et <i>Encephalitozoon</i> sp. (microsporidies) <i>Enterobius vermicularis</i> (oxyure) <i>Taenia</i> spp <i>Strongyloides stercoralis</i> (anguillule)	Panel minimum + <i>Cyclospora cayetanensis</i> <i>Cystoisospora belli</i> <i>Sarcocystis</i> spp <i>Schistosoma</i> spp <i>Trichuris trichiura</i> <i>Necator</i> et <i>Ancylostoma</i> spp (ankylostomidés) <i>Hymenolepis nana</i> <i>Dibothriocephalus</i> spp Douve

- Ces recos HAS permettent :
 - La **considération parasitaire** en cas de suspicion de diarrhée infectieuse
 - La considération des PCR dans la réalisation de l'EPS

Néanmoins :

- Le Panel de 1^{ère} intention **doit inclure** les microsporidies
- Il faut remettre ces recos dans le contexte d'un bilan d'infection gastro-intestinale
- Certains parasites doivent également être recherchés en cas de TIAC

Rejoignez le réseau du CNR CMAP !

- Bénéfices :
 - Résultats de typage de vos envois en 7 à 15 jours
 - Accès gratuit au CIL annuel (*Cryptosporidium spp.*, *Giardia duodenalis*, *E. histolytica*, microsporidies, *Cyclospora cayetanensis*)
 - Envoi d'échantillons de collection sur demande
 - Accompagnement théorique et pratique (formations possibles) aux méthodes de dg des parasitoses digestives
 - Possibilité de participation à l'ensemble de nos groupes de travail

Newsletters (semestrielles)

Centre National de Référence « Cryptosporidioses, Microsporidies et autres protozooses digestives »
CNR CMAP

Newsletter n°1

Juin 2024



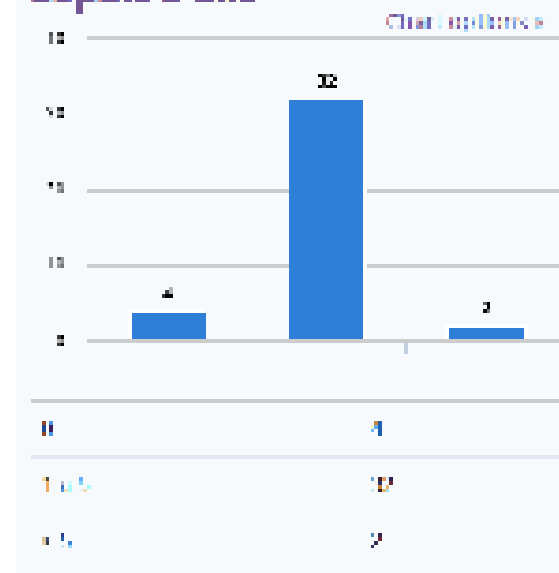
De gauche à droite:
D. Costa (Rouen), L. Favennec (Rouen), P. Poirier (Clermont-Fd), F. Dalle (Dijon).

Le CNR CMAP est heureux de vous proposer un nouveau rendez-vous semestriel avec la « newsletter » du CNR. Une *newsletter* pour quoi faire? Pour vous informer de façon synthétique sur nos actualités et faits marquants, et pour vous fournir des informations pratiques. En espérant que ce format vous plaira, bonne lecture!

Les *Giardia* font de la résistance ?

D'après notre enquête préliminaire, 20% des parasitologues de CHU ont le sentiment que les giardiasis réfractaires au traitement sont en recrudescence. L'estimation des cas en échec ces 5 dernières années est représentée ci-dessous :

Nombre de cas de giardiose en échec thérapeutique depuis 5 ans



Un questionnaire détaillé portant sur les cas réfractaires a été complété par 12 centres. Au total, à l'heure actuelle, 27 cas ont été recensés, avec 1 à 7 cas de giardiasis réfractaires par centre répondant.

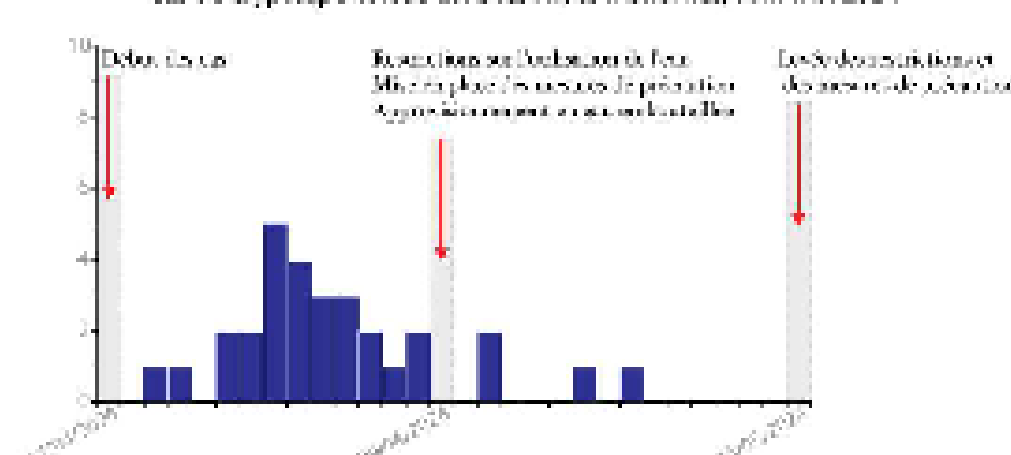
L'étude est encore ouverte, n'hésitez pas à nous contacter par mail pour compléter ces données si vous le souhaitez : cnr-cryptosporidiose@chu-rouen.fr

Nouvelle épidémie de cryptosporidiose dans le sud de la France

Le 26 avril 2024, plusieurs cas de cryptosporidiose ont été signalés à l'ARS Paca chez des personnes ayant consommé de l'eau potable sur la commune de La Colle-sur-Loup et certains quartiers de Saint-Paul-de-Vence (Alpes-Maritimes).

L'origine de l'épidémie serait la présence d'animaux d'élevage (moutons) à proximité d'un captage d'eau contaminé par les excréments des animaux suite aux fortes pluies orageuses de mi-avril.

Cas de cryptosporidiose dans les Alpes Maritimes, avril-mai 2024



Le génotype identifié chez les cas (n = 29) et dans le réseau d'eau était *C. parvum* HlaA18R1 (génotype rare, identifié pour la première fois en France).

A l'approche de l'été (période de forte circulation de *Cryptosporidium*), il faut penser à la cryptosporidiose chez toute personne (immunocompétente ou immunodéprimée) présentant des signes de diarrhée !

Microsporidioses intestinales : aussi les immunocompétents??

Et oui! Les données 2023 du CNR viennent confirmer ce qui se dessinait les années précédentes avec la participation grandissante des laboratoires de ville au réseau des déclarants : 48 % des cas de microsporidiose intestinale déclarés en 2023 concernent des sujets immunocompétents.

« Mais il s'agit peut-être d'un simple portage ou de spores en transit? »

*les valeurs de Ct sont comparables à celles des immunodéprimés (Fig.1)

*les patients sont symptomatiques (Fig.2), sans autre pathogène détecté

« Ces patients doivent-ils être traités? »

*non, la guérison est spontanée au bout de plusieurs jours ou semaines, un traitement symptomatique est bien sûr envisageable

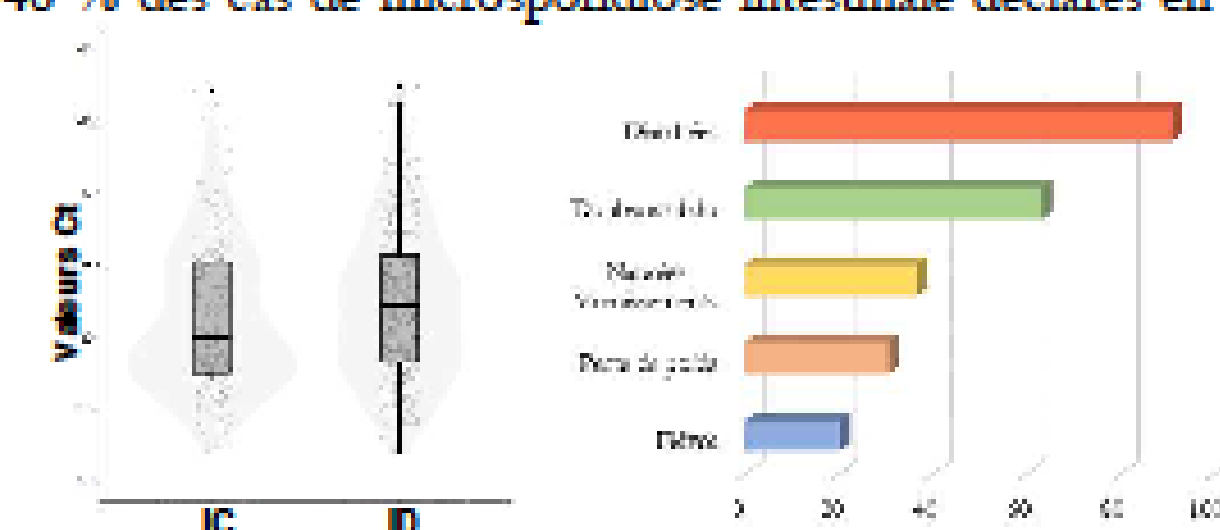


Fig.1. Valeurs de Ct en fonction du statut immunitaire.

Fig.2. Pourcentage de patients immunocompétents positifs présentant des symptômes.

Centre National de Référence « Cryptosporidioses, Microsporidies et autres protozooses digestives »

CNR CMAP

Newsletter n°2

Décembre 2024



Le CNR CMAP est heureux de vous retrouver pour le deuxième numéro de sa « newsletter » semestrielle. Vous y trouverez nos actualités et informations du moment.

Ce semestre a notamment été marqué par l'évaluation très favorable de Santé Publique France de notre rapport d'activité pour l'année 2023. Cela est rendu possible grâce à votre participation et nous vous en remercions!

Déclarer vos cas, on vous aide !

Nous proposerons très bientôt aux correspondants des laboratoires privés un lien de déclaration à transmettre directement aux patients. Ce lien dirigera vers un questionnaire simplifié visant essentiellement à recueillir les données associées aux facteurs de risque. Cette solution ne se substitue pas à la déclaration en ligne sur notre site qui reste à privilégier (<https://cnrcryptosporidioses.chu-rouen.fr/espace-professionnel/declaration-des-cas/>). Pour les centres n'arrivant pas à déclarer leurs cas, cette solution permettra de recueillir une partie des informations manquantes en sollicitant directement les patients. Nous espérons que cela facilitera une déclaration plus exhaustive.



Tout ce qui est petit est mignon !

En France, 34% des cas de cryptosporidiose surviennent chez des patients déclarant un contact direct avec un animal. Les jeunes animaux d'élevage sont fréquemment infectés par *Cryptosporidium* sp. Au Royaume-Uni, déjà 3 épidémies massives ont été rapportées suite à des visites de plus en plus répandues de fermes pédagogiques. Ces visites ont eu lieu en période d'agnelage et ont été responsables de 264, 482 et 775 cas. Pour plus d'informations : <https://www.foodsafetynews.com/2024/11/outbreak-results-reported-at-ecdc-conference/>



Giardia résiste encore !

Le questionnaire visant à recueillir les données clinico-biologiques des cas suspectés de giardiose réfractaire depuis ces 5 dernières années est encore ouvert. Vous pouvez donc toujours participer à cette étude en collaboration avec nos collègues infectiologues. Si vous souhaitez y participer, n'hésitez pas à nous envoyer un mail à cnr-cryptosporidiose@chu-rouen.fr pour obtenir le fichier de recensement des cas.

* Infos pratiques *

➤ **La RCP du CNR:** c'est tous les vendredis midis
Pour inscrire un patient à l'ordre du jour, contacter le Dr. Gilles Gargala (gilles.gargala@chu-rouen.fr) et le Dr. Cléa Melenotte (clea.melenotte@aphp.fr).

💡 Retrouvez tous les contacts, actualités, conseils, et bien d'autres choses encore, sur le site internet du CNR :

<https://cnrcryptosporidioses.chu-rouen.fr/>

➤ Où adresser vos isolats?

CHU Rouen

- *Cryptosporidium* sp. (zone Nord)
- *Giardia intestinalis* (zone Nord)
- *Cyclospora cayentanensis* (tous)

CHU Dijon

- *Cryptosporidium* sp. (zone Sud)
- *Giardia intestinalis* (zone Sud)
- *Entamoeba histolytica* (tous)

CHU Clermont-Ferrand

- Microsporidies (tous)
- *Cystoisospora belli* (tous)
- *Sarcocystis* sp. (tous)

Merci de votre attention

Consultation experts par HAS

A l'issue de la séance de la Commission d'Evaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) du 17 septembre 2024, les membres de la Commission ont formulé le souhait de consultations complémentaires d'experts afin de préciser les modalités cliniques de prise en charge de *C. difficile* et de la diarrhée infectieuse en gastro-entérologie.

Ont été consultés les experts suivants :

- Pr Laurent BEAUGERIE, gastro-entérologue, expert de la diarrhée infectieuse ;
- Pr Harry SOKOL, gastro-entérologue, expert de la prise en charge de *C. difficile*.

La consultation complémentaire d'experts sur les modalités cliniques de prise en charge de *C. difficile* et de la diarrhée infectieuse en gastro-entérologie a permis de répondre aux questions restées en suspens au cours de la CEDiag du 17 septembre 2024. Les conclusions sont les suivantes :

- le retrait de microsporidies du panel parasitaire de première intention et son intégration dans le panel de seconde intention ;

- Labac – Réseau de laboratoires de Biologie Médicale Accrédités