



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Intérêt des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex dans la prise en charge médicale des infections neuroméningées

Validé par le Collège le 16 janvier 2025

Table des figures

Figure 1. Principe de la TAAN simplex selon la méthode PCR.	6
Figure 2. Principe de la TAAN multiplex selon la méthode PCR.	7
Figure 3. Les étapes de la procédure d'évaluation des TAAN multiplex dans les INM.	9
Figure 4. Schéma d'illustration anatomique des méninges et du parenchyme cérébral.	16
Figure 5. Schéma récapitulatif des TAAN simplex et multiplex recommandées et de leur finalité dans la prise en charge des principales infections neuroméningées.	53

Table des tableaux

Tableau 1. PICOS pour la question décisionnelle.	8
Tableau 2. Structures sollicitées par l'enquête HAS du 7 juillet 2022.	10
Tableau 3. Critères de sélection documentaire.	10
Tableau 4. Synthèse des indications identifiées et principaux agents responsables.	15
Tableau 5. Résultats de la littérature sur la prise en charge des méningites aiguës communautaires.	19
Tableau 6. Résultats de la littérature sur la prise en charge des méningites et méningo-encéphalites à LCS clair.	20
Tableau 7. Résultats de la littérature sur la prise en charge des abcès cérébraux.	21
Tableau 8. Résultats de la littérature sur la prise en charge des paralysies flasques aiguës ²⁰ .	21
Tableau 9. Synthèse de la littérature concernant les méningites à LCS trouble (purulent ou panaché).	22
Tableau 10. Synthèse de la littérature concernant les méningites et méningo-encéphalites à LCS clair.	22
Tableau 11. Synthèse de la littérature concernant les abcès cérébraux.	23
Tableau 12. Synthèse de la littérature concernant les paralysies flasques aiguës.	23
Tableau 13. Résultats de la littérature décrivant les performances diagnostiques de la TAAN multiplex <i>FilmArray</i> panel ME.	31
Tableau 14. Synthèse des performances de la TAAN multiplex « <i>FilmArray/ME</i> » d'après la méta-analyse de Trujillo-Gomez <i>et al.</i> , 2022 (31).	33
Tableau 15. Synthèse des performances de la TAAN multiplex <i>FilmArray/ME</i> pour le cytomégalovirus, le HHV-6, le parvovirus humain et <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> d'après Leber <i>et al.</i> , 2016 (32).	34
Tableau 16. Résultats de la littérature décrivant l'impact des TAAN multiplex sur la prise en charge du patient d'après Hueth <i>et al.</i> , 2022 (37).	36
Tableau 17. Synthèse des principaux agents responsables des méningites à LCS trouble par population cible.	46
Tableau 18. Synthèse des principaux agents responsables des méningites et méningo-encéphalites à LCS clair par population cible.	48

Descriptif de la publication

Titre	Intérêt des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex dans la prise en charge médicale des infections neuroméningées
Méthode de travail	Evaluation selon la méthode générale (analyse critique de la littérature synthétique identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, recueil de la position d'experts pluridisciplinaires, point de vue à titre collectif des organismes professionnels et associations de patients/d'usagers, recueil des remarques des institutions publiques de santé).
Objectif(s)	Evaluation de l'intérêt médical des actes susmentionnés en vue d'apprécier l'opportunité de leur remboursement pérenne par l'Assurance maladie.
Cibles concernées	Professionnels de santé, patients/usagers, industriels, institutionnels.
Demandeur	Direction générale de l'offre de soins (DGOS)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS).
Pilotage du projet	Philippe BOUVET DE LA MAISONNEUVE (chef de projet, service évaluation des actes professionnels - SEAP) sous la direction de Denis-Jean DAVID (adjoint au chef de service) et de Cédric CARBONNEIL (chef du SEAP) et avec la contribution de Suzie DALOUR (assistante, SEAP).
Recherche documentaire	Recherche conduite par Philippe CANET (documentaliste) et Sylvie LASCOLS (assistante documentaliste sous la responsabilité de Frédérique PAGES (cheffe du service documentation et veille - SDV).
Auteurs	Philippe BOUVET DE LA MAISONNEUVE, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Cédric CARBONNEIL, chef de service, SEAP. Les illustrations ont été réalisées à l'aide du logiciel Biorender.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse, la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 16 janvier 2025
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – janvier 2025

Sommaire

1. Contexte	5
1.1. Historique de la demande	5
1.2. Périmètre de l'évaluation	5
1.3. Description de la technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN)	6
2. Méthode d'évaluation	8
2.1. Objectifs d'évaluation	8
2.2. Méthode de travail	9
2.3. Enquête de pratique auprès des organismes professionnels	9
2.4. Recherche et sélection documentaire	10
2.5. Recueil du point de vue des experts	11
2.6. Recueil du point de vue des parties prenantes et institutions publiques de santé	12
3. Résultats de l'enquête de pratique HAS	15
3.1. Structures sollicitées lors de l'enquête	15
3.2. Indications déclarées et agents à rechercher	15
4. Résultats de l'analyse critique de la littérature	16
4.1. Résultats de la question d'évaluation 1	16
4.2. Résultats de la question d'évaluation 2	24
4.3. Résultats de la question d'évaluation 3	31
5. Synthèse des points de vue des experts sollicités	39
6. Synthèse des points de vue des parties prenantes sollicitées	43
6.1. Points de vue des organismes professionnels	43
6.2. Points de vue des associations d'utilisateurs	45
7. Synthèse	46
8. Conclusions	50
Perspectives	54
Participants	55
Abréviations et acronymes	56
Références	57

1. Contexte

1.1. Historique de la demande

La présente évaluation s'intègre dans le cycle pluriannuel d'évaluations engagé pour répondre à la saisine de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) portant sur l'évaluation de la détection du génome infectieux par technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) en simplex ou multiplex¹. Ces actes² sont actuellement inscrits dans le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) qui en assure la prise en charge temporaire. Leur évaluation est donc réalisée en vue du transfert vers la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) afin d'assurer une prise en charge financière pérenne de droit commun³. Cette inscription aurait comme conséquence une prise en charge en ville, en consultation externe spécialisée des hôpitaux publics et dans les cliniques privées⁴.

Cette évaluation porte sur la place des TAAN dans la prise en charge standard des principales infections neuroméningées.

Pour ce faire, la HAS a, au préalable, mené une enquête de pratique auprès de structures concernées (centres nationaux de référence, centres nationaux professionnels etc.) afin d'identifier les indications médicales actuelles pour lesquelles les TAAN simplex et multiplex sont utilisées en soins courants en infectiologie, et de recueillir des indicateurs (degré de gravité, degré de substitution de la TAAN multiplex par rapport à la pratique antérieure, lieu(x) de prise en charge etc.) permettant la hiérarchisation de ses évaluations⁵. Cette hiérarchisation a été concertée auprès des parties prenantes concernées puis validée par la Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives de la HAS (CEDiag) et définitivement adoptée par son Collège. Les infections neuroméningées (INM) ont été classées dans la première vague d'évaluation à mener, en raison notamment de leur importante gravité.

1.2. Périmètre de l'évaluation

Cette évaluation, comme toute évaluation technologique, a pour but d'éclairer la décision publique concernant le remboursement d'un acte ou d'un produit de santé. Ainsi, **ce processus ne vise pas à établir des recommandations de bonne pratique directement élaborées par les professionnels de santé et donc à être exhaustif sur l'ensemble de la prise en charge des infections neuroméningées.**

¹ Actes applicables aux détections de génomes bactériens, viraux, parasitaires ou fongiques.

² Actes de détection du génome infectieux : N131 : PCR classique ou temps réel **qualitative multiplex** pour **< 10 couples d'amorces** (ADN/ARN) ; N155 : PCR classique ou temps réel **quantitative multiplex** pour **< 10 couples d'amorces** (ADN/ARN) ; N156 : PCR classique ou temps réel **qualitative multiplex** pour **≥ 10 couples d'amorces** (ADN/ARN) ; N157 : PCR classique ou temps réel **quantitative multiplex** pour **≥ 10 couples d'amorces** (ADN/ARN et N151 : Détection par PCR classique ou temps réel **simplex** de **champignons** ou **parasites** (hors diagnostic prénatal de la toxoplasmose et hors les microorganismes inscrits à la NABM).

³ Article L162-1-7 du Code de la sécurité sociale.

⁴ Le financement des actes de biologie médicale et d'anatomo-cytopathologie pour les patients admis aux urgences ou hospitalisés, est assuré par des enveloppes autres que celle de la NABM.

⁵ Afin de définir l'ordre des évaluations à mener par la HAS.

Le périmètre de cette évaluation concerne donc uniquement les TAAN dans les principales infections neuroméningées. Elle devra dans ce cadre précis, définir en fonction du besoin médical :

- les panels d'agents infectieux à rechercher ;
- les principales populations cibles concernées ;
- les performances diagnostiques attendues ;
- la places des TAAN dans la stratégie diagnostique ;
- et sous quelle forme simplex ou multiplex, ces techniques seraient le plus bénéfique pour le patient.

1.3. Description de la technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN)

1.3.1. Définition

L'identification d'agents infectieux par technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN), fréquemment de type PCR (*Polymerase Chain Reaction*), est une pratique courante en France dans le cadre du diagnostic en infectiologie (1). Cette technique de biologie moléculaire repose sur l'amplification génique d'une séquence génomique *in vitro* après extraction des acides nucléiques (cf. Figure 1) en provenance d'un prélèvement sanguin ou du liquide cébrospinal (LCS) pour les infections neuroméningées.

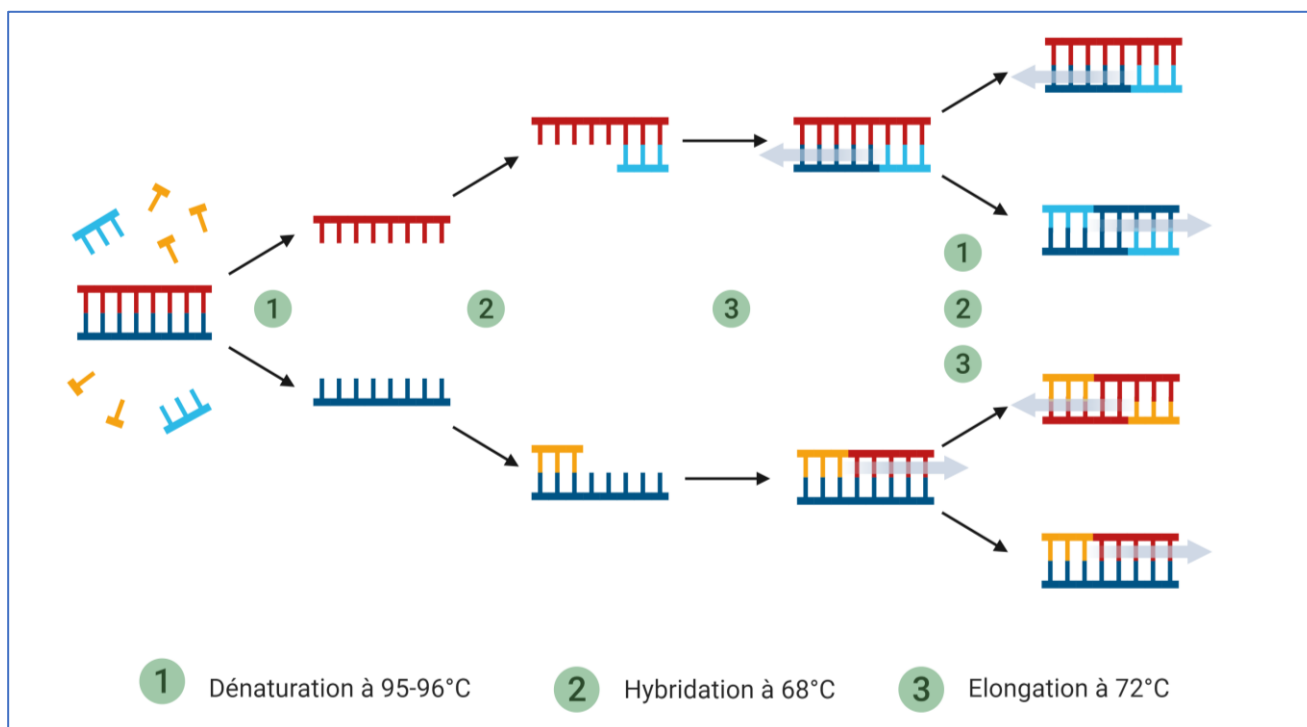


Figure 1. Principe de la TAAN simplex selon la méthode PCR.

1.3.2. Description des TAAN multiplex

A la différence des TAAN « simplex » qui n'amplifient qu'une seule séquence génomique définie, le test dit « multiplex » permet de détecter plusieurs agents pathogènes cibles et de nature variée (bactéries, virus, parasites et champignons) à partir du même prélèvement et dans la même réaction d'amplification (cf. Figure 2).

Ces méthodes moléculaires permettent actuellement de détecter jusqu'à 15 agents infectieux responsables d'infections neuroméningées. Elles offrent l'avantage d'un rendu de résultat bien plus rapide que les techniques conventionnelles (en moins de 2 heures pour certaines TAAN multiplex contre 24 heures environ pour les TAAN simplex), ce qui pourrait présenter un intérêt dans les situations d'urgence médicale (2).

Diverses TAAN multiplex sont actuellement proposées par les industriels pour le diagnostic des infections neuroméningées dont la composition peut fortement varier (cf. annexe 12).

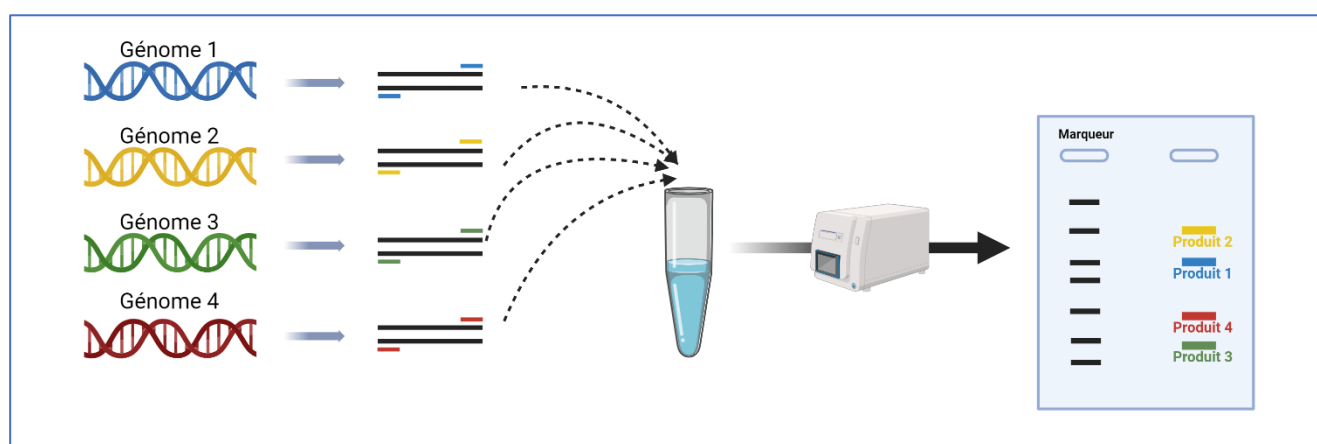


Figure 2. Principe de la TAAN multiplex selon la méthode PCR.

2. Méthode d'évaluation

2.1. Objectifs d'évaluation

L'objectif de cette évaluation est de déterminer l'intérêt actuel des TAAN (pour la détection de génomes bactériens, viraux, parasitaires ou fongiques) dans le cadre des soins courants des principales INM et sous quelle forme multiplex ou simplex présentent-elles la meilleure utilité clinique pour le patient.

Question décisionnelle

Lors du diagnostic d'une INM, quelle est l'utilité clinique des TAAN (notamment multiplex) dans la prise en charge standard du patient ?⁶

Les questions d'évaluation sont les suivantes :

- **Question d'évaluation 1** : Quelles sont les principales indications regroupées sous le terme d'infection neuroméningée, leurs populations cibles et les principaux agents recherchés ?
- **Question d'évaluation 2** : Parmi ces indications et populations identifiées, les TAAN sont-elles recommandées dans la prise en charge standard du patient ? Si oui, sous quelle(s) forme(s) ?
- **Question d'évaluation 3** : Que sait-on des performances des TAAN multiplex et de leur impact sur la prise en charge standard du patient ?

Les questions d'évaluation ont été transposées dans un résumé tabulé au format PICOS⁷ afin de guider la sélection et l'analyse des documents publiés (Tableau 1).

Tableau 1. PICOS pour la question décisionnelle.

Population cible	Patients atteints d'une infection neuroméningée.
Intervention à évaluer	Technique d'amplification en multiplex des acides nucléiques.
Comparateur	Méthode d'identification de référence en fonction du génome infectieux considéré, à savoir : <ul style="list-style-type: none">- virus : TAAN simplex ;- bactéries : coloration, culture, coloration de Gram, recherche antigénique, TAAN simplex ;- champignons : culture, coloration, recherche antigénique, TAAN simplex ;- parasites : recherche antigénique, TAAN simplex.
Critères d'évaluation	<ul style="list-style-type: none">- Utilité clinique, avec tout critère d'amélioration du devenir des sujets ayant bénéficié du test et tout critère pertinent relatif au changement de la prise en charge entre la TAAN multiplex et la technique d'identification de référence.- Performances diagnostiques TAAN multiplex par rapport au(x) comparateur(s).
Schéma d'étude	<ul style="list-style-type: none">- Littérature synthétique : rapports d'évaluation technologique, revues systématiques avec ou sans méta-analyse à partir de 2015.- Opinion d'experts : recommandations de bonne pratique professionnelles françaises, européennes et internationales.

⁶ La présente évaluation prendra en compte les TAAN déjà inscrites à la NABM (il s'agit principalement des TAAN simplex pour la détection de génomes bactériens et viraux) afin d'évaluer de manière globale leur place dans les infections neuroméningées.

⁷ PICOS: *Population, intervention, comparator, outcomes, study design.*

2.2. Méthode de travail

L'évaluation des TAAN multiplex dans les INM a suivi la procédure d'évaluation⁸ des actes telle que décrite dans la Figure 3 ci-après :

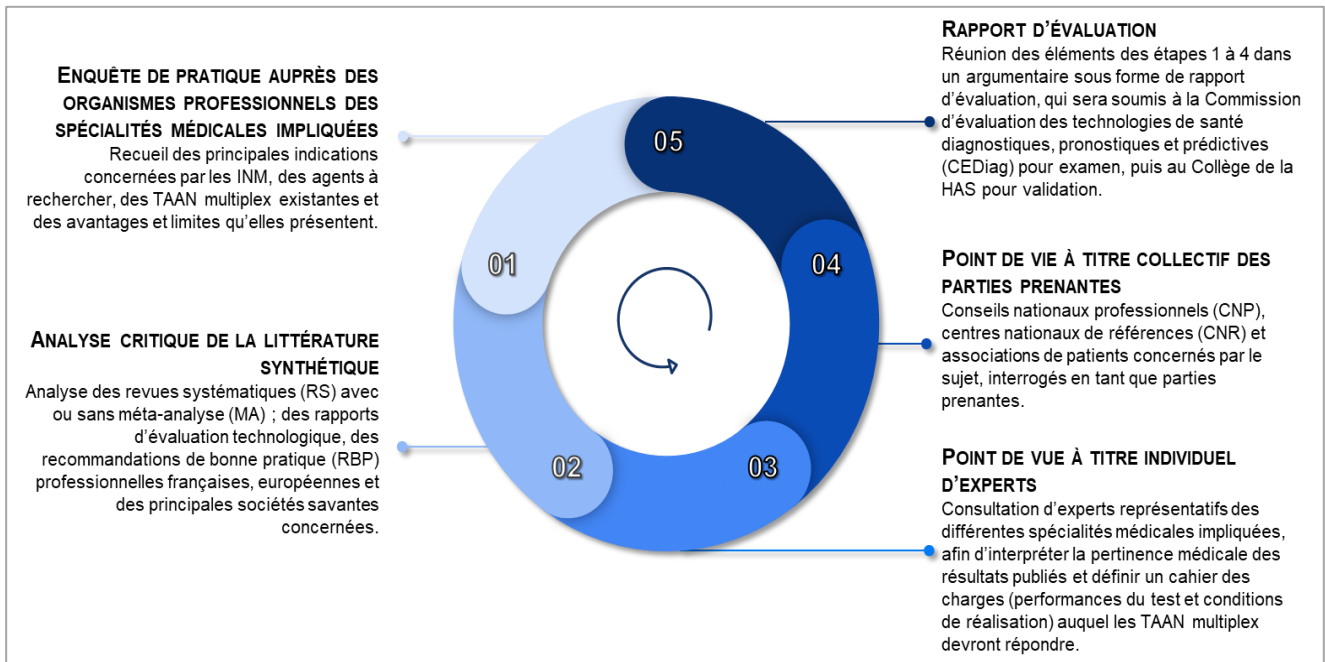


Figure 3. Les étapes de la procédure d'évaluation des TAAN multiplex dans les INM^{9,10}.

2.3. Enquête de pratique auprès des organismes professionnels

2.3.1. Objectifs de l'enquête HAS

Le 7 juillet 2022, une enquête de pratique a été menée par la HAS dans le but de contextualiser les libellés peu informatifs de la saisine DGOS du 27 octobre 2021. Les structures concernées par l'utilisation des TAAN multiplex ont été interrogées afin de réaliser un état des lieux des pratiques en France grâce au recueil de données portant pour chaque indication déclarée sur :

- le contexte médical : population(s) concernée(s), finalité clinique, principales références bibliographiques sur lesquelles s'appuie la pratique ;
- l'ancienneté de la pratique, volume d'activité, nombre de laboratoires ;
- la place de cet acte par rapport à la pratique antérieure : degré de substitution ; avantages/limites de la technique ;
- l'utilisation éventuelle de matériels commercialisés dédiés.

⁸ Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_methode_generale_actes_08_03_2018.pdf.

⁹ Les équations de recherche bibliographique sont consultables en annexe 2 du rapport.

¹⁰ Parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027434015>.

2.3.2. Structures sollicitées

Les structures sollicitées sont indiquées dans le Tableau 2 suivant :

Tableau 2. Structures sollicitées par l'enquête HAS du 7 juillet 2022.

Type de structure	Nom de la ou des structures sollicitées
Conseil national professionnel (CNP)	CNP de biologie médicale
Sociétés savantes	Société française de biologie clinique Société française de microbiologie Société française de mycologie médicale Société française de parasitologie Société française de virologie
Centres nationaux de référence (CNR)	Sollicitation de 43 CNR ¹¹
Centre hospitalier (participation spontanée)	IHU Méditerranéen, CHU de Nîmes

Sur les 49 structures sollicitées, 28 ont répondu : 1 CNP, 3 sociétés savantes et 24 CNR.

2.4. Recherche et sélection documentaire

2.4.1. Stratégie de recherche et critères de sélection

La stratégie de recherche bibliographique de la littérature est détaillée en annexe 2. Les critères de sélection suivants ont été appliqués aux documents identifiés par la recherche documentaire :

- présence des critères présentés selon la structuration PICOS (Tableau 1, ci-dessus) relatifs aux questions d'évaluation (voir chapitre 2.1).
- documents répondants aux critères d'inclusion du Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Critères de sélection documentaire.

Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Revues systématiques avec ou sans méta-analyse- Rapports d'évaluation technologique- RBP françaises ou européennes, et des principales sociétés savantes concernées par le sujet
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none">- Existence d'une RBP plus récente- Publication non disponible en français ou en anglais- Publication ne provenant pas d'un pays de l'UE, du Royaume-Uni, des Etats-Unis, du Canada ou de l'Australie- Publications antérieures à 2015

RBP : recommandations de bonne pratique.

Une première étape de sélection bibliographique a été réalisée sur titres et résumés. Une seconde étape de sélection a été menée sur lecture intégrale des publications conservées à l'issue de la première étape de sélection. L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma en annexe 3 et les motifs de non-inclusion des documents examinés sur publication *in extenso* sont également présentés en annexe 4.

¹¹ Arrêté du 30 décembre 2022 fixant la liste des centres nationaux de référence, des centres nationaux de référence-laboratoires associés et des centres nationaux de référence-laboratoires experts pour la lutte contre les maladies transmissibles. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046849745>.

2.4.2. Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

L'ensemble de la littérature sélectionnée a fait l'objet d'une lecture critique méthodologique. La qualité des revues systématiques avec et sans méta-analyse a été évaluée avec l'outil AMSTAR-2 (annexe 6) et la qualité des recommandations de bonne pratique a été évaluée selon la grille de référence AGREE II (annexe 6).

Ces grilles n'ont pas été utilisées dans cette évaluation pour inclure ou exclure des publications, mais pour mesurer la qualité méthodologique de la littérature sur laquelle les conclusions de l'évaluation se fonderont.

2.5. Recueil du point de vue des experts

2.5.1. Experts consultés

Le point de vue individuel des experts concernés par le sujet a été recueilli. Les domaines dans lesquels une sollicitation d'expert a pu être formalisée sont les suivants :

- agents infectieux et hygiène ;
- bactériologie ;
- infectiologie ;
- médecine d'urgence ;
- mycologie ;
- neurologie ;
- parasitologie ;
- pédiatrie.

2.5.2. Modalités de consultation

Les consultations des experts se conforment aux exigences réglementaires en vigueur¹². Elles respectent pour ce faire les directives du « Guide des déclarations d'intérêts et des gestions de conflits d'intérêts » de la HAS. Les liens d'intérêt des experts proposés à la HAS sont ainsi systématiquement analysés avant consultation éventuelle afin de garantir la transparence et l'indépendance de l'évaluation à mener.

En pratique, ces consultations sont conduites selon des modalités variées pouvant aller d'une réunion physique au sein de la HAS¹³ à une possible consultation à distance des interlocuteurs impliqués¹⁴. Les opinions ainsi recueillies sont dans tous les cas retranscrites dans ce document, sous la forme d'une synthèse présentée au chapitre 5. Le compte-rendu de ces consultations est disponible en annexe 14.

¹² Code de la santé publique : articles L./R. 1451-1, L.1452-3 ; code de la sécurité sociale : articles R. 161-84 à 86.

¹³ Groupe de travail ou auditions successives.

¹⁴ Relecture d'un rapport provisoire et réponses apportées à un questionnaire structuré et ouvert.

2.6. Recueil du point de vue des parties prenantes et institutions publiques de santé

2.6.1. Structures consultées

Le point de vue collectif des organismes professionnels, des institutions et des associations de patients et usagers concernés par le sujet a été recueilli, en tant que partie prenante.

- Pour les professionnels de santé, ont ainsi été sollicités :
- CNP de biologie médicale ;
 - Société française de microbiologie ;
 - Société française de mycologie médicale ;
 - Société française de parasitologie ;
 - CNP d'infectiologie - maladies infectieuses et tropicales ;
 - Société de pathologie infectieuse de langue française ;
 - CNP de médecine d'urgence (Collège français de médecine d'urgence) ;
 - CNP de pédiatrie ;
 - Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique ;
 - CNP de gériatrie ;
 - CNP de médecine générale (Collège de la médecine générale) ;
 - CNP de neurologie ;
 - CNP de neurochirurgie ;
 - CNP médecine intensive réanimation ;
 - Collège des enseignants de médecine intensive et réanimation ;
 - CNR des arbovirus ;
 - CNR des entérovirus et parechovirus ;
 - CNR des herpes virus ;
 - CNR des listeria ;
 - CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae* ;
 - CNR des pneumocoques ;
 - CNR de la résistance aux antibiotiques ;
 - CNR des staphylocoques ;
 - CNR des streptocoques ;
 - CNR de la toxoplasmose ;
 - CNR du virus de l'immunodéficience humaine.
- Pour les associations de patients, ont été sollicités :
- France Assos santé ;
 - Collectif « Ensemble contre les méningites ».

2.6.2. Modalités de consultation

Ces structures ont été sollicitées en tant que partie prenante au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013¹⁵, soit comme professionnels de santé, soit comme patient en tant que groupe concerné par les INM, et donc par la prescription de TAAN multiplex, leur réalisation, leur interprétation et leur prise en compte dans la prise en charge globale du patient. 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 HAS¹⁶.

En pratique, les président(e)s des organismes professionnels et associations de patients ont été sollicités afin que les structures qu'ils président, expriment leurs points de vue argumentés. Il leur a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS, ainsi qu'un exemplaire du rapport d'évaluation de la HAS contenant une présentation du contexte, l'analyse bibliographique et les conclusions qui en étaient issues.

Cette sollicitation a été envoyée le 12 août 2024. Les organismes professionnels et associations de patients ont répondu entre le 03 et le 27 septembre 2024.

Sur les 29 structures consultées, 18 ont répondu en remplissant le questionnaire envoyé par la HAS :

- Centre national de référence des entérovirus et parechovirus ;
- Centre national de référence des listeria ;
- Centre national de référence des pneumocoques ;
- Centre national de référence des staphylocoques ;
- Centre national de référence des streptocoques ;
- Centre national de référence du virus de l'immunodéficience humaine ;
- Collège français de médecine d'urgence - Conseil national professionnel de médecine d'urgence ;
- Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière ;
- Conseil national professionnel de biologie médicale ;
- Conseil national professionnel de neurochirurgie ;
- Conseil national professionnel de pédiatrie ;
- Conseil national professionnel d'infectiologie - maladies infectieuses et tropicales ;
- Fédération française de neurologie - Conseil national professionnel de neurologie ;
- Société de pathologie infectieuse de langue française ;
- Société française de microbiologie ;
- Société française de mycologie médicale ;
- Société française de parasitologie ;
- Société française de pédiatrie - Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique.

Sur les 29 structures consultées, 11 n'ont pas transmis leur point de vue :

- Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques ;
- Centre national de référence de la toxoplasmose ;
- Centre national de référence des arbovirus ;
- Centre national de référence des herpes virus ;
- Centre national de référence des méningocoques et *Haemophilus influenzae* ;

¹⁵ Décret n°2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027434015>

¹⁶ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

- Collège des enseignants de médecine intensive et réanimation ;
- Collège de la médecine générale ;
- Conseil national professionnel de gériatrie ;
- Conseil national professionnel de médecine intensive - réanimation ;
- Collectif « Ensemble contre les méningites » ;
- France Assos Santé.

Les points de vue ainsi recueillis figurent *in extenso* en annexe 15 et une synthèse, réalisée par la HAS, est présentée dans le chapitre 6 de ce rapport.

3. Résultats de l'enquête de pratique HAS

3.1. Structures sollicitées lors de l'enquête

Les structures suivantes ont été sollicitées pour l'enquête de pratique HAS :

- ➔ Conseil national professionnel (CNP)
 - CNP de biologie médicale
- ➔ Sociétés savantes
 - Société française de biologie clinique
 - Société française de microbiologie
 - Société française de mycologie médicale
 - Société française de parasitologie
 - Société française de virologie
- ➔ Centres nationaux de référence (CNR)
 - Ensemble des CNR existants : 43

Parmi ces structures, celles ayant répondu à l'enquête pour les INM sont les suivantes :

- Société française de microbiologie
- Société française de mycologie médicale
- CNR de la *Francisella tularensis*
- CNR des herpes virus
- CNR des pneumocoques

Ainsi que deux participations spontanées :

- CHU de Nîmes
- IHU Méditerranéen

3.2. Indications déclarées et agents à rechercher

Les principales indications dans les INM et les agents à rechercher déclarés par ces structures sont regroupés dans le Tableau 4 ci-dessous. Le détail des réponses n'a pas permis la distinction des agents à rechercher par indication¹⁷.

Tableau 4. Synthèse des indications identifiées et principaux agents responsables.

Indications/Agents	Bactériens	Viraux	Fongiques	Parasitaires
Méningite Encéphalite Myélite flasque aiguë	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Escherichia coli K1*</i> - <i>Haemophilus influenzae*</i> - <i>Listeria monocytogenes*</i> - <i>Neisseria meningitidis*</i> - <i>Streptococcus agalactiae*</i> - <i>Streptococcus pneumoniae*</i> - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Cytomégalovirus (CMV)* - Entérovirus (EV)* - Virus Herpes simplex 1 (HSV-1)* - Virus Herpes simplex 2 (HSV-2)* - Virus Herpes human 6 (HHV-6)* - Parechovirus humain* - Virus varicelle zona (VZV)* - Virus Epstein-Barr (EBV) - Adenovirus (AdV) - Virus des oreillons - Virus JC (chez immunodéprimé) - Arbovirus 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Cryptococcus neoformans/gattii*</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Cysticercus cellulosae</i>

* : pathogènes faisant consensus dans les déclarations des structures participantes.

¹⁷ Le tableau descriptif des réponses des structures pour les INM est disponible en annexe 1 du rapport.

4. Résultats de l'analyse critique de la littérature

Remarque : le processus de sélection bibliographique est disponible en annexe 2.

4.1. Résultats de la question d'évaluation 1

- **Question d'évaluation 1** : Quelles sont les principales indications regroupées sous le terme d'infection neuroméningée, leurs populations cibles et les principaux agents recherchés ?

4.1.1. Indications retenues

Les principales infections neuroméningées retenues par l'enquête de pratique HAS et l'analyse critique de la littérature synthétique sont :

- les méningites aiguës communautaires ;
- les encéphalites infectieuses ;
- les abcès cérébraux ;
- les paralysies flasques aiguës.

4.1.2. Définitions des indications

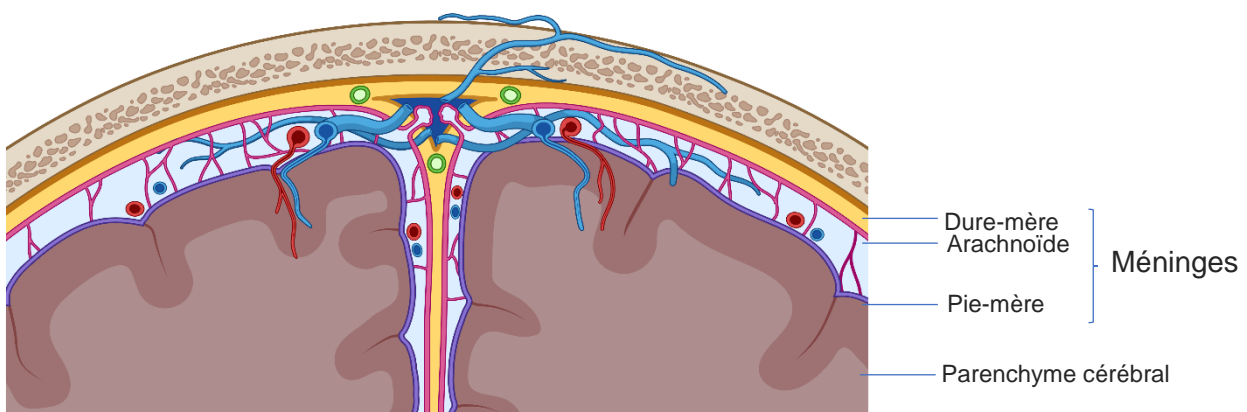


Figure 4. Schéma d'illustration anatomique des méninges et du parenchyme cérébral.

4.1.2.1. Méningites

Les méningites correspondent à une inflammation des méninges, membranes enveloppant l'encéphale et la moelle épinière, au nombre de trois (cf. Figure 4 ci-dessus) : la dure-mère, couche superficielle et résistante accolée à l'os ; l'arachnoïde, couche intermédiaire et la pie-mère, couche la plus interne recouvrant directement le cerveau.

Cette inflammation est le plus souvent d'origine infectieuse et résulte d'une contamination du liquide céphalo-rachidien (LCS) circulant dans l'espace sous-arachnoïdien (situé entre l'arachnoïde et la pie-mère) par un agent pathogène. Le LCS, stérile à l'état physiologique, est le plus fréquemment contaminé par voie hématogène, ou par contiguïté à partir des cavités ORL. Plus rarement, le LCS peut être

contaminé par inoculation directe d'un agent infectieux à la suite d'un traumatisme crânien ou lors d'une chirurgie.

D'un point de vue épidémiologique, **les méningites d'origine virale sont plus fréquentes chez l'enfant et l'adulte jeune** (70 à 80 % des cas) et présentent un **LCS clair lors de la ponction lombaire**. **Les méningites bactériennes sont la principale étiologie des sujets à partir de 65 ans** et présentent le plus souvent un **LCS d'aspect trouble** (purulent ou panaché selon l'agent causal) (1, 3). Les méningites parasitaires et fongiques sont rares et surviennent majoritairement chez les patients immunodéprimés.

Sur le plan de la gravité, les **méningites virales sont en général bénignes**. Dans plus de 90 % des cas, l'atteinte est due à un entérovirus, et l'évolution de la maladie est spontanément favorable sans traitement. Les **méningites bactériennes sont en revanche des infections graves** qui constituent une urgence médicale, diagnostique et thérapeutique. Cette pathologie a concerné 850 cas en France d'après les estimations de 2021 de Santé publique France (4).

4.1.2.2. Encéphalites

Les encéphalites correspondent à une inflammation de l'encéphale ou parenchyme cérébral (*cf.* Figure 4 ci-dessus), le plus souvent d'origine infectieuse ou auto-immune. Sur le plan infectieux, cette inflammation peut résulter d'une atteinte par un agent pathogène, mais est le plus souvent due à l'extension d'une réaction inflammatoire d'origine méningée. Ainsi, sur le plan clinique, **les encéphalites infectieuses sont le plus souvent des méningo-encéphalites** (1, 5). Il s'agit d'infections peu fréquentes mais généralement graves lorsque l'atteinte est d'origine herpétique, avec une létalité globale de 10 % chez l'adulte et la persistance de séquelles neuropsychologiques chez 40 % des patients, trois ans après l'épisode (5-8). La recherche étiologique des encéphalites est soumise à une large variabilité et devra tenir compte du statut immunitaire du patient, mais aussi de la saisonnalité, voire des zones géographiques de résidence ou de séjour.

L'incidence des encéphalites infectieuses est estimée en France à 2 cas pour 100 000 habitants (non infectés par le VIH) dont près d'un tiers demeurent sans diagnostic étiologique (9).

4.1.2.3. Abscess cérébraux

Les abcès cérébraux correspondent à une suppuration intracrânienne dans une cavité néoformée. **L'origine est bactérienne dans 95 % des cas** (avec une atteinte polymicrobienne pour près d'un quart des patients) et provient le plus souvent d'un foyer infectieux initial, aussi bien proximal que distal. Les abcès peuvent être responsables de séquelles déficitaires ou d'épilepsie dans 20 à 30 % des cas et ont une mortalité élevée de l'ordre de 15 %.

Sur le plan épidémiologique, il s'agit d'une **cause rare d'infection neuroméningée** (0,3 à 0,9 patient pour 100 000 habitants et par an) **mais sévère qui concerne en majorité les hommes** (70 %), avec un âge moyen de 34 ans (6, 8). Parmi les circonstances de survenues, en premier lieu est retrouvé (40 à 50 % des cas) une atteinte par dissémination contiguë de pathogènes provenant d'une otite, d'une mastoïdite (33 %), d'une sinusite (10 %), ou d'une méningite (6 %). L'autre principal mode d'atteinte est *via* une dissémination hématogène (30 à 40 % des cas) de pathogènes initialement responsables d'endocardites (13 %), d'infections pulmonaires (8 %), ou dentaires (5 %). La caractérisation du foyer infectieux primitif est donc particulièrement utile dans la recherche étiologique.

4.1.2.4. Paralysies flasques aiguës

La paralysie flasque aiguë (PFA) caractérisée par l'inflammation des neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle épinière est un syndrome clinique qui reste à l'heure actuelle rare en France.

De nombreuses causes peuvent être à l'origine d'une PFA, la plupart étant non infectieuses (10). Lorsque l'étiologie est infectieuse, la pathologie est actuellement décrite comme une maladie semblable à la poliomyélite avec un prodrome viral suivi d'une lésion de la matière grise. Cette affection est d'installation rapide en contexte fébrile, et provoque une paralysie flasque touchant le plus souvent les membres inférieurs, voire également les muscles respiratoires (11, 12).

Sur le plan épidémiologique, la PFA d'origine infectieuse est une **maladie émergente qui, depuis 2012, touche principalement la population pédiatrique à travers le monde**. Les rares cas d'adultes rapportés étaient souvent immunodéprimés et présentaient des taux de mortalité plus élevés. Les hommes sont légèrement plus touchés que les femmes, et être de sexe masculin a de surcroît été identifié comme un facteur de risque important pour la PFA (13, 14).

Remarque : par la suite, seule la paralysie flasque aiguë d'origine infectieuse sera traitée dans le reste du rapport.

Remarque importante :

1. Les méningites et encéphalites seront dans la suite du rapport présentées selon leurs formes cliniques les plus fréquentes : **les méningites à LCS trouble (purulent ou panaché), et les méningites et méningo-encéphalites à LCS clair**. En effet, dans la pratique, les encéphalites sont le plus souvent des méningo-encéphalites et il n'est pas toujours aisé de distinguer une méningite d'une encéphalite sur le plan clinique, leurs symptômes n'étant pas mutuellement exclusifs.
2. De plus, les infections neuroméningées présentant à la fois une atteinte des méninges et de l'encéphale sont très fréquentes, les encéphalites infectieuses étant d'ailleurs le plus souvent des méningo-encéphalites. **Ceci explique une prise en charge avec un tronc commun similaire** où la première orientation étiologique tient compte à la fois de la clinique du patient, de ses caractéristiques (âge et facteurs de risque potentiels) et des caractéristiques du liquide cébrospinal (LCS).


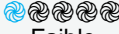



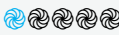
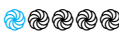
4.1.3. Description et analyse méthodologique des documents retenus

4.1.3.1. Méningites à LCS trouble (purulent ou panaché)

Parmi les publications identifiées, il a été retenu :

- **trois revues systématiques** :
 - *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*, 2016 (15),
 - *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, 2024 (16),
 - *Góralaska et al.*, 2018 (17) ;
- **sept recommandations de bonne pratique (RBP) dont** :
 - une française : Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), 2019 (18),
 - cinq britanniques : *UK Joint Specialist Societies (UK-JSS)*, 2016 (19), 4 *BMJ Best Practice (2022-2023)* (20-23),
 - une nord-américaine : *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, 2018 (24).

Tableau 5. Résultats de la littérature sur la prise en charge des méningites aiguës communautaires¹⁸.

Organisme ou auteur, année, référence	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la publication	Éléments d'intérêts retenus
ESCMID, 2016 (15)	Revue systématique	 Modérée	- Agents responsables - Epidémiologie - Stratégie de prise en charge standard - Tests diagnostiques de référence - Place des TAAN dans la stratégie diagnostique
Góralaska <i>et al.</i> , 2018 (17)	Revue systématique	 Faible	Idem
NICE, 2024 (16)	Revue systématique	 Elevée	Idem
SPILF, 2019 (18)	Recommandations de bonne pratique sans revue systématique de la littérature	 Modérée	Idem
JSS, 2016 (19)	Recommandations de bonne pratique sans revue systématique de la littérature	 Modérée	Idem
<i>BMJ Best Practice</i> , 2022-2023 <i>Meningitis :</i> - <i>bacterial in adults</i> (21) - <i>bacterial in children</i> (22) - <i>viral</i> (23) - <i>fungus</i> (20)	Recommandations de bonne pratique avec revue systématique de la littérature mais non explicitée	 Faible	Idem
IDSA, 2018 (24)	Recommandations de bonne pratique sans revue systématique de la littérature	 Faible	- Agents responsables - Stratégie de prise en charge standard - Tests diagnostiques de référence - Place des TAAN dans la stratégie diagnostique

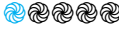

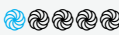

4.1.3.2. Méningites / méningo-encéphalite à LCS clair

Parmi les publications identifiées, il a été retenu :

- **une revue systématique :**
 - Góralaska *et al.*, 2018 (17) ;
- **quatre RBP dont :**
 - une française : Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), 2017 (25),
 - deux anglaises : *National Health Service (NHS), paediatric department*, 2024 (26), *BMJ Best Practice*, 2022 (27),
 - une nord-américaine : *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, 2018 (24).

¹⁸ La description détaillée de la sélection documentaire est présentée dans les annexes 5 et 6.

Tableau 6. Résultats de la littérature sur la prise en charge des méningites et méningo-encéphalites à LCS clair¹⁹.

Organisme ou auteur, année, référence	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la publication	Éléments retenus
Góralaska <i>et al.</i> , 2018 (17)	Revue systématique	 Faible	- Agents responsables - Epidémiologie - Stratégie de prise en charge standard - Tests diagnostiques de référence - Place des TAAN dans la stratégie diagnostique
SPILF, 2017 (25)	Recommandations de bonne pratique avec revue systématique de la littérature	 Modérée	Idem
NHS, 2024 (26)	Recommandations de bonne pratique sans description de la méthodologie adoptée	 Faible	Idem
<i>BMJ Best Practice Encephalitis</i> , 2022 (27)	Recommandations de bonne pratique avec revue systématique de la littérature mais non explicitée	 Faible	Idem
IDSA, 2018 (24)	Avis d'experts sans revue systématique de la littérature	 Faible	- Agents responsables - Stratégie de prise en charge standard - Tests diagnostiques de référence - Place des TAAN dans la stratégie


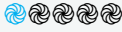

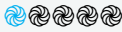

4.1.3.3. Abscess cérébraux

Parmi les publications identifiées, il a été retenu :

- **trois revues systématiques :**
 - Thy *et al.*, 2022 (28),
 - ESCMID, 2024 (29),
 - Góralaska *et al.*, 2018 (17) ;
- **deux RBP :**
 - une britannique : *BMJ Best Practice*, 2021 (30),
 - une nord-américaine : IDSA, 2018 (24).

¹⁹ La description détaillée de la sélection documentaire est présentée dans les annexes 5 et 6.

Tableau 7. Résultats de la littérature sur la prise en charge des abcès cérébraux²⁰.

Organisme ou auteur, année, référence	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la publication	Éléments retenus
ESCMID, 2024 (29)	Recommandations sur le diagnostic et le traitement des abcès cérébraux avec revue systématique	 Elevée	- Agents responsables - Stratégie de prise en charge standard - Tests diagnostiques de référence - Place des TAAN dans la stratégie diagnostique
Thy <i>et al.</i> , 2022 (28)	Mise à jour des connaissances sur la prise en charge des abcès chez le patient immunocompétent	 Faible	- Agents responsables - Epidémiologie - Stratégie de prise en charge standard - Tests diagnostiques de référence
Góralaska <i>et al.</i> , 2018 (17)	Revue systématique	 Faible	- Agents responsables - Epidémiologie - Stratégie de prise en charge standard - Tests diagnostiques de référence - Place des TAAN dans la stratégie diagnostique
<i>BMJ Best Practice Brain abscess</i> , 2021 (30)	Recommandations de bonne pratique avec revue systématique de la littérature mais non explicitée	 Faible	Idem
IDSA, 2018 (24)	Avis d'experts sans revue systématique de la littérature	 Faible	- Agents responsables - Stratégie de prise en charge standard - Tests diagnostiques de référence - Place des TAAN dans la stratégie diagnostique

4.1.3.4. Paralysies flasques aiguës

Parmi les publications identifiées, il a été retenu :

- **une revue systématique nord-américaine :**
 - Kozlowski *et al.*, 2023 (13).

Tableau 8. Résultats de la littérature sur la prise en charge des paralysies flasques aiguës²⁰.

Organisme ou auteur, année, référence	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la revue	Éléments retenus
Kozlowski <i>et al.</i> , 2023 (13)	Revue systématique de la littérature	 Faible	- Agents responsables - Epidémiologie - Stratégie de prise en charge standard - Tests diagnostiques de référence

²⁰ La description détaillée de la sélection documentaire est présentée dans les annexes 5 et 6.

4.1.4. Principales populations cibles et agents infectieux

Les tableaux 9 à 12 ci-dessous synthétisent les principales populations cibles et agents infectieux responsables des indications présentées. Les méningites et les encéphalites sont présentées selon leurs formes cliniques usuelles : méningites à LCS trouble, et méningites et méningo-encéphalites à LCS clair identifiées par l'analyse critique de la littérature synthétique.

Concernant les abcès cérébraux, l'analyse de la littérature ayant montré que l'étiologie des agents responsables étant fortement corrélée à la porte d'entrée du foyer infectieux initial, ils seront principalement présentés sous cet axe.

4.1.4.1. Suspicion de méningite à LCS trouble (purulent ou panaché)

Le Tableau 9 ci-dessous résume les agents infectieux à rechercher en première intention au sein des populations cibles rapportées par l'analyse critique de la littérature. Les agents présents dans ce tableau sont ceux pour lesquels un consensus²¹ entre les publications existe. La description complète des agents cités par ces publications est disponible en annexe 7.

Tableau 9. Synthèse de la littérature concernant les méningites à LCS trouble (purulent ou panaché).

Populations	Nouveau-nés [0-2 mois]	Nourrissons et enfants [2 mois-17 ans]	Adultes [18-65 ans]	Adultes > 65 ans et autres personnes vulnérables ²²
Agents	<ul style="list-style-type: none"> - <i>S.agalactiae</i> - <i>E.coli</i> K1 - <i>L.monocytogenes</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>N.meningitidis</i> - <i>S.pneumoniae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>N.meningitidis</i> - <i>S.pneumoniae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>N.meningitidis</i> - <i>S.pneumoniae</i> - <i>L.monocytogenes</i> - <i>H.influenzae b</i>

4.1.4.2. Suspicion de méningite ou méningo-encéphalites à LCS clair

Le Tableau 10 ci-dessous résume les agents infectieux à rechercher en première intention au sein des populations cibles rapportées par l'analyse critique de la littérature. Les agents présents dans ce tableau sont ceux pour lesquels un consensus²³ entre les publications existe. A noter que pour cette indication, la population pédiatrique est décrite de manière plus globale que pour les méningites à LCS trouble. La description complète des agents cités par ces publications est disponible en annexe 8.

Tableau 10. Synthèse de la littérature concernant les méningites et méningo-encéphalites à LCS clair.

Populations	Enfants [0-17 ans]	Adultes [18-65 ans]	Adultes > 65 ans et autres personnes vulnérables ²³
Agents	<ul style="list-style-type: none"> - Entérovirus - Herpes simplex 1 - Herpes simplex 2 - EBV - Virus de la rougeole - Adénovirus 	<ul style="list-style-type: none"> - Entérovirus - Herpes simplex 1 - Herpes simplex 2 - Virus varicelle-zona (VZV) - Virus de l'immodéficience humaine (VIH) 	<ul style="list-style-type: none"> - Virus d'Epstein-Barr (EBV) - Cytomégalovirus (CMV) - Virus de Herpes humain 6 (HHV-6) - <i>M.tuberculosis</i> - <i>T.pallidum</i> - <i>C.neoformans</i> - <i>T.gondii</i> - VIH

²¹ Agents désignés par la lettre « O » dans le tableau de l'annexe 7.

²² Les principales autres situations affectant la qualité de la réponse immunitaire sont : la grossesse, l'alcoolisme chronique, l'asplénie, l'immunodépression induite (corticothérapie prolongée, traitements immunosuppresseurs, hémopathies malignes, traitements anticancéreux, VIH non contrôlé, etc.) ou innée.

²³ Agents désignés par la lettre « O » dans le tableau de l'annexe 8.

4.1.4.3. Suspicion d'abcès cérébral

Le Tableau 11 ci-dessous résume les principaux agents infectieux responsables des abcès cérébraux selon l'analyse critique de la littérature. Les agents présents dans ce tableau sont ceux pour lesquels un consensus²⁴ entre les publications existe. La description complète des agents cités par ces publications est disponible en annexe 9.

Tableau 11. Synthèse de la littérature concernant les abcès cérébraux.

Porte d'entrée ou population	Agents
ORL/dentaire	Streptocoques du groupe anginos (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>Streptococcus intermedius</i>), anaérobies (<i>Actinomyces spp.</i> , <i>Prevotella sp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i>)
Endocardite/hématogène	Streptocoques oraux, bactéries du groupe HACCEK (<i>Haemophilus spp.</i> , <i>Aggregatibacter spp.</i> , <i>Cardiobacterium spp.</i> , <i>Capnocytophaga spp.</i> , <i>Eikenella corrodens</i> et <i>Kingella spp.</i>) ; <i>S.aureus</i>
Pulmonaire	Streptocoques anaérobies, <i>Actinomyces spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i>
Post-traumatique et post-neurochirurgical	<i>S.aureus</i>
Immunodéprimés	<i>Nocardia spp.</i> , <i>T.gondii</i> , <i>Aspergillus spp.</i>

Remarque : concernant la population pédiatrique, seul le *BMJ Best Practice* (30) donne des informations spécifiques sur cette population. Il y est fait part au sujet des nouveau-nés que *Proteus mirabilis* et *Citrobacter* sont les espèces les plus souvent isolées, tandis que chez les enfants, l'espèce *Streptococcus* est la plus en cause.

4.1.4.4. Suspicion de paralysie flasque aiguë

L'analyse de la revue systématique (13), met en évidence un lien établi entre l'émergence d'épidémies depuis 2014 de paralysies flasques aiguës « *polio-like* » et **l'infection aux entérovirus (EV) en particulier EV-D68**. La principale population cible sont les jeunes enfants. Lorsque des adultes sont atteints, il s'agit de personnes en situation d'immunodépression. Indépendamment de ces épidémies, un plus large panel d'agents infectieux peut être responsable de la survenue de paralysies flasques aiguës (arbovirus, virus West Nile, virus de l'encéphalite Japonaise, voire dans de rares cas des bactéries, champignons ou parasites).

Tableau 12. Synthèse de la littérature concernant les paralysies flasques aiguës.

Population	Enfants [0-17 ans]
Principal agent	<i>Entérovirus (EV-D68)</i>

²⁴ Agents désignés par la lettre « O » dans le tableau de l'annexe 9.

4.2. Résultats de la question d'évaluation 2

- **Question d'évaluation 2** : Parmi ces indications et populations identifiées, les TAAN sont-elles recommandées dans la prise en charge standard du patient ? Si oui, sous quelle(s) forme(s) ?

4.2.1. Tests diagnostiques impliqués dans la prise en charge du patient atteint de méningite à LCS trouble

4.2.1.1. En France

Lorsqu'une méningite est suspectée, l'objectif de la prise en charge diagnostique est de déterminer le plus rapidement possible si elle est d'origine bactérienne, forme grave de la maladie, nécessitant l'administration d'une antibiothérapie probabiliste en urgence.

Selon la recommandation française de bonne pratique en vigueur émise par la SPILF en 2019 (18), les tests à visée diagnostique dans la prise en charge des méningites (sans aucun signe de choc ou de bactériémie grave) reposent sur :

- **la pratique d'une ponction lombaire (PL)** (en l'absence de contre-indication) dans l'heure qui suit l'admission du patient aux urgences de manière à réaliser un examen microbiologique du LCS comportant les actes suivants :
 - **un examen macroscopique** : l'aspect du LCS²⁵ permet de donner une première orientation étiologique ; **une atteinte bactérienne est en générale suspectée devant un LCS d'aspect trouble** (eau de riz, purulent ou d'aspect panaché). **Un LCS d'aspect clair est le plus souvent évocateur d'une étiologie virale, mais n'exclut pas une atteinte bactérienne** (phrase précoce de la maladie, traitement antibiotique en amont de la PL, atteinte tuberculeuse ou par des bactéries atypiques²⁶) **voire fongique**,
 - **un examen cytologique** : un LCS d'aspect trouble signifie une réaction cellulaire d'au moins 200 leucocytes (principalement de type polynucléaires) par mm³. De manière générale, cette concentration dépasse le plus souvent les 1 000 éléments par mm³ en cas d'atteinte bactérienne tandis qu'il est observé moins de 100 leucocytes par mm³ si l'atteinte est virale. Néanmoins, cette dichotomie n'est pas toujours vérifiée et la détermination de l'origine bactérienne ou virale de la méningite doit également tenir compte des caractéristiques cliniques, biologiques (LCS et sériques) et microbiologiques,
 - **un examen biochimique** : en cas d'atteinte bactérienne, il est classique d'observer une hypoglycorachie (dont la valeur correspondra à moins de 40 % de celle de la glycémie), une hyperprotéinorachie (seuil d'une protéinorachie élevée variant de 0,5 à 1,2g/L) et des lactates supérieurs à 3,8mmol/L²⁷,
 - **une coloration de Gram** : celle-ci doit être effectuée systématiquement en cas d'examen direct positif, et quels que soient les résultats cytologiques et biochimiques. Elle permet de donner une première orientation diagnostique. En cas de positivité, un antibiogramme (avec détermination des concentrations minimales inhibitrices par E-Test pour le pneumocoque) est impératif,

²⁵ A l'état physiologique, le LCS est d'aspect « eau de roche ».

²⁶ Méningites à *Brucella* ou *Leptospira*.

²⁷ La valeur des lactates est à interpréter en considérant l'ensemble des valeurs cytologiques et biochimiques du LCS.

- la mise en culture (test de référence) : impérative en cas de suspicion d'atteinte bactérienne, elle permet la mise en évidence de la bactérie, la confirmation du diagnostic et la réalisation d'un antibiogramme afin de tester la sensibilité aux antibiotiques (pour le pneumocoque : détermination des concentrations minimales inhibitrices par E-Test),
- un test immunochromatographique à la recherche des antigènes solubles du pneumocoque, en cas de suspicion d'atteinte bactérienne,
- la recherche par PCR du méningocoque et du pneumocoque (et *Listeria* selon le terrain) (ou la réalisation d'une PCR universelle), en cas de forte suspicion de méningite bactérienne et d'examen direct négatif. Si une atteinte virale est privilégiée, la recherche par PCR d'un entérovirus²⁸ (principale étiologie chez le nourrisson et l'enfant) ou d'un herpès virus doit être effectuée ;
- **des prélèvements sanguins** pour réaliser :
 - deux paires d'hémocultures,
 - une numération sanguine complète,
 - le dosage de procalcitonine (ou CRP si non disponible) permet d'orienter vers une étiologie bactérienne,
 - une glycémie (pour comparaison à la valeur de la glycorachie),
 - une PCR méningocoque²⁹ dans les 24h suivant l'instauration du traitement en cas de suspicion de méningococcémie si hémocultures négatives,
 - une sérologie VIH chez l'adulte si suspicion d'atteinte virale ;
- **la pratique de prélèvements cutanés sur lésions pétéchiales** pour réaliser :
 - une PCR méningococcique en cas de suspicion de *purpura fulminans*.

4.2.1.2. A l'international

Au niveau international, les documents retenus (15, 16, 19-24), décrivent une prise en charge standard du patient atteint de méningite en alignement avec les recommandations françaises : homogénéité dans la description des populations cibles, des signes d'appels cliniques, des prélèvements et tests à effectuer, des agents causal à rechercher en première intention, des situations d'urgence à considérer et des traitements à administrer.

4.2.1.3. Place des TAAN simplex dans la stratégie diagnostique

Méningites d'origine bactérienne : l'ESCMID (15), le NICE (16), les *BMJ Best Practice* (20-23) et l'*UK Joint Specialist Societies* (19), font part, à l'instar de la recommandation française (18), de l'intérêt de recourir aux TAAN simplex dans le cas des cultures négatives malgré une suspicion d'atteinte bactérienne. Ce cas de figure est en effet possible, notamment lorsque l'antibiothérapie a dû être administrée en amont de la PL.

De plus, l'ESCMID, souligne que la TAAN représente une valeur ajoutée à la culture du LCS et à la coloration de Gram en raison de sa capacité à détecter les agents pathogènes plusieurs jours après l'initiation du traitement antibiotique. Elle représente de plus, d'après les *BMJ Best Practice*, un outil utile pour différencier les méningites bactériennes des méningites virales. Toutefois l'ESCMID, le NICE, et les *BMJ Best Practice* pointent également les limites de ce test, notamment l'impossibilité d'évaluer la sensibilité aux antimicrobiens, de caractériser le sous-type du micro-organisme ou encore

²⁸ La PCR recherchant un entérovirus doit aussi être effectuée sur prélèvement sanguin, oro-pharyngé et de selles.

²⁹ La PCR recherchant le méningocoque doit aussi être effectuée sur les lésions cutanées purpuriques lorsqu'elles existent.

d'en déterminer la viabilité, qui la rende non substituable aux techniques de microbiologie traditionnellement utilisées (culture, coloration de Gram, antibiogramme notamment).

Enfin, l'ESCMID fait mention que, parmi les études qui ont évalué les caractéristiques de la PCR sur le LCS, les sensibilités observées sont *a minima* modérément sensibles et varient selon l'agent causal : de 79 à 100 % pour *S. pneumoniae*, de 91 à 100 % pour *N. meningitidis* et de 67 à 100 % pour *H. influenzae*, et avec une spécificité rapportée de 95 à 100 % pour tous les micro-organismes. Concernant *L. monocytogenes* dont la recherche est recommandée seulement chez les personnes à risque, l'ESCMID émet un doute sur la valeur ajoutée de la PCR par rapport à la culture. D'après la SPILF (25), la sensibilité de cette PCR est de 58 % et sa spécificité de 100 %.

4.2.1.4. Place des TAAN multiplex dans la stratégie diagnostique

A ce jour, la place de l'utilisation des TAAN multiplex dans la prise en charge standard du patient atteint de méningite aiguë communautaire n'est pas définie par les recommandations ci-dessus. Parmi elles, la SPILF (18), le NICE (16) et l'IDSA (24), décrivent soit une expérience limitée de cet outil, soit la nécessité de mener des évaluations rigoureuses sur leurs performances diagnostiques afin de pouvoir décrire leurs rôles dans la stratégie de prise en charge.

4.2.1.5. Conclusions sur la place des TAAN chez le patient atteint de méningite à LCS trouble

1. Les TAAN simplex méningocoque, pneumocoque (et *Listeria* si patient à risque) sont recommandées dans les situations suivantes :

- en 1^{ère} intention dans le LCS si l'examen direct est négatif mais qu'il y a une forte suspicion d'atteinte bactérienne (sans attendre le résultat de la culture) ;
- en 2^{ème} intention dans le LCS en cas de culture négative à 24h alors que l'examen direct était positif ;
- cas particulier : si suspicion d'une méningococcémie, PCR en 1^{ère} intention dans le sang si hémocultures négatives pour la recherche du méningocoque, et également sur biopsie cutanée si suspicion de *purpura fulminans* quel que soit le résultat de l'examen direct du LCS et de sa culture à 24h.

Remarque : la PCR universelle qui met en évidence l'ADNr 16S bactérien est une alternative également recommandée à la PCR simplex.

2. Les TAAN multiplex ne sont pas recommandées en 1^{ère} intention dans la prise en charge standard du patient atteint de méningite à LCS trouble d'après l'analyse de la littérature synthétique.

4.2.2. Tests diagnostiques impliqués dans la prise en charge standard du patient atteint de méningite ou méningo-encéphalite à LCS clair

4.2.2.1. En France

Dans le cas des infections neuroméningées à LCS clair, l'objectif de la prise en charge est de savoir au plus vite si le patient est atteint d'une méningo-encéphalite d'origine herpétique (HSV1, HSV2 ou VZV), forme grave de la maladie qui constitue une urgence médicale en raison d'un risque de mortalité

élevé. A l'inverse, les méningites virales (herpétiques ou non) sont en générale bénignes et spontanément résolutive sans traitement.

Selon la recommandation française de bonne pratique en vigueur émise par la SPILF en 2017 (25), les tests à visée diagnostique spécifiques de la prise en charge des méningites et méningo-encéphalites à LCS clair reposent sur :

- **la pratique d'une ponction lombaire** permettant un examen macroscopique et microbiologique du LCS à l'instar de la prise en charge des méningites à LCS trouble précédemment décrite (voir le paragraphe 4.2.1.1), qui doit rechercher impérativement :
 - les virus HSV, VZV et entérovirus par **PCR**,
 - *Mycobacterium tuberculosis* par culture (en cas de négativité des PCR précédentes ou de très forte suspicion clinique ou épidémiologique) ;
- **la pratique d'une ponction lombaire de contrôle à J+4 après le début des signes neurologiques, sur laquelle sera réalisée une PCR HSV pour définitivement écarter, le cas échéant, une méningo-encéphalite herpétique ;**
- **la pratique de prélèvements sanguins** pour réaliser :
 - une numération sanguine complète, un ionogramme sanguin, une glycémie,
 - un dosage de la CRP, un bilan hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines),
 - un bilan d'hémostase et un dosage des CPK,
 - une sérologie VIH (indispensable),
 - deux paires d'hémocultures ;
- **la pratique d'une imagerie cérébrale par IRM à réaliser en urgence.**

4.2.2.2. A l'international

La prise en charge standard du patient atteint d'encéphalite décrite dans le *BMJ Best Practice* dédié (27), est similaire aux recommandations françaises précédemment exposées : description des mêmes populations cibles (enfant, adulte, immunodéprimé), des signes d'appels cliniques, des prélèvements et tests à effectuer, des agents causaux à rechercher en première intention, des situations d'urgence à considérer et des traitements à administrer. Celle décrite par un département de pédiatrie du NHS (26), est également en cohérence avec le *BMJ Best Practice*, concernant la population pédiatrique spécifiquement traitée. Le document de l'IDSA (24), qui est davantage un guide technique à destination des laboratoires de microbiologie, ne précise pas la prise en charge médicale, mais est homogène quant aux agents de première ligne à rechercher.

4.2.2.3. Place des TAAN *simplex* dans la stratégie diagnostique

Méningites d'origine virale : la recommandation française (SPILF), ainsi que les recommandations anglaises et européenne sont alignées sur le fait que le recours à la PCR *simplex* sur LCS est le test diagnostique de référence pour confirmer une méningite virale. A l'inverse, ce test ne peut être considéré comme un test d'exclusion, car un test PCR négatif n'exclut pas nécessairement une méningite virale.

Chez le nourrisson et l'enfant, il est notamment recommandé de réaliser la PCR entérovirus lorsque la suspicion d'une étiologie bactérienne est définitivement écartée. La SPILF recommandait l'utilisation de l'automate Genexpert® en raison de ses performances diagnostiques (sensibilité de 86-100 % ; spécificité de 92-100 %) et du délai de rendu du résultat dans les 2 heures qui permettait, en cas de positivité, d'éviter la réalisation des PCR bactériennes et/ou d'arrêter une antibiothérapie probabiliste

initiée au préalable. Actuellement, seule la PCR entérovirus reste disponible puisque le test Xpert® EV permettant la recherche des entérovirus sur cet automate n'est plus proposé par le fabricant.

Méningo-encéphalites : les documents de la sélection bibliographique rapportent trois agents à rechercher systématiquement en première intention sur le LCS *via* une TAAN simplex pour chacun : le HSV, le VZV et les entérovirus (qui doivent être également recherchés sur prélèvement pharyngé et/ou de selles).

4.2.2.4. Place des TAAN multiplex dans la stratégie diagnostique

A ce jour, la place de l'utilisation des TAAN multiplex dans la prise en charge standard du patient atteint d'encéphalite infectieuse n'est pas définie par ces recommandations. Parmi elles, la SPILF (25) et l'IDSA (24), décrivent, à l'instar des méningites, une évaluation insuffisante de ces TAAN concernant le bénéfice clinique et leurs performances diagnostiques.

4.2.2.5. Conclusions sur la place des TAAN chez le patient atteint de méningite ou méningo-encéphalites à LCS clair

1. Les TAAN simplex sont recommandées dans les situations suivantes :

- en 1^{ère} intention pour rechercher chez l'adulte le HSV, VZV et entérovirus ;
- en 1^{ère} intention pour la recherche des entérovirus chez le nourrisson et l'enfant en cas de méningite avec faible suspicion d'étiologie bactérienne ;
- en 2^{ème} intention pour *Mycobacterium tuberculosis* sauf si très forte suspicion (clinique ou épidémiologique).

2. Les TAAN multiplex ne sont pas recommandées en 1^{ère} intention dans la prise en charge standard du patient atteint de méningite ou méningo-encéphalite à LCS clair d'après l'analyse de la littérature synthétique.

4.2.3. Prise en charge standard du patient atteint d'abcès cérébral

4.2.3.1. En France

De manière schématique et générale, selon la revue systématique menée par Thy *et al.* (28), les tests à visée diagnostique dans la prise en charge des abcès cérébraux pour les patients immunocompétents reposent sur :

- la réalisation d'une IRM pour localiser l'abcès, évaluer sa taille et fournir une approche étiologique ;
- la réalisation d'hémocultures (en amont de l'initiation de l'antibiothérapie) ;
- la réalisation d'une sérologie VIH et la détermination du statut immunitaire ;
- la ponction-aspiration, réalisée quasi-systématiquement pour toute lésion de plus de 10 mm avec drainage pour toute lésion d'au moins 25 mm ;
- l'identification par culture bactérienne, avec association si nécessaire au séquençage Sanger des amplicons d'ADNr 16S ;
- le séquençage de nouvelle génération (NGS) avec notamment l'identification de l'ADNr 16S, plus adapté au profil souvent polymicrobien des abcès cérébraux.

Remarque : il n'a pas été identifié de publication française pertinente décrivant la prise en charge médicale dans d'autres populations, par exemple chez les patients immunodéprimés. Néanmoins, cette revue systématique indique par ailleurs que chez les personnes vivant avec le VIH, *Toxoplasma gondii* est la principale cause d'abcès cérébral.

4.2.3.2. A l'international

La revue systématique faite par l'ESCMID (29), confirme l'importance de la place de l'IRM et de la ponction-aspiration dans la prise en charge des abcès cérébraux, mais n'aborde pas les techniques d'identification en laboratoire. Elle précise également le traitement antimicrobien et sa durée chez le patient immunocompétent et chez l'immunodéprimé.

Le *BMJ Best Practice* (30), a le même alignement sur la prise en charge médicale standard, en apportant des précisions sur les principaux pathogènes responsables selon la porte d'entrée (ORL/dentaire, hématogène, post-traumatique etc.) en population générale et chez les personnes immunodéprimées. Le document de l'IDSA (24), apporte des informations sur les différents micro-organismes impliqués.

4.2.3.3. Place des TAAN *simplex* dans la stratégie diagnostique

Chez le patient immunocompétent, il n'est pas fait mention de TAAN *simplex* concernant la recherche étiologique des abcès cérébraux, bien que l'ESCMID recommande (certitude modérée des preuves) « l'utilisation de diagnostics moléculaires³⁰, s'ils sont disponibles, dans les cas où la culture est négative (recommandation conditionnelle) ». En marge de la prise en charge standard du patient, l'ESCMID recommande, en zone d'endémie, la réalisation d'une PCR sur pus d'abcès recherchant *M. tuberculosis* (en complément de la culture et de la coloration de Ziehl-Nielsen), et le *BMJ Best Practice* recommande une PCR identifiant *T. gondii* sur le LCS, chez les patients immunodéprimés avec forte suspicion. L'IDSA cite également ces deux PCR à effectuer dans les mêmes contextes.

4.2.3.4. Place des TAAN multiplex dans la stratégie diagnostique

Il n'est pas fait mention de l'utilisation de TAAN multiplex dans la stratégie diagnostique des abcès cérébraux. Ce résultat était attendu en raison de l'absence de TAAN multiplex commercialisée pour cette indication.

4.2.3.5. Conclusions sur la place des TAAN chez le patient atteint d'abcès cérébral

1. Les TAAN *simplex* ne sont pas recommandées en 1^{ère} intention de manière générale, mais peuvent l'être dans les situations précises suivantes :

- chez les **personnes vivant en zone d'endémie** : TAAN *M. tuberculosis* sur pus d'abcès ;
- chez les **personnes vivant avec le VIH** avec immunodépression : TAAN *T. gondii* dans le LCS.

2. Les TAAN multiplex ne sont pas recommandées dans la prise en charge standard du patient atteint d'abcès cérébral.

³⁰ La TAAN comme le NGS rentrent dans le champ des diagnostics moléculaires.

4.2.4. Prise en charge standard du patient atteint de paralysie flasque aiguë

4.2.4.1. En France

Aucune méta-analyse, revue systématique ou recommandation professionnelle n'a été identifiée au niveau français pour cette indication.

4.2.4.2. A l'international

Une revue systématique de Kozlowski *et al.* (13) en 2023, a été identifiée sur le plan international.

De manière schématique, celle-ci décrit que le diagnostic repose sur la conjonction d'éléments observés sur le plan de la clinique, de la neuro-imagerie et de la biologie.

L'investigation biologique devra faire appel *a minima* à :

- la pratique d'une PL afin de rechercher le génome des EV dans le LCS par **RT-PCR** et de réaliser un examen cytot bactériologique et biochimique du LCS ;
- un écouvillonnage de gorge ou nasopharyngé, un recueil des selles et un prélèvement sanguin pour une recherche également par **RT-PCR** des EV, car leur génome est très rarement retrouvé dans le LCS en cas d'atteinte sévère du SNC.

4.2.4.3. Place des TAAN simplex dans la stratégie diagnostique

Comme évoqué dans la stratégie diagnostique, il est recommandé de procéder à une TAAN simplex pour rechercher la présence d'entérovirus, notamment le variant EV-D68 formellement mis en cause dans les vagues épidémiques de paralysies apparues depuis 2012 aux Etats-Unis.

4.2.4.4. Place des TAAN multiplex dans la stratégie diagnostique

Il n'est pas fait mention de l'utilisation de TAAN multiplex dans la stratégie diagnostique des paralysies flasques aiguës. Ce résultat était attendu en raison de l'absence de TAAN multiplex commercialisée pour cette indication.

4.2.4.5. Conclusions sur la place des TAAN chez le patient atteint de paralysie flasque aiguë

1. Les TAAN simplex sont recommandées en 1^{ère} intention dans la situation suivante :

- recherche des **entérovirus (notamment EV-D68) (recherche dans le LCS, sang, sur écouvillon pharyngé et dans les selles).**

2. Les TAAN multiplex ne sont pas recommandées dans la prise en charge standard du patient atteint de paralysie flasque aiguë.

4.3. Résultats de la question d'évaluation 3

Pour rappel, la troisième question d'évaluation est la suivante :

- **Question d'évaluation 3** : Que sait-on des performances des TAAN multiplex et de leur impact sur la prise en charge standard du patient ?

4.3.1. Performances diagnostiques actuelles des TAAN multiplex


4.3.1.1. Description et analyse méthodologique des documents retenus

A ce jour, seules les TAAN multiplex pour le diagnostic étiologique des méningites et encéphalites les plus courantes, sont disponibles sur le marché. La liste des principaux industriels et des kits proposés est résumée en annexe 12.

→ Parmi les publications identifiées, il a été retenu :

- une méta-analyse : Trujillo-Gómez *et al.*, 2022 (31).

Tableau 13. Résultats de la littérature décrivant les performances diagnostiques de la TAAN multiplex *FilmArray* panel ME.

Organisme ou auteur, année, référence	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la revue	Éléments retenus
Trujillo-Gómez <i>et al.</i> , 2022 (31)	Méta-analyse avec revue systématique	 Excellente	- Sensibilité - Spécificité - Faux-positif - Faux-négatif - Analyse en sous-groupe

Trujillo-Gomez *et al.*, 2022

Il s'agit de la méta-analyse la plus récente et la plus robuste établie à ce jour s'intéressant aux performances diagnostiques (sensibilité, spécificité et leurs paramètres associés : vrais et faux-positifs, vrais et faux-négatifs) de la TAAN multiplex *BioFire® FilmArray®* de chez Biomérieux, panel méningite/encéphalite (ME), qui recherche 14 agents (couramment impliqués dans les infections du système nerveux central (SNC)). Cette TAAN multiplex est presque exclusivement la seule à avoir fait l'objet d'études cliniques évaluant ses performances diagnostiques et/ou son impact sur les durées du séjour hospitalier et des traitements anti-infectieux (*cf.* annexe 12).

La recherche documentaire a été réalisée depuis la création des bases de données (*Medline, Embase* et *Web of Science*), ainsi que la littérature grise dans les bases de données *WorldWideScience, National Technical Information Service (NTIS)* et *OpenGrey*) jusqu'au 1^{er} septembre 2021. Au total, 19 études observationnelles, qui mesuraient simultanément le test de référence (culture du LCR/sang pour les bactéries, TAAN spécifique pour les virus) et la TAAN multiplex *FilmArray/ME* chez des patients immunocompétents suspectés d'une infection du SNC, ont été retenues. La population étudiée comprend aussi bien des adultes, des enfants et des nouveau-nés.

Les biais des études ont été estimés par les auteurs par l'outil QUADAS-2. Le processus de sélection des études et d'extraction de leurs données a été réalisé par deux lecteurs indépendants. Cette méta-analyse a été réalisée selon les standards internationaux en termes de recherche bibliographique, d'analyse de la certitude des preuves synthétisées, de leur interprétation et de la présentation des résultats (PRISMA et GRADE) (*cf.* annexe 5).

Cette méta-analyse présente les résultats selon deux scénarii :

- le premier (scénario 1) compare le résultat de la multiplex à celui du test de référence ;
- le second (scénario 2) correspond au scénario 1 auquel le résultat du test de référence est complété par des données clinico-biologiques (prise en compte de la clinique, réalisation d'une TAAN simplex de confirmation, d'un test antigénique, exploitation des résultats du LCS) afin de renforcer le diagnostic. Ce scénario a été opéré seulement en cas de discordance dans le scénario 1.

La grande limite de cette méta-analyse est que le scénario 2 n'a pas été réalisé en aveugle du résultat du scénario 1, ce qui peut engendrer un biais de jugement de la part des opérateurs.

Les principaux résultats marquants de cette publication sont les suivants :

- le panel **FilmArray/ME** montre d'après les conclusions de la méta-analyse, **une sensibilité sous-optimale avec le scénario 1 pour les bactéries (89,5 % ; IC_{95%} : [81,1-94,4]) et HSV-1 (75,5 % ; IC_{95%} : [51,2-90,1]), mais élevée pour les autres virus analysés (supérieure à 90 %) ; une spécificité élevée pour les bactéries à 97,4 % ; IC_{95%} : [94-98,9] et de plus de 99 % pour l'ensemble des virus étudiés** de ce panel (HSV-1, HSV-2, VZV et entérovirus) responsables d'infections du SNC chez le patient immunocompétent ;
- dans le détail, **ce test multiplex a montré des valeurs de sensibilité les plus faibles pour *L. monocytogenes*, *H. influenzae*, *E. coli*, *S. agalactiae* et HSV-1, quel que soit le scénario (cf. Tableau 14). Leur validité diagnostique risque ainsi d'être sous-optimale. A l'inverse, les sensibilités (dans les deux scénarii) étaient élevées pour VZV, HSV-2 et surtout pour les entérovirus (scénario 2 : 99,8 % ; IC_{95%} [86,1-97,4]) ;**
- **les auteurs recommandent par ailleurs de ne pas utiliser ce test comme seul outil du diagnostic** (scénario 1), mais de l'intégrer au sein d'une analyse médicale intégrale, incluant les résultats du LCS et les manifestations cliniques (scénario 2), ceci en raison d'un risque de biais élevé des études. Pour les bactéries, cette méta-analyse a calculé un taux de faux-positifs de 46,4 % avec le scénario 1, mais chutant à 9,4 % avec le scénario 2. Ceci suggère que **dans de nombreux cas, l'apport de résultats complémentaires (biologiques et cliniques) a permis d'éclairer le clinicien là où l'utilisation seule du test multiplex n'a pu le faire**. Néanmoins, la réalisation de ce second scénario aurait dû être effectuée en aveugle du résultat de la multiplex pour permettre une comparaison plus robuste, ce qui fait défaut dans cette méta-analyse ;
- au sein des analyses en sous-groupes (0-3 mois, nourrissons et enfants, patients présentant des anomalies du LCR et patients ayant déjà pris des antibiotiques), les résultats de cette méta-analyse mettent en évidence des **sensibilités pour les bactéries plus faibles chez les enfants** que celles obtenues dans les analyses globales, tandis que les spécificités restent élevées. A l'inverse, les valeurs de **sensibilité et de spécificité pour les bactéries sont très élevées chez les patients présentant des anomalies du LCS, suggérant un usage préférentiel de ce test à cette population** de plus grande probabilité pré-test.

Tableau 14. Synthèse des performances de la TAAN multiplex « FilmArray/ME » d'après la méta-analyse de Trujillo-Gomez *et al.*, 2022 (31).

Micro-organisme	Scénario 1				Scénario 2			
	Patients testés	Comparateur	Se (%) IC à 95 %	Sp (%) IC à 95 %	Patients testés	Comparateur	Se (%) IC à 95 %	Sp (%) IC à 95 %
<i>E. coli K1</i>	4 743	Culture LCS/Sang	70,9 [50,2-85,5]	99,6 [99,1-99,8]	2 570	TAAN/analyse- LCS/clinique	76,3 [47,6-91,9]	99,6 [98,7-99,9]
<i>H. influenzae</i>	4 959	Culture LCS/Sang	64,9 [39,5-84]	99,4 [98,9-99,6]	3 176	TAAN/analyse- LCS/clinique	81,1 [55,6-93,6]	99,8 [99,5-99,9]
<i>L. monocytogenes</i>	1 332	Culture LCS/Sang	70,4 [40-89,5]	98,9 [96,9-99,6]	550	TAAN/analyse- LCS/clinique	80,4 [40,4-96,1]	99,5 [97,8-99,9]
<i>N. meningitidis</i>	3 501	Culture LCS/Sang	74,5 [40-89,5]	99,1 [98,6-99,5]	1 950	TAAN/analyse- LCS/clinique	84,4 [53,9-96,2]	99,1 [98,8-99,9]
<i>S. agalactiae</i>	5 266	Culture LCS/Sang	71,5 [49,6-86,5]	99,5 [98,5-99,9]	2 543	TAAN/analyse- LCS/clinique	81,4 [52,3-94,6]	99,4 [97,7-99,9]
<i>S. pneumoniae</i>	7 090	Culture LCS/Sang	87,5 [77-94]	98,5 [97-99,3]	5 287	TAAN/analyse- LCS/clinique	93 [83,3-97,2]	99,4 [98,2-99,8]
EV	6 883	TAAN	93,8 [87-97,2]	99,3 [98,7-99,7]	6 883	Autre TAAN/analyse- LCS/clinique	99,8 [86,1-97,4]	99,9 [99,7-100]
HSV1	6 883	TAAN	75,5 [51,2-90,1]	99,9 [94,7-100]	6 883	Autre TAAN/analyse- LCS/clinique	78,2 [58,1-90,3]	99,9 [99,8-100]
HSV2	6 883	TAAN	94,4 [83,9-98,2]	99,9 [99,7-100]	6 883	Autre TAAN/analyse- LCS/clinique	94,5 [84,2-98,2]	99,9 [99,8-100]
VZV	6 897	TAAN	91,4 [78,9-96,9]	99,8 [98,7-100]	6 897	Autre TAAN/analyse- LCS/clinique	93,3 [83,6-97,4]	99,9 [99,6-100]

Par ailleurs, les auteurs ont exclu de la méta-analyse le cytomégalovirus, le HHV-6, le parechovirus humain et *Cryptococcus neoformans/gattii*, estimant qu'ils ne jouent pas un rôle clair dans les infections du SNC du patient immunocompétent. Un travail similaire pour ces micro-organismes devrait donc être mené pour évaluer leurs performances diagnostics lorsqu'ils sont multiplexés.

Remarque : bien que les deux revues générales suivantes soient prises en compte dans la méta-analyse de Trujillo-Gómez *et al.*, elles sont mises en avant dans ce rapport d'évaluation, car elles apportent des résultats complémentaires non publiés par la méta-analyse.

Leber *et al.*, 2016

L'étude de Leber *et al.* (32), incluse dans la méta-analyse de Trujillo-Gomez *et al.*, est **présentée ici à titre indicatif, car elle permet d'apporter des valeurs de performances pour les micro-organismes non couverts par la méta-analyse** (*cf.* Tableau 15).

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, comparant les résultats de la TAAN multiplex *FilmArray* panel ME sur 1 560 échantillons de LCS à ceux obtenus par les tests de référence usuels : TAAN simplex pour les virus et culture pour les autres agents. D'un point de vue démographique, le nombre d'hommes et de femmes inscrits était presque égal (51 % vs 49 %). La majorité des échantillons (93 %) provenaient de patients hospitalisés ou se présentant au service des urgences (59 % et 34 %) respectivement. La répartition par âge comprenait une majorité d'adultes âgés de 18 ans ou plus (59 %).

Concernant les estimations de la sensibilité, la largeur très importante des intervalles de confiance en raison du faible nombre de cas positifs pour les agents présents dans le tableau ci-dessous, montre la faible puissance de cette étude et rend difficile l'interprétation des performances.

L'intérêt de cette publication est qu'elle rapporte pour les agents non étudiés par la méta-analyse de Trujillo-Gomez *et al.*, un **taux de faux-positifs élevé pour *C. neoformans* (40 %) et le cytomégalovirus (CMV) (33 %)**. Dans une moindre mesure, sur un total de 21 positifs à *Human Herpesvirus 6* (HHV-6), trois étaient faussement positifs.

Tableau 15. Synthèse des performances de la TAAN multiplex *FilmArray/ME* pour le cytomégalovirus, le HHV-6, le parechovirus humain et *Cryptococcus neoformans/gattii* d'après Leber *et al.*, 2016 (32).

Micro-organisme	LCS testés	Comparateur	Se (%) IC à 95 %	Sp (%) IC à 95 %
CMV	1 560	TAAN simplex	100 [43,9-100]	99,8 [99,4-100]
HHV6	1 560	TAAN simplex	85,7 [65,4-95,0]	99,7 [99,3-99,9]
HPeV	1 560	TAAN simplex	100 [70,1-100]	99,8 [99,4-99,9]
<i>C. neoformans / gattii</i>	1 560	Séquençage	100*	99,7 [99,3-99,9]

*Intervalle de confiance à 95 % pour la sensibilité non calculée dans la publication en raison d'un seul cas positif dans les LCS testés.

Lindström *et al.*, 2022

L'étude de Lindström *et al.* (33), incluse dans la méta-analyse de Trujillo-Gomez *et al.*, est présentée également à titre indicatif pour la même raison que la précédente publication.

Il s'agit ici d'une étude monocentrique prospective sur 34 mois durant laquelle tous les échantillons de LCS envoyés au laboratoire de microbiologie ont été analysés par la TAAN multiplex *FilmArray* panel ME et comparés aux tests de référence (TAAN simplex pour les virus, culture pour les bactéries et microscopie directe, culture et analyse de l'antigène cryptococcique dans le LCS pour *C. neoformans*).

L'intérêt de cette publication est qu'elle met en garde les résultats positifs pour HHV-6 obtenus par la TAAN multiplex. L'ensemble de leurs échantillons positifs pour HHV-6 : 26, sont de vrais-positifs mais proviennent de patients indemnes sur le plan clinique. En effet, HHV-6 peut être détecté dans le LCS sous forme de virus latent ou à la suite de l'intégration chromosomique de l'ADN du HHV-6 dans les lymphocytes en l'absence de maladie. **Un résultat positif du panel ME pour HHV-6 ne devrait donc pas être interprété de manière isolée.**

Documents parus ultérieurement à la méta-analyse de Trujillo-Gómez *et al.*

Trois publications parues ultérieurement à la méta-analyse de Trujillo-Gómez *et al.* ont été retenues : Sunnerhagen *et al.* (34), López *et al.* (35) et Ngo Nsoga *et al.* (36). Leur analyse est détaillée en annexe 10.

Pour chacune, il s'agit d'une étude rétrospective sur plusieurs centaines de patients. Les résultats de la TAAN *FilmArray* ont été comparés aux résultats des techniques de laboratoires conventionnellement utilisées (culture pour les bactéries, PCR pour les virus, recherche antigénique et coloration directe à l'encre de Chine pour *C. neoformans*). Les taux de concordances globaux entre les résultats obtenus

par la TAAN multiplex et ses comparateurs varient de 74,3 % à 100 % dans ces publications. Pour Sunnerhagen *et al.* (34) et López *et al.* (35), les valeurs prédictives ont été calculées. La TAAN multiplex *FilmArray* est associée à une valeur prédictive négative très élevée entre 97,4 et 100 % et à une valeur prédictive positive un peu plus faible de 73 % à 100 % selon les agents, en raison d'un taux élevé de faux-positifs dans les trois études allant de 15,9 % à 28,6 % et concernant en majorité HHV-6 (34, 36). La sensibilité globale a été déterminée seulement dans la publication de López *et al.* (35) estimée à 81 % (IC à 95 % : 70,6 %-89,0 %) et 89,9 % (IC à 95 % : 85,4 %-93,4 %).

Ces résultats vont dans le même sens que la méta-analyse de Trujillo-Gómez *et al.* qui montre que cette TAAN multiplex est plus performante pour un diagnostic de confirmation de la maladie que d'exclusion, et souligne aussi le même problème de positivité à HHV-6 évoqué précédemment.

Parmi les agents du panel, ceux ayant les moins bonnes performances diagnostiques dans ces publications sont pour les virus : HHV-6 (responsable de la majorité des faux-positifs) et HSV-1. L'intégration chromosomique de HHV-6 est fréquemment décrite pour être responsable de la survenue de ces faux-positifs. Concernant HSV-1, la survenue de faux-positifs est inhabituelle par rapport aux résultats des autres publications et pourrait être expliquée, d'après López *et al.* (35), par une contamination hématologique des échantillons de LCS. Pour les bactéries, quelques faux-positifs ont également été obtenus, à savoir pour *S. agalactiae*, *L. monocytogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* par une contamination hématologique des échantillons de LCS. Pour les bactéries, quelques faux-positifs ont également été obtenus, à savoir pour *S. agalactiae*, *L. monocytogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*.

L'étude de Ngo Nsoga *et al.* (36), renseigne également que le taux de concordance positif de la TAAN multiplex atteint 100 % lorsque des critères de sélection (critères de Reller modifiés³¹) sont appliqués. Ces critères permettraient d'exclure en toute sécurité les patients pour lesquels l'utilisation de la TAAN multiplex n'est pas pleinement justifiée. Parmi ces critères, l'absence de pléïocytose du LCS (leucocytes > 5/mm³) semble être le critère d'exclusion le plus pertinent.

Ce résultat est également concordant avec la méta-analyse de Trujillo-Gómez *et al.*, où les performances diagnostiques du test sont très élevées chez les patients présentant des anomalies du LCS.

4.3.1.2. Conclusions

La TAAN multiplex *FilmArray* panel ME présente d'après la méta-analyse de Trujillo-Gómez *et al.* :

Pour l'ensemble des bactéries du panel :

- une sensibilité sous-optimale à l'exception de *S. pneumoniae* ; et encore plus diminuée chez les enfants ;
- une spécificité optimale pour toutes les bactéries du panel ;
- des valeurs de sensibilité et de spécificité pour les bactéries très élevées chez les patients présentant des anomalies du LCS ;

³¹ Critères de Reller modifiés : leucocytes du LCS > 4 cellules/mm³ ; âge < 18 ans ; protéinorachie > 50 mg/dL ; patient immunodéprimé (*i.e.* une infection par le VIH avec un taux de CD4 de 350/mm³, une greffe d'organe solide avec traitement immunosuppresseur, une greffe de cellules souches hématopoïétiques, des maladies hématologiques ou la présence de thérapies immunosuppressives, y compris une corticothérapie équivalente à 20 mg/jour de prednisone pendant plus de 4 semaines).

- un taux de faux-positif pour les bactéries qui chute lorsque les résultats de la multiplex sont intégrés à une analyse médicale globale.

Pour les virus (HSV-1, HSV-2, VZV et EV) :

- une très bonne sensibilité pour HSV-2, VZV et EV mais sous-optimale pour HSV-1 ;
- une spécificité optimale pour ces quatre virus.

4.3.2. Impact des TAAN multiplex sur la prise en charge du patient

4.3.2.1. Description et analyse méthodologique des documents retenus

Parmi les documents identifiés, il a été retenu :

- une méta-analyse : Hueth *et al.*, 2022 (37).

Tableau 16. Résultats de la littérature décrivant l'impact des TAAN multiplex sur la prise en charge du patient d'après Hueth *et al.*, 2022 (37).

Organisme ou auteur, année, référence	Méthode générale d'élaboration	Qualité de la revue	Éléments retenus
Hueth <i>et al.</i> , 2022 (37)	Méta-analyse avec revue systématique	 Élevée	<ul style="list-style-type: none"> - Durée d'hospitalisation - Durée du traitement par aciclovir - Durée du traitement antibiotique - Analyse en sous-groupe

Hueth *et al.*, 2022

Cette méta-analyse comporte onze publications de types d'intervention très variés (cohorte rétrospectives, études cas-témoins, interventions avant/après, études transversales, modèles combinés et un essai contrôlé randomisé), qui se sont intéressées à l'impact de la TAAN multiplex *FilmArray* panel ME sur la durée d'hospitalisation, la durée du traitement antiviral (aciclovir) et la durée du traitement antibiotique de patients atteints de méningite et/ou d'encéphalite. De manière globale, la qualité des études observationnelles est rapportée dans cette publication comme étant moyenne, et l'essai contrôlé randomisé était associé à un risque élevé de biais. Les groupes contrôles ont été construits pour la plupart des études, *via* les données historiques de patients pris en charge avant l'implémentation de la TAAN multiplex. Cette méta-analyse a de plus conduit des analyses en sous-groupes permettant de disposer de résultats en population adulte et pédiatrique.

La recherche documentaire a été réalisée dans deux bases de données : *Medline* et *Embase*, du 1^{er} janvier 2015 au 27 novembre 2020. Onze études observationnelles ont été retenues.

Cette méta-analyse a été réalisée selon les standards internationaux en termes de recherche bibliographique, d'analyse de la certitude des preuves synthétisées, leur interprétation et la présentation des résultats (PRISMA 2020) (*cf.* annexe 5). Les biais des études ont été estimés *via* l'outil ROB-2, et les recommandations Cochrane ont été appliquées pour évaluer la certitude des preuves. Le processus de sélection des études et d'extraction de leurs données a été réalisé par deux lecteurs indépendants.

Les principaux résultats de cette publication sont les suivants :

- une **diminution statistiquement significative de la durée du séjour hospitalier** a été observée mais uniquement **pour la population adulte** (moyenne : -1,33 j ; IC à 95 % : [-2,40 j ; -0,26 jj]) (quatre études) ;
- une **diminution statistiquement significative de la durée du traitement par aciclovir** (moyenne : -1,73 j ; IC à 95 % : [-2,59 j ; -0,86 jj]) **et par antibiotique** (moyenne : -1,85 j ; IC à 95 % : [-2,50 j ; -1,21 jj]) a été constatée mais seulement **au sein de la population pédiatrique** (trois études).

Les limites de cette méta-analyse sont le faible nombre de revues attribuable à chacun des sous-groupes, responsable d'une certaine fragilité des résultats par manque de données et devant mettre en garde leur interprétation. Une autre limite de cette synthèse est la non-prise en compte de l'hétérogénéité d'organisation de chaque service de soins et de la façon dont le panel a été utilisé par les équipes, ce qui pourrait impacter la durée du séjour. Des études à une plus grande échelle et contrôlant ces paramètres seraient nécessaires pour valider ces premiers résultats.

Études parues ultérieurement à la publication de cette méta-analyse

Dix études de 2022 à 2024³² (38-47) mesurant, selon la même méthodologie, l'impact de la TAAN multiplex *FilmArray* panel ME sur la prise en charge de patients suspectés de méningite/encéphalite, sont parues ultérieurement à la méta-analyse de Hueth *et al.* Deux portent à la fois sur des enfants et des adultes (39, 45) (en distinguant pour l'une les résultats pour ces deux populations). Cinq concernent exclusivement la population pédiatrique (38, 41, 42, 44, 47), et trois uniquement la population adulte (40, 43, 46). Les schémas d'études sont monocentriques avec une investigation rétrospective ou prospective.

→ Population générale

Dans la publication de Kitagawa *et al.*, qui inclus à la fois des enfants et des adultes sans distinguer les résultats par sous-groupe (45), une **diminution significative de la durée du traitement par aciclovir de -20 %** a été observée chez ceux ayant bénéficié de la TAAN multiplex par rapport à ceux testés par les méthodes conventionnelles (culture pour l'identification des bactéries, TAAN simplex pour les virus). Cette réduction du temps de traitement a pu être obtenue grâce au raccourcissement important du délai de rendu des résultats de la TAAN multiplex (en moins de 2 heures), permettant alors un arrêt plus précoce du traitement antiviral lorsqu'il n'était pas nécessaire. Dans cet article, une meilleure organisation du laboratoire a également été possible grâce à l'aspect « multiplex » du test, qui a évité l'externalisation de certaines TAAN simplex qui l'étaient auparavant. Néanmoins, ces changements n'ont pas eu d'impact sur la durée de l'antibiothérapie. Enfin, l'**augmentation significative de la durée du séjour de +25 % constatée dans le groupe expérimental** pourrait être expliquée selon les auteurs, par une proportion plus importante de cas sévères dans le groupe testé par la TAAN multiplex.

→ Population pédiatrique

Concernant les études ayant publié sur la population pédiatrique, trois (38, 41, 47) sur sept se sont intéressées à la durée du séjour hospitalier. Pour chacune d'elles, aucune différence significative avec

³² Les résultats détaillés sur la longueur du séjour hospitalier et la durée des traitements anti-infectieux sont disponibles en annexe 11.

le groupe contrôle n'a été observée. Au sujet de l'impact sur la durée de traitement, quatre études (38, 42, 44, 47) ont évalué la durée de l'antibiothérapie, et une seule (44) a observé une réduction du temps de traitement dans le groupe ayant bénéficié de la multiplex. Cinq études (38, 39, 41, 42, 47) sur sept ont aussi évalué la durée du traitement antiviral par aciclovir et pour quatre d'entre elles (38, 39, 42, 47), une réduction de la durée de traitement est observée (allant d'une demie journée à 6 jours) chez les patients inclus dans le groupe de la TAAN multiplex.

Ces résultats vont dans le sens de la méta-analyse, où il a été observé une réduction de la durée de traitement (chez les enfants uniquement) sans réduction de la durée du séjour hospitalier.

→ Population adulte

Pour la population adulte, trois publications (40, 43, 46) traitent de la durée du séjour et aucune n'a observé de différence avec le groupe contrôle. Concernant la durée des traitements anti-infectieux, ces trois études publient sur la durée du traitement antibiotique et parmi elles, deux (43, 46) observent une diminution de la durée pour les patients bénéficiant de la TAAN multiplex. Enfin, au sujet du traitement antiviral, deux études s'y intéressent (39, 46) et une diminution de la durée du traitement a été observée dans le groupe expérimental pour chacune d'elles.

Les résultats de ces publications vont dans le sens inverse de ceux obtenus par la méta-analyse, où une diminution de la durée du traitement antiviral n'avait jusqu'alors pas été observée pour la population adulte. Une nouvelle méta-analyse incluant ces publications devrait être conduite afin de voir si les conclusions de Hueth *et al.* sont alors remises en cause.

4.3.2.2. Conclusions

La TAAN multiplex *FilmArray* panel ME montre l'impact suivant sur la prise en charge standard du patient :

- une **diminution statistiquement significative de la durée du séjour hospitalier pour la population adulte**. *Résultat à reconfirmer ;*
- une **diminution statistiquement significative de la durée du traitement** par aciclovir et par antibiotique **pour la population pédiatrique**. *Résultat à reconfirmer pour la population adulte.*

Remarque importante : tous les kits de PCR multiplex n'offrent pas, à l'instar de la *FilmArray*, un rendu de résultats dans les deux heures. Les conclusions de l'impact sur la durée du séjour hospitalier et sur la durée du traitement ne peuvent donc être généralisées quel que soit le kit de PCR multiplex utilisé.

5. Synthèse des points de vue des experts sollicités

Le point de vue individuel de huit experts a été recueilli, dans un premier temps *via* un cours questionnaire dont l'objectif principal était de répondre à des questions générales sur la qualité du rapport d'évaluation : pertinence des indications retenues, des populations cibles et principaux agents concernés, pertinence de la bibliographie sélectionnée etc.³³. Dans un second temps, un groupe de travail et deux consultations individuelles³⁴ ont permis de recueillir le point de vue de sept experts. En raison d'une absence au groupe de travail pour lequel il était convié puis étant indisponible sur le reste de la phase de consultation, le point de vue du huitième expert (spécialité mycologie/parasitologie) n'a pu être recueilli en dehors du questionnaire. Pour rappel, les spécialités médicales qui ont pu être auditionnées sont précisées en partie 2.5.1 du rapport.

Choix des indications retenues

Pour rappel, les indications retenues proviennent d'une part, de l'enquête de pratique HAS auprès des CNP et des CNR qui s'est déroulée de juillet à décembre 2023, et d'autre part, de l'analyse de la littérature synthétique qui s'est portée sur une période allant de 2015 jusqu'en avril 2024. Au final, ce sont quatre indications qui ont été retenues pour décrire les principales infections neuroméningées. En raison de leurs incidences, deux indications ont été considérées comme étant majeures à savoir les méningites et les encéphalites, et deux autres ont été considérées comme « mineures » à savoir les abcès cérébraux et les paralysies flasques aiguës.

L'ensemble des experts a validé la sélection de ces indications en précisant néanmoins pour certains que les paralysies flasques aiguës demeuraient une indication rare dont la principale étiologie n'est pas d'origine infectieuse.

Sélection bibliographique

Afin de répondre à l'ensemble de la saisine de la DGOS dans un délai raisonnable, il a été précisé aux experts que seule la littérature dite synthétique (à savoir les évaluations de technologie de santé en provenance d'agences étrangères, les revues systématiques avec ou sans méta-analyse, les recommandations de bonne pratique professionnelles) a été au cœur de cette analyse.

Ce sont ainsi 28 publications qui ont été retenues dans ce rapport d'évaluation. La méthode de sélection bibliographique est consultable dans le chapitre 2 « Méthode d'évaluation » du rapport et notamment dans les sections « 2.1. Objectifs d'évaluation » et « 2.4 Recherche et sélection documentaire ».

Cette sélection bibliographique a été validée par les experts avec cependant, de la part de certains, les commentaires suivants :

- il a été fait part que, pour chacune des indications du présent rapport, le Rémic permettait de compléter la liste des pathogènes. Il a été apporté comme réponse que ce document ne comportant à l'heure actuelle aucun chapitre consacré à sa méthodologie d'élaboration, il n'est pas possible d'en vérifier la qualité et ainsi de l'inclure dans la sélection bibliographique. Les

³³ La réponse des experts à ce questionnaire est disponible dans le document des annexes (annexe 13) lié à ce rapport. Le compte-rendu du groupe de travail et des consultations individuelles est consultable en annexe 14.

³⁴ Deux experts ont été auditionnés à part étant indisponible le jour de la réunion au cours de laquelle les autres experts sans conflit d'intérêts se sont réunis. Ces experts - comme les autres - ne présentent pas de conflit d'intérêts. Pour rappel, la participation de l'ensemble des experts a été validée par le Comité de Validation des Déclarations d'Intérêt (CVDI) de la HAS.

experts ont tenu à préciser néanmoins que ce document était un ouvrage de grande qualité élaboré par les pairs avec comme vocation d'aider les professionnels ;

- deux publications ont été transmises^{35,36}. S'agissant de revues générales, elles ont été consultées à titre indicatif, mais ne peuvent être incorporées à la sélection puisqu'elles n'entrent pas dans le cadre de la littérature synthétique ;
- enfin, un expert a fait part de la parution prochaine de nouvelles recommandations européennes sur les encéphalites infectieuses qui se positionnent sur la place des TAAN multiplex dans la stratégie de prise en charge.

1. Méningites et encéphalites

Il a été présenté aux experts le Tableau 9 du rapport qui synthétise les principaux agents à rechercher (quelle que soit la technique) dans les méningites à liquide trouble (panaché ou purulent) et dans les méningo-encéphalites à liquide clair.

Entité clinique « méningites à LCS trouble (purulent ou panaché) »

Les experts sont en accord avec l'analyse de la littérature sur les principales populations cibles et les agents responsables à rechercher en première intention.

Entité clinique « méningites et méningo-encéphalites à LCS clair »

Les experts ont souhaité que soient retirés les adénovirus chez les enfants qu'ils estiment ne pas faire partie des agents à rechercher en première intention.

A l'inverse, les experts ont souhaité rajouter les agents suivants :

- chez les immunodéprimés : *Mycobacterium tuberculosis* et *T. pallidum*. Deux experts ont souhaité que ces agents fassent aussi partie de ceux à rechercher en première ligne ;
- chez les patients à partir de 2 mois : les arbovirus responsables de méningo-encéphalite (encéphalite à tiques, dengue, West Nile) en raison de leur incidence en constante augmentation et des mesures de santé publique qui doivent être entreprises suite à leur diagnostic. Un expert a souhaité que soit ajouté *Mycobacterium tuberculosis* également chez les immunocompétents ;
- chez les enfants de moins de 2 mois : le parechovirus, fréquemment responsable dans cette population des méningites parfois sévères avec des tableaux de sepsis, voire de choc, *Escherichia coli* K1, mais aussi les types « non K1 » responsables de 20 % des méningites à *E. coli*.

Utilité médicale des TAAN multiplex dans la prise en charge des patients

Au sujet des TAAN multiplex, les experts ont recommandé un seuil, pour chaque agent contenu dans la trousse, de 95 % aussi bien pour la sensibilité que pour la spécificité. En effet, comme il a été exposé dans ce rapport, les performances actuelles sont inégales selon les agents, et potentiellement sous-optimales. De plus, il a été souligné par certains experts qu'au-delà de la sensibilité et de la spécificité, il fallait également prendre en compte les valeurs prédictives dont la négative qui se doit d'être excellente. En effet, dans un contexte de pathologies aussi graves que celles-ci, le résultat négatif d'un

³⁵ Zanella MC, Cherkaoui A, Hinic V, et al. Unexpectedly High False-Positive Rates for *Haemophilus influenzae* Using a Meningoencephalitis Syndromic PCR Panel in Two Tertiary Centers. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:639658. Published 2021 Mar 8. doi:10.3389/fcimb.2021.639658.

³⁶ Basmaci R, Bonacorsi S, Bidet P, et al. *Escherichia Coli* Meningitis Features in 325 Children From 2001 to 2013 in France. *Clin Infect Dis.* 2015;61(5):779-786. doi:10.1093/cid/civ367.

test diagnostique qui élimine alors la présence de la maladie ou d'un agent doit dans ce cas être assuré d'un maximum de fiabilité.

Dans le cas où ces performances diagnostiques pourraient être garanties par les fabricants, les experts ont proposé les panels suivants pour une utilisation en première ligne dans les situations d'urgence à condition que le rendu des résultats soit fait dans un délai compatible avec une prise en charge médicale optimale du patient :

- **panel de patients de moins de 2 mois** : *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* (K1 et non K1), *Listeria monocytogenes*, HSV-1, parechovirus et entérovirus ;
- **panel de patients de 2 mois et plus** : HSV-1, HSV-2, VZV, entérovirus, encéphalite à tiques, dengue, West Nile et *Neisseria meningitidis* ;
- **panel de patients immunodéprimés** : *Aspergillus*, HHV-6, CMV, *C. neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Nocardia sp*, EBV.

Plusieurs remarques importantes sont associées à ces panels :

- en premier lieu, les agents inclus justifient au moins l'une des conditions suivantes :
 - l'identification de cet agent nécessite la mise en place d'une thérapeutique en urgence,
 - l'identification de cet agent permet au contraire d'arrêter la mise en place d'un traitement administré en urgence, car il nécessite un changement de thérapeutique ou est responsable d'une évolution spontanément favorable de la maladie,
 - l'identification de cet agent nécessite la mise en place de mesures de santé publique ;
- l'inclusion du méningocoque dans le panel de patients de 2 mois et plus s'est fait *a posteriori* du groupe de travail, lors de l'audition individuelle de l'expert pédiatre qui estime son utilité chez les enfants. A la demande de cet ajout, un expert a souhaité savoir en relecture du compte-rendu, si cette recherche du méningocoque chez l'enfant doit se faire au même titre que la PCR entérovirus, et si oui, peut-être envisager dans ce cas la possibilité d'une PCR duplex. Un autre expert est en désaccord sur l'ajout du méningocoque dans ce panel et estime que pour cet agent une TAAN simplex est plus adaptée sans oublier les autres modalités diagnostiques d'une infection invasive à méningocoque à prendre en compte : PCR sang, PCR sur biopsie de lésion purpurique le cas échéant ;
- l'ajout dans une multiplex du pneumocoque n'a pas semblé utile notamment en raison des très bonnes performances de la recherche antigénique conventionnellement utilisée pour le diagnostic de cette bactérie ;
- les experts ne recommandent pas l'utilisation en première intention d'une TAAN multiplex en cas de suspicion de méningite à LCS trouble (purulent ou panaché) en raison de l'instauration d'emblée d'un traitement antibiotique probabiliste couvrant les principales étiologies (selon les recommandations françaises en vigueur) ;
- pour le panel « patients de 2 mois et plus », la faisabilité d'une recherche des arbovirus par une TAAN multiplex devra d'abord être confirmée par le CNR des arbovirus ;
- pour le panel « patients immunodéprimés », il devra également être vérifié la faisabilité de rechercher la bactérie *Nocardia* par une TAAN multiplex ;
- les experts ont enfin souligné l'importance de préciser en parallèle la nécessité d'effectuer une recherche de primo-infection à VIH (selon les techniques en vigueur recommandées).

Enfin, les experts estiment que les performances actuelles des TAAN multiplex ne peuvent justifier de leur utilisation en première ligne dans la stratégie diagnostique des méningites et des encéphalites, et recommandent de privilégier une utilisation en seconde intention en cas d'échec diagnostique.

2. Abscès crérébraux

Les experts sont en accord avec l'analyse de la littérature synthétique sélectionnée pour cette indication, et confirment en effet la place très limitée des TAAN dans la recherche étiologique des abscès crérébraux. Celles-ci ne sont préconisées que dans deux situations particulières et sous forme simple (recherche de *Mycobacterium tuberculosis* sur pus d'abscess chez les personnes à risque, et recherche de *Toxoplasma gondii* dans le LCS chez les personnes immunodéprimées). Ils approuvent ainsi la conclusion de l'analyse de la littérature qui ne justifie pas l'utilisation de TAAN multiplex dans cette indication.

3. Paralysies flasques aiguës

A l'instar des abscess crérébraux, les experts sont en accord avec la synthèse de l'analyse de la littérature synthétique faisant part pour cette indication de l'utilisation de la TAAN simple entérovirus dans le LCS dans la population pédiatrique. A l'heure actuelle, seule la recherche dans ce site est prise en charge par l'Assurance maladie. Les experts sont favorables à ce que le libellé évolue vers une prise en charge multisite comprenant la recherche dans le sang, dans la zone pharyngée et dans les selles comme cela est recommandé dans la littérature en raison de la présence transitoire du virus dans le LCS.

6. Synthèse des points de vue des parties prenantes sollicitées

Pour rappel (voir 2.6.2), 19 des 29 structures sollicitées ont répondu en retournant le questionnaire rempli, sous forme d'un courrier ou de commentaires du rapport provisoire ; leurs points de vue sont reproduits *in extenso* en annexe 15. La synthèse ci-dessous a été rédigée par la HAS.

6.1. Points de vue des organismes professionnels

1. Méningites et encéphalites

En dehors de remarques de forme et contextuelle qui ont été prises en compte, les points de vue des organismes professionnels interrogés en tant que partie prenante (PP) ont principalement porté sur les aspects suivant du rapport :

→ Avantages des TAAN multiplex actuellement commercialisées

Les PP ont notamment souligné que les TAAN multiplex dans le contexte d'infections neuroméningées constituent un outil diagnostique supplémentaire et représentent une avancée en microbiologie médicale en raison du gain de temps technique apporté, de la rapidité de rendu de résultats (en moins de 2 heures), et de leur capacité de rechercher plusieurs micro-organismes sur un faible volume de LCS. Ces avantages ont un impact positif dans la prise en charge du patient, dont la rapidité est primordiale dans le cadre de ces infections graves. Ce raccourcissement du temps d'attente des résultats permet ainsi une réévaluation beaucoup plus précoce du traitement probabiliste administré d'emblée qui peut être dès lors modifié, voire arrêté le cas échéant, limitant les effets indésirables potentiels, mais aussi de faciliter la mise en place des mesures de santé publique nécessaires (levée ou non d'un isolement, recherche de cas contacts).

Néanmoins, en accord avec les conclusions du rapport, une PP a précisé que lorsque la clinique et la biologie permettent d'orienter le diagnostic, il est préférable d'avoir plutôt recours aux techniques diagnostiques plus sensibles et spécifiques (selon les cas, culture, TAAN simplex, antigène...) qu'aux TAAN multiplex actuellement commercialisées.

→ Impact organisationnel pour le laboratoire

Certaines PP ont précisé que cet avantage des TAAN multiplex sur la prise en charge du patient en fait un outil très utilisé par les laboratoires permettant un diagnostic d'orientation rapide, dans des contextes d'urgence/période de garde où il n'est pas toujours possible de réaliser des techniques conventionnelles.

Pour cette raison, une PP recommande leur utilisation en première intention dans certaines situations et pour certains patients ou type de structures : patient hospitalisé en service de réanimation, garde de nuit, centres ne disposant pas de laboratoire spécialisé sur site.

→ Place des TAAN multiplex dans la prise en charge

Plusieurs PP ont bien insisté sur le fait que ce test reste un test complémentaire dans la prise en charge actuellement recommandée pour ce type d'infection, ne devant en aucun cas se substituer aux autres étapes de l'identification : aspect macroscopique et microscopique du LCS, coloration de Gram du LCS, mise en culture, antibiogramme, recherche sérologique et antigénique etc.

De plus, certaines PP ont aussi insisté sur le fait que la recherche par TAAN des entérovirus et arbovirus (virus de la dengue, virus de l'encéphalite à tiques, virus du Nil occidental), en raison de leur présence transitoire dans le LCS, doit impérativement être complétée par les recherches complémentaires appropriées (écouvillon pharyngé et/ou de selles pour les entérovirus, sérologie qui constitue le test de référence pour les arbovirus).

Ces remarques seront prises en compte dans les conclusions du rapport.

→ Importance du dialogue clinicien-biologiste

Certaines PP ont souligné l'importance du dialogue clinicien-biologiste pour l'interprétation des résultats obtenus *via* les TAAN multiplex. A titre d'exemple, une PP explique que la physiopathologie du virus HSV-1 peut nécessiter la répétition de la multiplex si le prélèvement du LCS est effectué trop précocement, puisque la présence du virus n'est pas encore détectable durant les quatre premiers jours suivant l'apparition des signes cliniques.

→ Compositions des panels

Une partie des PP qui ont exposé leur point de vue ne sont pas en accord avec la composition des panels proposés. Les points de désaccord avancés sont résumés dans les paragraphes suivants :

- en premier lieu, certaines PP ont regretté que l'ensemble des agents qu'il est recommandé de rechercher en 1^{ère} ligne dans ce rapport (cf. Tableau 17) ne figurait pas par la suite dans les panels proposés dans la première version qui leur a été soumise, comme notamment la bactérie *Streptococcus pneumoniae*. Ce choix avait été argumenté suite au groupe de travail avec les experts qui estimaient que l'instauration d'emblée d'un traitement antibiotique probabiliste (C3G +/- amoxicilline & gentamicine) couvrant les principales étiologies en cas de suspicion de méningite à LCS trouble (purulent ou panaché) ne justifiait le recours en première ligne d'une TAAN multiplex, et dans le cas particulier de *S.pneumoniae* en raison des très bonnes performances de la recherche antigénique conventionnellement utilisée pour son diagnostic ;
- néanmoins, les PP jugent que la possibilité de disposer du résultat en moins de 2 heures représente une plus-value importante sur la prise en charge du patient par rapport au délai actuel d'au moins une journée. Cette avancée devrait selon eux justifier à elle seule d'inclure dans les panels l'ensemble des agents recommandés en première ligne. De plus, cela permettrait une efficacité organisationnelle, en limitant la quantité de LCS à prélever, et le recours à des TAAN simplex pour rechercher les agents hors panel mais recommandés en première ligne ;
- le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique a fait part de son désaccord avec la limite d'âge du premier panel à « moins de 2 mois » qui avait été proposée à l'issue de la phase de concertation avec les experts. Ce désaccord a été justifié par des données de surveillance épidémiologique françaises (cf. annexe 15). Ils préconisent de décaler jusqu'à 3 mois l'âge limite du premier panel afin qu'il soit en cohérence avec les cas de méningites à *S. agalactiae*, *N. meningitidis* et *S. pneumoniae* encore observés à cet âge. De même, il recommande d'élargir la recherche de *H. influenzae b* jusqu'à 5 ans, en raison d'une recrudescence observée en France notamment ;
- au sujet de cette bactérie, le CNP d'infectiologie a alerté sur l'émergence de souches non b dans les méningites à *H. influenzae*, notamment chez le sujet âgé en cas de méningite à LCS trouble³⁷ ;

³⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38694252> ; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38655694>

- le CNR des entérovirus et parechovirus a justifié également d'étendre la recherche des parechovirus jusqu'à 6 mois dans le LCS, et dans le sang chez les enfants de moins de 2 ans pour les parechovirus et les entérovirus ;
- enfin, il a été suggéré d'ajouter *M. tuberculosis* dans le panel des adultes non immunodéprimés et immunodéprimé, en spécifiant que les encéphalites tuberculeuses constituent d'après des données récentes la 5^{ème} cause d'encéphalite d'origine infectieuse en France³⁸.

→ Performances diagnostiques

Des PP font part de leur scepticisme sur la faisabilité de concevoir une TAAN multiplex avec une sensibilité et une spécificité de 95 % pour l'ensemble des agents du panel. Dans ce contexte, il est alors recommandé de préciser que les performances diagnostiques de chaque agent doivent au minimum être équivalentes à celles de la TAAN simplex correspondante. Enfin, il a été rappelé que l'importance de valeurs prédictives négatives et positives doivent être excellentes en raison de la gravité potentielle des méningites et encéphalites.

2. Abscesses cérébraux

Les conclusions du rapport portant sur les abcès cérébraux ont fait l'objet de peu de remarques parmi les retours des PP et aucune n'a exprimé de désaccord vis-à-vis de cette indication. Il a toutefois été évoqué l'utilité (mais sans justification) que pourrait représenter une TAAN simplex recherchant *Cryptococcus gattii* chez l'immunodéprimé en raison que cette technique permettrait d'obtenir un résultat précoce dans le contexte d'une infection potentiellement grave.

3. Paralysies flasques aiguës

A l'instar des abcès cérébraux, aucune n'a exprimé de désaccord sur les conclusions portant sur les paralysies flasques aiguës. Il a cependant été rappelé, comme le précise le rapport, la nécessité de rechercher également la présence des entérovirus par TAAN simplex sur d'autres prélèvements que le LCS (zone pharyngée et dans les selles). Il a de plus été précisé que cette TAAN devait pouvoir être performante quelle que soit la nature du prélèvement collecté, et justifier d'une bonne spécificité pour les entérovirus D68 et A71 qui sont les types d'entérovirus les plus fréquemment détectés dans ces atteintes.

6.2. Points de vue des associations d'usagers

Les associations d'usagers sollicitées n'ont pas transmis leur point de vue.

³⁸ Mailles, A., et al. "Changing profile of encephalitis: results of a 4-year study in France." *Infectious diseases now* 52.1 (2022) 1-6.

7. Synthèse

Au total, l'analyse critique de la littérature synthétique (revues systématiques et recommandations de bonne pratique) (chapitre 4) a permis d'identifier les points suivants :

- les principales indications cliniques d'infections neuroméningées ;
- les populations cibles et les principaux agents responsables ;
- la place des TAAN simplex et multiplex dans la prise en charge de ces indications.

Le recueil du point de vue individuel des experts et celui collectif des organismes professionnels interrogés comme partie prenante (chapitres 5 et 6) a permis :

- de confirmer l'analyse de la littérature synthétique quant à l'identification des principales indications ;
- d'affiner la liste des agents à rechercher en priorité et d'apporter, pour certains, des précisions physiopathologiques de leur comportement dans le LCS et les tests de référence utilisés ;
- de compléter les données pour la population pédiatrique, notamment les nouveau-nés et nourrissons, pour laquelle la littérature est peu informative ;
- de donner leur avis sur l'intérêt des TAAN, notamment multiplex dans la prise en charge du patient.

Méningites à LCS trouble (purulent ou panaché)

Tableau 17. Synthèse des principaux agents responsables des méningites à LCS trouble par population cible.

	Nouveaux-nés et jeunes nourrissons [0-3 mois]	Nourrissons et enfants [4 mois-17 ans]	Adultes [18-65 ans]	Adultes > 65 ans et autres personnes vulnérables*	TAAN dans le LCS recommandée dans la stratégie diagnostique	Technique de référence
<i>S. agalactiae</i>	X				Non	Culture
<i>E. coli K1 et non K1</i>	X				Non	Culture
<i>L. monocytogenes</i>	X			X	Oui Se : 58 % Sp : 100 % (SPILF, 2019)	Culture
<i>N. meningitidis</i>	X	X	X	X	Oui Se : 67-100 % Sp : 95-100 % (ESCMID, 2023)	Culture
<i>S. pneumoniae</i>	X	X	X	X	Oui Se : 79-100 % Sp : 95-100 % (ESCMID, 2023)	Culture
<i>H.influenzae b et non b</i>	X	X (jusqu'à 5 ans)		X	Oui Se : 91-100 % Sp : 95-100 % (ESCMID, 2023)	Culture

*Les principales situations affectant la qualité de la réponse immunitaire sont : l'âge > 65 ans, la grossesse, l'alcoolisme chronique, l'asplénie, l'immunodépression induite (corticothérapie prolongée, traitements immunosuppresseurs, hémopathies malignes, traitements anticancéreux, VIH non contrôlé, etc.) ou innée.

Place des TAAN dans les méningites à LCS trouble

La plupart des méningites à LCS trouble sont d'origine bactérienne (*cf.* Tableau 17). Les TAAN simplex sont recommandées dans la stratégie diagnostique de ces méningites pour les principaux agents étiologiques (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et *L. monocytogenes* chez les patients à risque) dans les cas où l'examen direct du LCS et/ou la culture à 24h sont négatifs et qu'il y a une forte suspicion d'atteinte bactérienne. Il est important de souligner la place à part de la population des nouveau-nés et des jeunes nourrissons (0-3 mois), cible principale de ces infections, dont la vulnérabilité et les retentissements cliniques et biologiques particuliers ajoutent une difficulté supplémentaire à la prise en charge. Ainsi, sur avis d'experts et de parties prenantes, les avantages de la TAAN de détecter un agent sur un faible volume de LCS chez des sujets où il est difficile d'en prélever beaucoup, et d'être toujours performante même si une antibiothérapie a dû être donnée en amont de la PL (cas plus fréquent chez les nouveau-nés pouvant présenter plus souvent une contre-indication à la PL d'emblée), sont des caractéristiques à prendre en compte.

Les TAAN multiplex dans la littérature ne sont pas formellement recommandées dans la prise en charge du patient. De plus, il a été décrit des performances pouvant être sous-optimales en termes de sensibilité notamment pour les bactéries (exemple : *L. monocytogenes* et *N. meningitidis*). Les experts consultés ne sont également pas favorables à leur utilisation en première intention pour cette raison de performance, mais aussi car elles sont jugées non-utiles en raison de l'instauration d'emblée d'un traitement antibiotique probabiliste couvrant les principales étiologies (selon les recommandations françaises en vigueur). Il existe aussi plusieurs règles de décisions (règle de Hoen³⁹ chez l'adulte, *Bacterial Meningitis*⁴⁰ Score ou *Meningitest*^{®41} chez l'enfant) prenant notamment en compte l'aspect du LCS, sa biochimie, la présence d'un syndrome inflammatoire pour orienter rapidement le clinicien vers une origine bactérienne ou non.

Toutefois, ces règles sont à appliquer avec prudence pour le nouveau-né et le jeune nourrisson, susceptibles de présenter d'authentiques infections neuroméningées virales ou bactériennes alors que la cytologie du LCS est normale, d'où l'importance d'un bon dialogue entre clinicien et biologiste. Dans le contexte d'une antibiothérapie donnée en amont de la PL, l'utilisation d'une TAAN multiplex chez le nouveau-né et le jeune nourrisson, permettant la recherche de plusieurs agents sur un même volume de LCS, pourrait être une plus-value pour la prise en charge du patient.

Si certaines des parties prenantes interrogées ont exprimé une position favorable pour une utilisation en première intention des TAAN multiplex quelle que soit la population, il est nécessaire de préciser que les avantages avancés sont ceux de la multiplex la plus répandue sur le marché (qui est à l'heure actuelle la seule pour laquelle il existe de la littérature synthétique de qualité). De par sa technique en système dit « fermé » (cartouche à mettre dans un automate réalisant les étapes nécessaires d'extraction des acides nucléiques, d'amplification et détection), son utilisation ne nécessite pas une grande expertise technique en biologie moléculaire, permettant une utilisation en dehors du laboratoire qui peut s'avérer utile lorsqu'il n'est pas accessible (période de garde, petite structure) et offre un rendu des résultats en moins de 2 heures. Ces avantages pourraient permettre une amélioration de la prise en charge du patient (réévaluation plus précoce de la stratégie thérapeutique, optimisation de la durée de séjour notamment) si les performances diagnostiques sont excellentes pour l'ensemble des agents du panel, ce qui n'est pas encore le cas aujourd'hui. De plus, ils ne sont pas généralisables à

³⁹ Hoen B, Viel JF, Paquot C, Gerard A, Canton P. *Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*1995;14(4):267-74.

⁴⁰ Nigrovic LE, Kuppermann N, McAdam AJ, Malley R. *Cerebrospinal latex agglutination fails to contribute to the microbiologic diagnosis of pretreated children with meningitis.* *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(8):786-8.

⁴¹ Dubos F, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, Breart G, Chalumeau M. *Distinction between bacterial and aseptic meningitis in children: refinement of a clinical decision rule.* *Arch Pediatr* 2007;14(5):434-8.

l'ensemble des TAAN multiplex disponibles, puisque celles opérant en système dit « ouverts » nécessitent une réelle compétence technique pour leur exécution, imposant une réalisation sur une plateforme de biologie moléculaire (donc non délocalisable) et avec un temps de rendu des résultats parfois identique à celui de la TAAN simplex.

Méningites et méningo-encéphalites à LCS clair

Tableau 18. Synthèse des principaux agents responsables des méningites et méningo-encéphalites à LCS clair par population cible.

	Enfants [0-17 ans]	Adultes [18-65 ans]	Adultes > 65 ans et autres personnes vulnérables*	TAAN dans le LCS recommandée dans la stratégie diagnostique	Technique de référence
Entérovirus	X	X	X	Oui	TAAN
Parechovirus	X [0-6 mois]			Oui	TAAN
Herpes simplex 1	X	X	X	Oui	TAAN
Herpes simplex 2	X	X	X	Oui	TAAN
VZV	X	X	X	Oui	TAAN
VIH		X	X	Non	Sérologie
Virus de la rougeole	X	X	X	Non	Sérologie
Arbovirus : encéphalite à tiques, dengue, West Nile	X	X	X	Non	Sérologie
<i>M. tuberculosis</i>		X	X	Oui	Culture
EBV	X		X	Oui	TAAN
CMV			X	Oui	TAAN
HHV-6			X	Oui	TAAN
<i>Nocardia sp</i>			X	Non	Culture
<i>T. pallidum</i>			X	Non	Sérologie
<i>Aspergillus sp</i>			X	Non	Culture
<i>C. neoformans</i>			X	Non	Culture
<i>T. Gondii</i>			X	Oui	TAAN

*Les principales situations affectant la qualité de la réponse immunitaire sont : l'âge > 65 ans, la grossesse, l'alcoolisme chronique, l'asplénie, l'immunodépression induite (corticothérapie prolongée, traitements immunosuppresseurs, hémopathies malignes, traitements anticancéreux, VIH non contrôlé, etc.) ou innée.

Place des TAAN dans les méningites et méningo-encéphalites à LCS clair

Les étiologies les plus fréquentes des méningites et méningo-encéphalites à LCS clair sont en général des virus : les entérovirus étant de loin la première cause des méningites virales (environ 90 %), HSV-1, HSV-2, VZV, représentent autour de 60 % des cas d'encéphalites ou de méningo-encéphalites lorsque l'agent infectieux a pu être identifié⁴². Chez l'enfant, le parechovirus peut représenter, durant

⁴² Mailles A, Argemi X, Biron C, Fillatre P, de Broucker T, Buzelè R, et al. Changing profile of encephalitis: results of a 4-year study in France. *Infect Dis Now* 2022;52(1):1-6.

les premiers mois de vie, jusqu'à près d'un tiers des cas de méningites au moment du pic épidémique⁴³. Les TAAN simplex, qui sont les tests diagnostiques de référence de ces virus (*cf.* Tableau 18), sont donc recommandées en 1^{ère} intention dans la prise en charge du patient et il est bon de rappeler que seuls HSV-1, HSV-2 et le VZV nécessitent l'administration d'un traitement antiviral en urgence, tandis que l'atteinte par les entérovirus et parechovirus est généralement spontanément résolutive. La TAAN peut être également utilisée pour le diagnostic des infections neuroméningées à EBV, CMV, HHV-6 et *T. gondii*. Ces cas sont plus rares et principalement restreints à des populations bien spécifiques, notamment les personnes ayant une profonde immunodépression (patients au stade Sida, aplasiques, transplantés d'organes, etc.)⁴⁴. Pour les autres agents, la TAAN n'est pas le test le plus approprié, comme cela peut être le cas pour les arbovirus où la sérologie est le test de référence.

A l'instar des méningites à LCS trouble, les TAAN multiplex ne sont pas formellement recommandées dans la prise en charge du patient atteint de méningite ou de méningo-encéphalite à LCS clair. Néanmoins, les performances diagnostiques rapportées dans la littérature pour HSV-2, VZV et les entérovirus sont optimales. Pour HSV-1, une sensibilité plus basse a été mise en avant, mais qui tient probablement au fait que la PCR HSV sur le LCS peut rester négative durant les 4 premiers jours suivant le début de la manifestation de la maladie, ce qui nécessite une PCR de contrôle en cas de PCR initiale négative⁴⁵. L'utilisation de la TAAN simplex pour ces agents étant le test de référence avec des performances adéquates, le recours à des TAAN multiplex regroupant ces TAAN simplex pourrait représenter (tout en conservant la même sécurité en termes de performance) une plus-value dans la prise en charge du patient, notamment en termes d'économie du volume de LCS à prélever.

Abcès cérébraux

Dans cette indication, la littérature synthétique analysée, l'avis des experts et des parties prenantes recueillis sont convergents sur une place de la TAAN ne faisant pas partie de la pratique diagnostique standard du patient, mais circonscrite à des cas particuliers sous une forme simplex uniquement.

Paralysies flasques aiguës

Pour cette indication également, les experts et les parties prenantes ont été en accord avec la publication analysée, sur la place en 1^{ère} ligne de la TAAN simplex recherchant dans le LCS (et si nécessaire dans le sang, la zone oropharyngée et les selles) la présence des entérovirus (notamment EV-D68 et EV-71) au sein de la population pédiatrique.

⁴³ [Infections à Parechovirus \(PEV\) : des infections du nouveau-né et du nourrisson méconnues et parfois évocatrices de sepsis bactérien - Société Française de Microbiologie](#)

⁴⁴ Mailles A, Argemi X, Biron C, Fillatre P, de Broucker T, Buzelé R, *et al.* *Changing profile of encephalitis: results of a 4-year study in France.* *Infect Dis Now* 2022;52(1):1-6.

⁴⁵ Stahl JP, Azouvi P, Bruneel F, de Broucker T, Duval X, Fantin B, *et al.* *Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults.* *Med Mal Infect* 2017;47(3):179-94.

8. Conclusions

Les conclusions ci-après portent sur la place des TAAN multiplex dans la prise en charge médicale standard des principales infections neuroméningées identifiées. Elles ne constituent en aucun cas des recommandations exhaustives sur l'ensemble de la prise en charge de ces infections (à la différence d'une recommandation professionnelle), mais ont vocation à éclairer la décision publique concernant l'utilité clinique de cet acte, en vue de son éventuel financement par l'Assurance maladie.

En préambule, au sujet des TAAN multiplex, la HAS rappelle qu'elles :

1. doivent être effectuées, comme tout test diagnostique, après examen clinique du patient ;
2. ont des performances diagnostiques intrinsèquement liées à la qualité du prélèvement et en fonction de la fenêtre de détection des acides nucléiques spécifique des agents concernés. Un prélèvement réalisé en dehors des conditions optimales peut altérer la sensibilité analytique, augmentant ainsi le risque de faux-négatifs et compromettant l'interprétation clinique des résultats ;
3. ne peuvent détecter d'autres agents que ceux inclus dans chaque panel ;
4. ne permettent pas d'évaluer la viabilité ou l'infectiosité du pathogène détecté. Elles peuvent de plus, dans certains cas, ne pas être en mesure de distinguer une infection d'un simple portage ;
5. peuvent amener à la détection simultanée de plusieurs agents, d'où la nécessité d'un dialogue clinicien-biologiste adapté pour l'interprétation des résultats ;
6. ne peuvent se substituer entièrement aux autres techniques de biologie conventionnellement recommandées pour une prise en charge médicale optimale du patient (analyse macro et microscopique du LCS, coloration du LCS, mise en culture du LCS et du sang, réalisation d'antibiogramme, sérologies, recherche antigénique directe, voire même TAAN simplex de contrôle, etc.) ou pour assurer le cas échéant un suivi épidémiologique ;
7. ces tests doivent permettre un délai de rendu des résultats compatible avec une prise en charge médicale optimale du patient.

Méningites à LCS trouble

→ Concernant la place des TAAN simplex :

Les TAAN simplex recherchant *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* (et *Listeria monocytogenes* si patient à risque) sont recommandées chez tout patient dans les situations suivantes :

- en 1^{ère} intention dans le LCS si l'examen direct est négatif **mais qu'il y a une forte suspicion d'atteinte bactérienne** (sans attendre le résultat de la culture) ;
- en 2^{ème} intention dans le LCS en cas de culture négative à 24h alors que l'examen direct était positif ;

Remarque 1 : dans le cas particulier d'une suspicion de méningococcémie, la recherche de *N. meningitidis* (si hémocultures négatives) est recommandée en 1^{ère} intention dans le sang. Elle l'est également sur biopsie cutanée si suspicion de *purpura fulminans*, quel que soit le résultat de l'examen direct du LCS et de sa culture à 24h.

Remarque 2 : la PCR universelle qui met en évidence l'ADNr 16S bactérien est une alternative également recommandée aux TAAN simplex citées.

→ Concernant la place des TAAN multiplex :

1) A l'exclusion du nouveau-né et du jeune nourrisson

- La HAS ne recommande pas l'utilisation des TAAN multiplex actuellement disponibles en 1^{ère} intention dans le diagnostic des méningites à LCS trouble en raison notamment de performances diagnostiques qui ne peuvent être optimales pour l'ensemble des principaux agents impliqués.
- Cette condition s'applique même lorsque la PL n'a pas pu être réalisée en amont de l'antibiothérapie probabiliste, où la quantité de LCS est suffisante pour recourir le cas échéant aux TAAN simplex recommandées.

2) Chez le nouveau-né et le jeune nourrisson

- Les panels bactériens suivants sont recommandés :
 - **panel bactérien 1** : *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* K1 et non K1 ;
 - **panel bactérien 2** : *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* b et non b.
- Le recours **au panel bactérien 1 ou au panel bactérien 2** est recommandé chez le nouveau-né et le jeune nourrisson uniquement lorsque l'antibiothérapie a dû être administrée sans attendre la réalisation de la ponction lombaire, en raison du risque de négativation des cultures du LCS et compte tenu de la quantité de LCS prélevable plus limitée dans cette population, pour une recherche des agents pathogènes chez les patients hospitalisés ou admis aux urgences.
- Le recours à l'un, à l'autre ou à l'association des deux panels peut être déterminé par le clinicien, en fonction des contextes clinique et épidémiologique.

Méningites et méningo-encéphalites à LCS clair

→ Concernant la place des TAAN simplex :

Les TAAN simplex sont recommandées dans les situations suivantes :

- en 1^{ère} intention chez l'adulte pour la recherche : du virus Herpes simplex 1 (HSV-1), du virus Herpes simplex 2 (HSV-2), du virus varicelle-zona (VZV) et des entérovirus ;
- en 1^{ère} intention chez le nourrisson et l'enfant pour la recherche : des entérovirus et du parechovirus, en cas de méningite avec faible suspicion d'étiologie bactérienne ;
- en 2^{ème} intention pour la recherche de *Mycobacterium tuberculosis* chez les patients à risque, sauf si très forte suspicion clinique ou épidémiologique.

→ Concernant la place des TAAN multiplex :

- Les panels viraux suivants sont recommandés :
 - **panel viral 1** : entérovirus et parechovirus ;
 - **panel viral 2** : HSV-1, HSV-2 et VZV.
- Le recours au panel viral 1 ou au panel viral 2 est recommandé en première intention chez tout patient hospitalisé ou admis aux urgences, en alternative aux TAAN simplex utilisées pour la détection de ces virus.
- Le recours à l'un, à l'autre ou à l'association des deux panels peut être déterminé par le clinicien en fonction des contextes clinique et épidémiologique.

Exigences de performances diagnostiques des panels bactériens et viraux recommandés

Les performances de la détection de chaque agent du panel devront tendre vers une sensibilité minimale de 90 % et une spécificité minimale de 95 %. Si pour des raisons techniques, les performances diagnostiques requises ne sont pas atteignables pour un agent, celles-ci devront au moins être égales à celles de la TAAN simplex correspondante, dans la mesure où celles-ci sont cliniquement satisfaisantes. Dans ce cas de figure, il appartient au biologiste de reconfirmer si besoin le résultat par le test conventionnellement utilisé.

Abcès cérébraux

→ Concernant la place des TAAN simplex :

Les agents de première intention pouvant être recherchés par TAAN sont dans la pratique très limités pour les abcès cérébraux. La littérature, les experts et les parties prenantes qui se sont exprimés sur cette indication s'accordent à dire que leur identification repose principalement sur la culture du liquide d'abcès complétée éventuellement par une technique de séquençage de type SANGER ou NGS des amplicons d'ADNr 16s.

Il est possible de rechercher par TAAN simplex dans le LCS, *Mycobacterium tuberculosis* chez les personnes à risque sur le pus d'abcès ou *Toxoplasma gondii* dans le LCS chez les personnes en situation d'immunodépression.

→ Concernant la place des TAAN multiplex :

En accord avec les résultats de la littérature synthétique, le point de vue des experts et celui des parties prenantes, la HAS ne recommande pas l'utilisation de TAAN multiplex dans la stratégie diagnostique des abcès cérébraux.

Paralysies flasques aiguës

→ Concernant la place des TAAN simplex :

En l'état actuel des connaissances, les entérovirus et notamment les virus EV-D68 et EV-A71 sont à rechercher par TAAN simplex en première intention concernant les paralysies flasques aiguës en particulier au sein de la population pédiatrique.

La HAS recommande ainsi une recherche par TAAN simplex des entérovirus, en particulier des virus EV-D68 et EV-A71 dans le LCS, le sang, la zone pharyngée et dans les selles avec des performances diagnostiques garantissant cette recherche spécifique.

→ Concernant la place des TAAN multiplex :

En accord avec les résultats de la littérature synthétique, le point de vue des experts et celui des parties prenantes, la HAS ne recommande pas l'utilisation de TAAN multiplex dans la stratégie diagnostique des paralysies flasques aiguës.

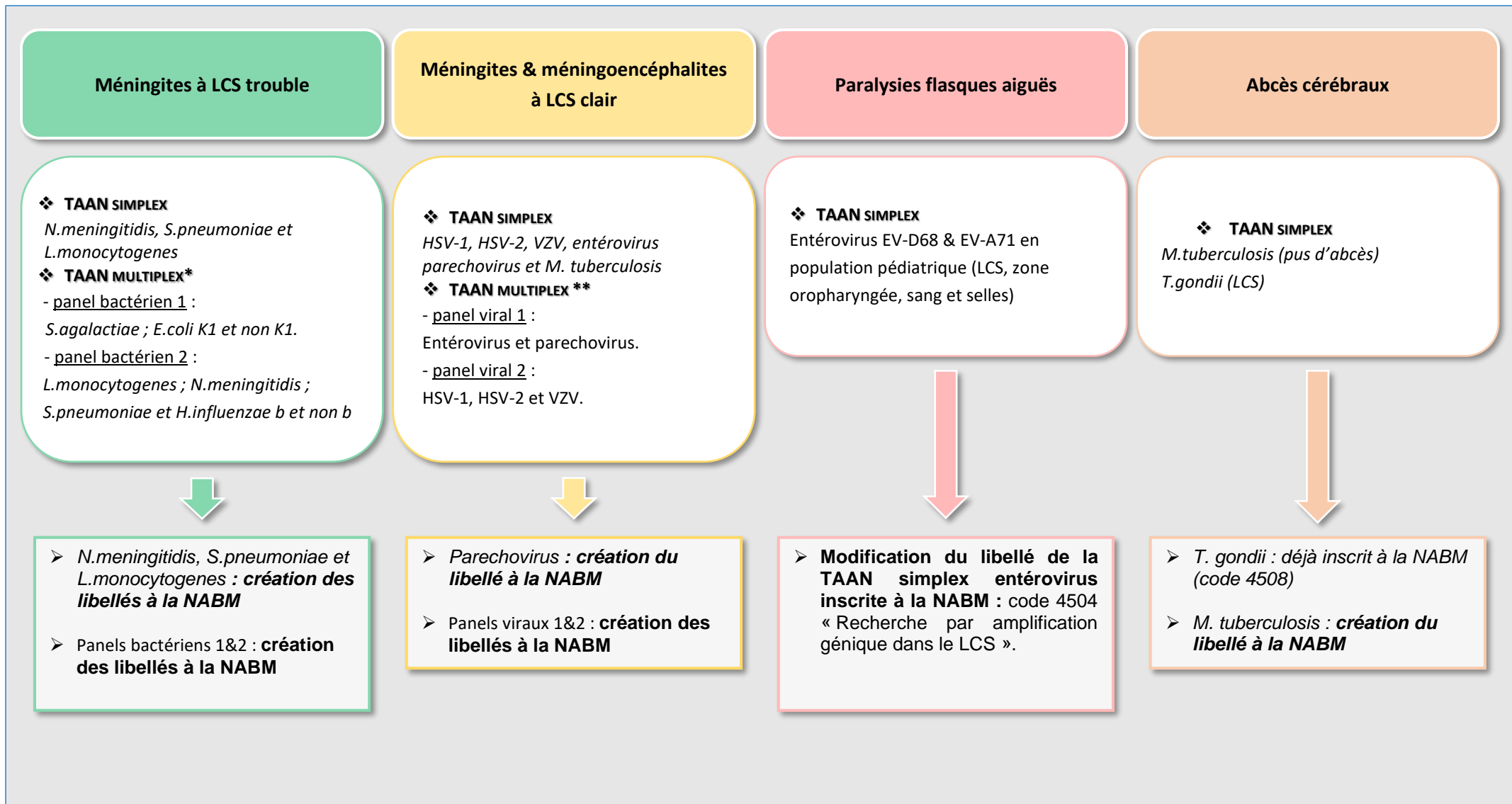


Figure 5. Schéma récapitulatif des TAAN simplex et multiplex recommandées et de leur finalité dans la prise en charge des principales infections neuroméningées.

Perspectives

Les panels des TAAN multiplex recommandés dans les infections neuroméningées peuvent être qualifiés de panels « dynamiques ». Ils ont en effet vocation à évoluer de manière à s'adapter rapidement aux circonstances qui nécessiteraient un remaniement de leur composition, telle qu'une avancée majeure de la recherche mettant en avant l'implication d'un agent infectieux devant dès lors être recherché en première intention ou bien des évolutions d'ordre épidémiologique. Dans cette optique, la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) est en cours d'optimisation de son processus de prise en charge afin de pouvoir répondre rapidement à toute révision de leur composition.

D'autre part, une amélioration de leurs performances qui garantirait pour chaque agent une sensibilité minimale de 90 % et une spécificité minimale de 95 % pourrait à l'avenir entraîner une reconsidération de leur place dans la stratégie diagnostique des méningites à LCS trouble.

Participants

Les organismes professionnels suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans le groupe de travail :

- CNP de biologie médicale
- CNP d'infectiologie - maladies infectieuses et tropicales
- CNP de gériatrie
- CNP de médecine générale
- CNP de médecine intensive réanimation
- CNP de médecine d'urgence
- CNP de neurologie
- CNP de pédiatrie

Groupe de travail

- Monsieur le Pr Romain Basmaci, pédiatre, Hôpital Louis Mourier, Colombes
- Monsieur le Dr Thomas De Broucker, neurologue, Hôpital Delafontaine, Saint-Denis
- Madame la Dr Marion Graciet, médecin urgentiste, Hôpital Rangueil, Toulouse
- Monsieur le Pr Philippe Lanotte, microbiologiste (bactériologie), Hôpital Bretonneau, Tours
- Madame la Dr Marion Le Maréchal, infectiologue, CHU de Grenoble Alpes, Grenoble
- Madame la Pr Christelle Pomares, microbiologiste (parasitologie/mycologie), CHU de Nice, Nice
- Monsieur le Pr Bruno Pozzetto, microbiologiste (agents infectieux et hygiène), Hôpital Nord, St Priest en Jarez
- Monsieur le Pr Jean-Paul Stahl, Professeur émérite (infectiologie), Université Grenoble Alpes

Parties prenantes ayant donné leur point de vue

- Centre national de référence des entérovirus et parechovirus
- Centre national de référence des listeria
- Centre national de référence des pneumocoques
- Centre national de référence des staphylocoques
- Centre national de référence des streptocoques
- Centre national de référence du virus de l'immunodéficience humaine
- Collège de la médecine générale
- Collège français de médecine d'urgence - Conseil national professionnel de médecine d'urgence
- Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière
- Conseil national professionnel de biologie médicale
- Conseil national professionnel de neurochirurgie
- Conseil national professionnel de pédiatrie
- Conseil national professionnel d'infectiologie - maladies infectieuses et tropicales
- Fédération française de neurologie - Conseil national professionnel de neurologie
- Société de pathologie infectieuse de langue française
- Société française de microbiologie
- Société française de mycologie médicale
- Société française de parasitologie
- Société française de pédiatrie - Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique

Remerciements

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

Abréviations et acronymes

AGREE	<i>Appraisal of Guidelines, REsearch and Evaluation</i>
BMJ	<i>British Medical Journal</i>
CNAM	Caisse nationale d'Assurance maladie
CNR	Centre national de référence
CEDiag	Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives
CNP	Conseil national professionnel
CPK	<i>Creatine PhosphoKinase</i>
CMV	<i>Cytomégalovirus</i>
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
EV	<i>Entérovirus</i>
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i>
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
HAS	Haute Autorité de santé
HHV-6	<i>Herpes human virus 6</i>
HSV-1	<i>Herpes Simplex Virus</i> de type 1
HSV-2	<i>Herpes Simplex Virus</i> de type 2
IRM	Imagerie par résonance magnétique
INM	Infections neuroméningées
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IV	Intra-veineuse
LCS	Liquide céphalo-spinal
ME	Méningite/Encéphalite
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care</i>
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
PFA	Paralysie flasque aiguë
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PL	Ponction lombaire
PICOS	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design</i>
PFA	Paralysie flasque aiguë
PP	Partie prenante
RBP	Recommandations de bonne pratique
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
Se	Sensibilité
SFM	Société française de microbiologie
SFMM	Société française de mycologie médicale
SFP	Société française de parasitologie
Sp	Spécificité
SPILF	Société pathologie infectieuse de langue française
TAAN	Technique d'amplification des acides nucléiques
UK-JSS	<i>UK Joint Specialist Societies</i>
VZV	<i>Varicelle Zona Virus</i>
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Références

1. Société française de microbiologie, Société française de mycologie médicale, Société française de parasitologie. Infections du système nerveux central. Dans: Société française de microbiologie, ed. Remic. Référentiel en microbiologie médicale. 7e édition. Paris: SFM; 2022. p. 215-28.
2. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. TAAAN multiplexe de 14 agents pathogènes pour un diagnostic de méningite ou d'encéphalite à partir du liquide céphalo-rachidien. Avis. Québec: INESSS; 2018. https://www.inesss.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Mars_2018/INESSS_Avis_Taan-multiplexe-14-agents-pathogenes-meningite-encephalite-liquide-cephalorachidien.pdf
3. Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société francophone de médecine tropicale santé internationale, Société de médecine des voyages. Méningites. Dans: Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société francophone de médecine tropicale santé internationale, Société de médecine des voyages, ed. ePILLY Trop [En ligne]. 3e édition web. Paris: Alinéa Plus; 2022. p. 362-74. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/livre-epillytrop2022.pdf>
4. Santé publique France. EPIBAC : surveillance des infections invasives bactériennes. Bulletin Santé Publique Edition nationale 2022;(octobre).
5. Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société francophone de médecine tropicale santé internationale, Société de médecine des voyages. Méningo-encéphalites. Dans: Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société francophone de médecine tropicale santé internationale, Société de médecine des voyages, ed. ePILLY Trop [En ligne]. 3e édition web. Paris: Alinéa Plus; 2022. p. 375-80. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/livre-epillytrop2022.pdf>
6. Collège des enseignants de neurologie. Méningites, méningoencéphalites, abcès cérébral chez l'adulte et l'enfant [En ligne] 2022. <https://www.cen-neurologie.fr/second-cycle/meningites-meningoencephalites-abcès-cerebral-chez-ladulte-et-lenfant>
7. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales. Item 151. Méningites, méningo-encéphalites, abcès cérébral chez l'adulte et l'enfant. Dans: Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, ed. PILLY étudiant 2023. 2ème édition. Paris: Alinéa Plus; 2023. p. 65-78. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/pilly-etudiant/items-edition-2023/pilly-2023-item-151-version2024-copyright.pdf>
8. Collège des enseignants de médecine intensive et réanimation. Chapitre 46 Infections neuroméningées. Méningites, encéphalites infectieuses, abcès cérébraux [En ligne]. Paris: CeMIR; 2021. <https://www.ce-mir.fr/files/medias/documents/46.%20Infections%20neurom%C3%A9ning%C3%A9es.pdf>
9. Mailles A, Argemi X, Biron C, Fillatre P, de Broucker T, Buzelé R, *et al.* Changing profile of encephalitis: results of a 4-year study in France. *Infect Dis Now* 2022;52(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2021.11.007>
10. de Seze J, Stojkovic T, Breteau G, Lucas C, Michon-Pasturel U, Gauvrit JY, *et al.* Acute myelopathies: clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain* 2001;124(Pt 8):1509-21. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/124.8.1509>
11. Mirand A, Schuffenecker I, Jeanne M, Henquell C. « Y'a plus de saison ! » ... pour les entérovirus [En ligne]. Paris: Société française de microbiologie; 2020. <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/07/08/ya-plus-de-saison-pour-les-enterovirus/>
12. de broucker T. Myélites aiguës : maladie émergente ? [poster]. Dans: 21èmes Journées Nationales d'Infectiologie, 9-11 septembre 2020, Palais des Congrès du Futuroscope, Poitiers. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2020/com/jni2020-st7-03-infneurmening-debroucker.pdf>
13. Kozłowski J, Linzey JR, Muhlestein WE, Smith BW, Chang KW, Yang LJ. Acute flaccid myelitis: review of clinical features, diagnosis, and management with nerve transfers. *Plast Reconstr Surg* 2023;151(1):85e-98e. <http://dx.doi.org/10.1097/prs.0000000000009788>
14. Murphy OC, Messacar K, Benson L, Bove R, Carpenter JL, Crawford T, *et al.* Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet* 2021;397(10271):334-46. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32723-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32723-9)
15. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, *et al.* ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(Suppl 3):S37-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>
16. National Institute for Health and Care Excellence. Meningitis (bacterial) and meningococcal disease: recognition, diagnosis and management. NICE guideline. London: NICE; 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng240/resources/meningitis-bacterial-and-meningococcal-disease-recognition-diagnosis-and-management-pdf-66143949881029>
17. Góralaska K, Blaszkowska J, Dzikowicz M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection* 2018;46(4):443-59. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-018-1152-2>
18. Hoen B, Varon E, de Broucker T, Fantin B, Grimprel E, Wolff M, *et al.* Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Long version with arguments. *Med Mal Infect* 2019;49(6):405-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.009>
19. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, Defres S, Beeching NJ, Borrow R, *et al.* The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect* 2016;72(4):405-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.01.007>
20. Chaudhuri A, Larsen RA. Fungal meningitis. *BMJ Best Practice*. London: BMJ Publishing Group; 2022.
21. Taylor R, Alexiou A, Chapman A, Pincus C, Ellis A, Wheeler R. Bacterial meningitis in adults. *BMJ Best Practice*. London: BMJ Publishing Group; 2023.

22. Basatemur E. Bacterial meningitis in children. *BMJ* 2023;381:728.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.p728>
23. Alexiou A, McGill F, Williams J, Aliabadi-Oglesby T, Wheeler R, Mitchell A, *et al.* Viral meningitis. *BMJ Best Practice*. London: BMJ Publishing Group; 2023.
24. Infectious Diseases Society of America, American Society for Microbiology, Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, *et al.* A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018;67(6):e1-e94.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy381>
25. Stahl JP, Azouvi P, Bruneel F, de Broucker T, Duval X, Fantin B, *et al.* Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. *Med Mal Infect* 2017;47(3):179-94.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2017.01.005>
26. Ashford and St. Peter's Hospitals. Encephalitis guideline. Ashford;Chertsey: NHS Foundation Trust; 2024.
https://ashfordstpeters.net/Guidelines_Paediatrics/Encephalitis%20Guideline%20Feb%202024.pdf
27. Patel PB, Dale R, Venkatesan A. Encephalitis. *BMJ Best Practice*. London: BMJ Publishing Group; 2022.
28. Thy M, Gaudemer A, d'Humières C, Sonnevile R. Brain abscess in immunocompetent patients: recent findings. *Curr Opin Infect Dis* 2022;35(3):238-45.
<http://dx.doi.org/10.1097/qco.0000000000000833>
29. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Bodilsen J, d'Alessandris QG, Humphreys H, Iro MA, Klein M, *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines on diagnosis and treatment of brain abscess in children and adults. *Clin Microbiol Infect* 2024;30(1):66-89.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2023.08.016>
30. Hall WA, Haines S, Ravaglia S. Brain abscess. *BMJ Best Practice*. London: BMJ Publishing Group; 2021.
31. Trujillo-Gómez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, Atehortúa-Muñoz S, Jimenez-Villegas MJ, Serrano-Tabares C, *et al.* Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022;44:101275.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101275>
32. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, *et al.* Multicenter evaluation of BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol* 2016;54(9):2251-61.
<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.00730-16>
33. Lindström J, Elfving K, Lindh M, Westin J, Studahl M. Assessment of the FilmArray ME panel in 4199 consecutively tested cerebrospinal fluid samples. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(1):79-84.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.017>
34. Sunnerhagen T, Widén J, Handhal S, Özkaya Şahin G. A retrospective observational study of 1000 consecutive patients tested with the FilmArray® Meningitis/Encephalitis panel: clinical diagnosis at discharge and microbiological findings. *Sci Rep* 2024;14:4015.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-54621-9>
35. López N, Cuesta G, Rodríguez-Vega S, Rosas E, Chumbita M, Casals-Pascual C, *et al.* Multiplex real-time PCR FilmArray performance in the diagnosis of meningoencephalitis: lights and shadows. *Infection* 2024;52(1):165-72.
<http://dx.doi.org/10.1007/s15010-023-02076-x>
36. Ngo Nsoga MT, Pérez-Rodríguez FJ, Mamin A, L'Huillier AG, Cherkaoui A, Kaiser L, *et al.* Rational use of microbiological tests in the diagnosis of central nervous system infections using restrictive criteria: a retrospective study. *Microbiol Spectr* 2023;11(2):e0317922.
<http://dx.doi.org/10.1128/spectrum.03179-22>
37. Hueth KD, Thompson-Leduc P, Totev TI, Milbers K, Timbrook TT, Kirson N, *et al.* Assessment of the impact of a meningitis/encephalitis panel on hospital length of stay: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics* 2022;11(8):1028.
<http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11081028>
38. Berkhout A, Cheng DR, McNab S, Lee LY, Daley AJ, Clifford V. Clinical and health system impact of Biofire Filmarray Meningitis/Encephalitis routine testing of CSF in a pediatric hospital: an observational study. *Pediatr Infect Dis J* 2023;42(4):281-5.
<http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000003812>
39. Clague M, Kim C, Zucker J, Green DA, Sun Y, Whittier S, *et al.* Impact of implementing the cerebrospinal fluid FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel on duration of intravenous acyclovir treatment. *Open Forum Infect Dis* 2022;9(8):ofac356.
<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac356>
40. Dahan Nassy S, Azrad M, Abozaid S, Glikman D, Zayyad H, Zaidman-Shimshovitz A, *et al.* Assessing the impact of a positive Biofire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel result on clinical management and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2022;104(3):115769.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2022.115769>
41. DesPain AW, Pearman R, Hamdy RF, Campos J, Badolato GM, Breslin K. Impact of CSF meningitis and encephalitis panel on resource use for febrile well-appearing infants. *Hosp Pediatr* 2022;12(11):1002-12.
<http://dx.doi.org/10.1542/hpeds.2021-006433>
42. Disse SC, Zapf A, Schneble F, Fiedler A, Hossain H, von Meyer A. The clinical impact of multiplex PCR panel diagnostics in paediatric meningitis/encephalitis: a bicenter cohort study. *Infection* 2022;50(5):1329-48.
<http://dx.doi.org/10.1007/s15010-022-01836-5>
43. Hsu E, Abeydeera N, Faiz S, Ayutyanont N, Meadows R, Mallela S. 1324. Impact of implementation of CSF PCR panel in patients with meningitis [abstract]. *Open Forum Infect Dis* 2023;10(Suppl 2):ofad500.1162.
<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofad500.1162>
44. Kadambari S, Feng S, Liu X, Andersson M, Waterfield R, Fodder H, *et al.* Evaluating the impact of the BioFire FilmArray in childhood meningitis: an observational cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2024;43(4):345-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000004236>
45. Kitagawa D, Kitano T, Uchihara Y, Ando T, Nishikawa H, Suzuki R, *et al.* Impact of multiplex polymerase chain reaction test in patients with meningitis or encephalitis. *Open Forum Infect Dis* 2023;10(12):ofad634.
<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofad634>
46. Markovich K, Wingler MJ, Stover KR, Barber KE, Wagner JL, Cretella DA. Analysis of the clinical impact of the

BioFire FilmArray Meningitis Encephalitis panel on antimicrobial use and duration of therapy at an academic medical center. *Diseases* 2022;10(4):110.
<http://dx.doi.org/10.3390/diseases10040110>

47. Otake S, Nakagawa Y, Ryu H, Oue T, Kasai M. How do we reduce acyclovir overuse? Impact of FilmArray

meningitis/encephalitis panel tests for pediatric patients. *J Infect Chemother* 2022;28(9):1261-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2022.05.005>

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

