



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Actualisation de la nomenclature des actes de biologie médicale pour le diagnostic et le suivi des filarioses

Avril 2018

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

Haute Autorité de santé

Service communication - information

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

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

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Résumé	6
Introduction	7
1. Contexte	8
1.1 Source d'information.....	8
1.2 Les filarioses.....	8
1.3 Stratégie diagnostique actuelle pour les trois filarioses majeures.....	18
1.4 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie	24
2. Méthode d'évaluation	25
2.1 Champ d'évaluation.....	25
2.2 Recherche documentaire	26
2.3 Sélection des documents identifiés.....	27
2.4 Analyse de la qualité méthodologique des recommandations de bonne pratique et des séries de cas sélectionnées	29
2.5 Recueil du point de vue argumenté des professionnels	30
3. Résultats de l'évaluation - Analyse de la littérature	32
3.1 Concernant la filariose lymphatique	32
3.2 Concernant la loase.....	36
3.3 Concernant l'onchocercose.....	41
3.4 Concernant la stratégie diagnostique des mansonelloses	45
4. Résultats de l'évaluation - Point de vue des parties prenantes	48
4.1 Généralités sur les filarioses	48
4.2 Stratégie diagnostique des filarioses	48
4.3 Remarques complémentaires	50
Conclusion.....	51
Annexe 1. Recherche documentaire.....	53
Annexe 2. Listes des tableaux et des figures	57
Annexe 3. Analyse de la qualité méthodologique des recommandations de bonne pratique par la grille AGREE II-GRS	58
Annexe 4. Évaluation de la qualité méthodologique des séries de cas sélectionnées	59
Annexe 5. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponses des parties prenantes	68
Références	81
Fiche descriptive.....	84

Abréviations et acronymes

Ac.....	Anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
Ag.....	Antigène
AMM.....	Administration massive de médicaments
ANOFEL.....	Association française des enseignants de parasitologie et de mycologie
ANSM.....	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APOC.....	Programme africain de lutte contre l'onchocercose
BCE.....	Biopsie cutanée exsangue
BDSP	Banque de données en santé publique
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CNAMTS.....	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNQ.....	Conseil nationale de qualité
COES.....	Coélectrosynérèse
COMEDE	Comité pour la santé des exilés
CNPBAIHH	Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière
DASS	Direction des affaires sanitaires et sociales
DEC	Diéthylcarbamazine
EIA	Méthode immunoenzymatique
ELISA.....	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ELS	Electrosynérèse
EPS.....	Examen parasitologique des selles
EPU.....	Examen parasitologique des urines
ESPEN.....	<i>Expanded Special Project for Elimination of Neglected Tropical Disease</i>
FL.....	Filariose lymphatique
GPELF	Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique
HAS.....	Haute autorité de Santé
ICG.....	Immunochromatographie
IE.....	Immunoempreinte
IELP	Immunoélectrophorèse
IDD.....	Immunodiffusion double
IFI.....	Immunofluorescence indirecte
LAMP	<i>Loop-mediated isothermal amplification</i>
LIPS	<i>Luciferase Immunoprecipitation System</i>
MGG	May-Grünwald Giemsa
NABM.....	Nomenclature des actes de biologie médicale
OCP	Programme de lutte contre l'onchocercose

OMS.....Organisation mondiale de la santé

PacELFProgramme régional d'élimination de la filariose lymphatique dans le Pacifique

PCR*Polymerase Chain Reaction*

PODPrise observée directe des médicaments

RBP.....Recommandations de bonne pratique

RX.....Rayons X

SSA.....Service de santé des armées

VPN.....Valeur prédictive négative

Résumé

Objectif(s)

Suite à la demande d'évaluation de l'Assurance maladie proposant une révision des actes remboursés de biologie médicale, ce travail a porté sur l'évaluation des actes de biologie médicale concernant le diagnostic biologique des filarioses tropicales les plus fréquentes (loase, mansonelloses, filariose lymphatique, onchocercose) et pouvant être retrouvées en zones non endémiques chez des individus provenant des zones exposées (migrants, expatriés, voyageurs).

Méthode

La méthode d'évaluation a consisté :

- en une analyse critique de la littérature traitant du diagnostic biologique des filarioses, issue d'une recherche systématique suivie d'une sélection sur des critères explicites, soit trois recommandations de bonne pratique, 33 revues générales ou ouvrages de référence, neuf séries de cas et deux annales du Contrôle national de qualité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;
- à recueillir la position argumentée des organismes professionnels concernés par le sujet, interrogés en tant que parties prenantes, soit les Conseils nationaux professionnels de biologie médicale, d'infectiologie et le Service de santé des armées.

Conclusion

Les données recueillies dans l'argumentaire (littérature et positions des professionnels) sont globalement concordantes avec la proposition de l'Assurance maladie.

L'examen utilisé en première intention, en cas de suspicion clinique de filariose associée à une hyperéosinophilie, chez les personnes provenant des zones endémiques est la détection directe des microfilaires.

- Cette recherche est effectuée soit à l'état frais dans le sang, soit par frottis mince ou goutte épaisse ou soit par des techniques de concentration (leucoconcentration, technique de Knott, filtration membranaire) pour le diagnostic de filariose lymphatique, de loase et pour les mansonelloses à *M. perstans* et *M. ozzardi*.
- Dans le diagnostic d'onchocercose et de mansonellose à *M. streptocerca*, la recherche directe des microfilaires est effectuée à l'état frais dans une biopsie cutanée exsangue (BCE) ; la détection des microfilaires est également possible sur une BCE après coloration ou sur des coupes histologiques.

La recherche d'anticorps pan-filariens peut trouver sa place, soit en deuxième intention suite à une recherche directe de microfilaires négative chez un patient avec un tableau clinique fortement évocateur de filariose dans le but d'identifier un cas de filariose, soit en première intention dans le but d'exclure un diagnostic de filariose en cas de négativité de l'examen chez les personnes hyperéosinophiliques, exposées et asymptomatiques.

Le suivi sérologique n'est pas pertinent, les anticorps pouvant persister des années après la cure de l'infection.

Les techniques pouvant être utilisées pour la recherche des anticorps sont des techniques de précipitation (électrosynérèse, coélectrosynérèse, immunoélectrophorèse), l'immunofluorescence indirecte et la technique immunoenzymatique de type ELISA.

La recherche des antigènes circulants, par immunochromatographie ou ELISA, peut trouver sa place en deuxième intention dans le diagnostic de filariose lymphatique, notamment en cas de faible microfilarémie.

Introduction

Dans le cadre de la révision de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a sollicité la HAS en septembre 2015 afin de modifier la NABM pour ce qui est des actes relatifs au diagnostic de plus de vingt infections en parasitologie et en mycologie. Cet argumentaire traite des actes relatifs aux filarioses.

Les filarioses sont des helminthiases de répartition tropicale causées par des nématodes (vers ronds) dont les larves sont transmises par une piqûre d'arthropode. Elles constituent un groupe de pathologies variées selon l'espèce parasitaire, les manifestations cliniques et la nature de la réponse immunitaire induite. Elles sont largement répandues dans le monde avec près d'un milliard de sujets exposés et plus de 200 millions de personnes atteintes, et représentent une cause importante de morbidité. Trois principaux groupes de filarioses, ayant un cycle reproductif comparable, sont distingués : les filarioses lymphatiques, le *Loa loa* (loase) et l'onchocercose. Un quatrième groupe, les mansonelloses, est considéré comme mineur car peu pathogène, mais présente des prévalences importantes et ne doit pas être confondu avec les autres filarioses. Le traitement étiologique antiparasitaire est actif sur les larves (ou microfilaires) mais moins efficace sur les vers adultes ; le traitement symptomatique est essentiel, notamment pour les filarioses lymphatiques dont les manifestations cliniques à long terme peuvent être spectaculaires (éléphantiasis, lymphœdème). Plusieurs programmes d'éradication ont été mis en place par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), notamment basés sur le traitement antiparasitaire des populations exposées, la lutte contre le vecteur et la surveillance des zones à risques.

En France, la population cible est essentiellement représentée par des migrants, des voyageurs ou expatriés ayant séjourné plusieurs mois et provenant des zones endémiques.

Les modifications proposées par la CNAMTS visent à créer des libellés spécifiques pour la recherche directe des microfilaires, modifier les techniques inscrites pour la recherche d'anticorps, créer un libellé concernant la recherche d'antigènes et supprimer le libellé de suivi cinétique du taux d'anticorps.

L'évaluation aura donc pour objectifs, notamment de :

- déterminer quelles sont les techniques de diagnostic direct validées et utilisées pour le diagnostic biologique des filarioses ;
- de préciser les techniques utilisées pour la détection des antigènes et des anticorps et celles considérées obsolètes ;
- de définir les indications de chaque test, c'est-à-dire de déterminer le contexte et les situations cliniques où l'utilisation des différents tests est la plus appropriée (pertinence des tests selon le contexte clinique, situation de surveillance en zone endémique, dépistage en France des migrants provenant de zones endémiques...).

La méthode de travail se basera sur une analyse critique de la littérature synthétique, y compris les revues générales et les ouvrages de référence, des documents institutionnels et des séries de cas identifiées par une recherche systématique puis sélectionnés sur des critères objectifs, ainsi que sur la position argumentée des professionnels de santé recueillie *via* une consultation de leurs organismes professionnels.

1. Contexte

1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues générales, des revues systématiques et des ouvrages didactiques.

1.2 Les filarioses

1.2.1 Généralités

Les filarioses sont des parasitoses dues à des nématodes (vers ronds non segmentés) appelés filaires, de répartition tropicale et transmis par des arthropodes. Elles constituent un groupe de pathologies variées selon l'espèce parasitaire, les manifestations cliniques et la nature de la réponse immunitaire induite. Elles sont largement répandues dans le monde avec près d'un milliard de sujets exposés et plus de 200 millions de personnes atteintes (1).

Elles font partie des maladies tropicales dites négligées, c'est-à-dire qu'elles sont favorisées par l'exclusion, la pauvreté, intéressent peu l'industrie de la santé et la recherche, peuvent avoir des répercussions importantes en matière de mortalité et de morbidité et touchent des populations ayant peu de poids politique (2).

Trois principaux groupes de filarioses pathogènes sont distingués : les filarioses lymphatiques, la filariose à *Loa loa* et l'onchocercose. Le cycle reproductif de ces parasites est comparable : un insecte vecteur transmet, au cours d'une piqûre, des microfilaries, c'est-à-dire les larves infestantes ou les embryons des filaires, qui pénètrent activement la peau et se développent chez l'Homme dans les tissus ou dans les vaisseaux lymphatiques en adultes mâles et femelles. Les femelles émettent les embryons qui seront prélevés par l'insecte hôte intermédiaire et se transformeront en larves infestantes, assurant la transmission. Il est à noter que trois autres groupes de filarioses peu ou pas pathogènes peuvent être distingués : ce sont les mansonelloses à *Mansonella perstans*, *M. streptocerca*, *M. ozzardi* et *M. rodhaini*, les dracunculoses à *Dracunculus mendinensis* et les dirofilarioses à *Dirofilaria immitis* et *D. repens* (3).

Plusieurs programmes de lutte ont été mis en place par l'OMS basés sur le traitement des personnes atteintes, la chimioprévention des personnes exposées, la lutte contre le vecteur et la surveillance épidémiologique des zones à risque, spécifiquement pour éradiquer les filarioses lymphatiques et l'onchocercose (4).

En France, les malades rencontrés sont les personnes revenant de zones d'endémies, voyageurs ou expatriés ayant séjourné plusieurs mois dans ces zones et les personnes migrantes. Quelques cas sont encore retrouvés sur certains territoires de la France d'outre-mer (Mayotte ou sur certaines îles de Polynésie française) dans les zones rurales majoritairement¹. Le diagnostic peut être évoqué chez ces personnes devant des manifestations dermatologiques, lymphatiques ou oculaires associées à une hyperéosinophilie sanguine.

Selon les données du *GeoSentinel Surveillance Network*, qui est un réseau mondial de surveillance des maladies liées aux voyages et qui est composé de plusieurs sites sentinelles dans le monde, sur une cohorte de 43 000 patients provenant de zones d'endémie (expatriés, voyageurs, migrants), les infections filariennes représenteraient 0,62 % de l'ensemble des pathologies reportées (n=271) ; 37 % des patients présentaient une onchocercose, 25 % avaient une loase et 25 % étaient infectés au parasite *Wuchereria Bancrofti* (5).

¹ Pour les filarioses lymphatiques uniquement.

1.2.2 Agents pathogènes et cycle reproductif

► Filariose lymphatique

Dans la filariose lymphatique, trois espèces de parasites sont impliquées : *Wuchereria bancrofti* (90 % des cas), *Brugia malayi* et *B. timori*. Les filaires adultes se localisent dans les voies lymphatiques et la femelle émet des microfilaires mobiles qui peuvent, la nuit, atteindre la circulation sanguine. Une sous-espèce, *Wuchereria bancrofti pacifica*, est retrouvée en Polynésie et est de périodicité diurne. La filaire adulte a une longévité importante de 10 à 15 ans voire plus, la femelle mesure 8 cm sur 0,2 mm contre 4 cm sur 0,1 mm pour le mâle. Les microfilaires ont une durée de vie entre un et deux mois avant de se transformer en filaire adulte (1).

Le cycle reproductif est le suivant : un insecte vecteur du genre *Anopheles*, *Aedes*, *Culex* ou *Mansonia*, ingère au cours d'un repas sanguin des microfilaires (stade L1) chez un individu infesté qui, au bout de une à deux semaines, se transformeront en larves de stade L3 au sein de ce vecteur ; ces larves pourront pénétrer la circulation sanguine d'un autre individu au cours d'une piqûre. En général, le développement dans les voies lymphatiques jusqu'au stade de ver adulte prend plusieurs mois (3).

► Filariose à *Loa loa* (loase ou loaose)

La filaire impliquée est *Loa loa*. Les filaires adultes sont localisées en position sous-cutanée et peuvent migrer dans la partie superficielle du derme et au niveau de la conjonctive ; la femelle émet des microfilaires qui gagnent la circulation sanguine périphérique, surtout le jour. La longévité des vers adultes est de 10 à 15 ans voire plus, la femelle mesure 45 - 35 mm de longueur sur 450 - 550 µm de diamètre contre 25 - 35 mm sur 300 - 400 µm pour le mâle (6).

Le cycle parasitaire de la loase est comparable à celui des filarioses lymphatiques, le vecteur est un arthropode du genre *Chrysops* localisé principalement dans les zones forestières.

► Onchocercose

Le parasite impliqué est *Onchocerca volvulus*. Les filaires adultes vivent dans le derme ou le tissu cellulaire sous-cutané, libres ou à l'intérieur de nodules, les onchocercomes ou kystes onchocerciens. La femelle émet des microfilaires qui restent dans le derme, de jour comme de nuit. La longévité des vers adultes est de 15 ans, la femelle mesure de 40 à 80 cm pour un diamètre de 0,3 mm contre 2 - 5 cm sur 150 - 250 µm pour le mâle. Les microfilaires ont une durée de vie de six mois à deux ans (7).

Le vecteur est un insecte du genre *Simulium* qui se localise plus volontiers à proximité des cours d'eau, le cycle reproductif est semblable à celui des filarioses lymphatiques.

1.2.3 Répartition géographique et fréquence

► Filariose lymphatique

Un milliard de personnes vivent dans un pays endémique et sont donc exposées à cette pathologie et 120 millions de personnes sont infectées parmi lesquelles 40 millions ont un retentissement clinique important.

Près de 73 pays sont concernés, le continent africain qui comprend la moitié des pays endémiques, l'Asie qui comprend le plus grand nombre de cas du fait de la démographie importante (Inde et Asie du sud-est), même si la Chine est désormais indemne de l'infection. La zone du Pacifique (Indonésie, Philippines...) est également touchée et persiste à un faible niveau en Polynésie française et quelques cas ponctuels sont recensés en Nouvelle-Calédonie et à Mayotte. Quelques foyers persistent encore aux Caraïbes (Haïti, Saint-Domingue) ou dans le nord de l'Amérique du Sud (Guyane, Brésil). Il est à noter que les espèces *B. malayi* et *B. timori* sont présentes uniquement dans le sud-est asiatique (1).

Situation en France métropolitaine et d'outre-mer

En France métropolitaine, la filariose lymphatique (FL) est absente mais l'afflux important de migrants depuis 2015 provenant de zones endémiques pourrait se traduire par une augmentation du nombre de cas ; les données concernant la prévalence de la FL dans cette population reste toutefois à préciser. Les résidents expatriés ayant séjourné sur une longue période dans les zones exposées peuvent également être touchés.

Une enquête de prévalence réalisée en 2008 en Polynésie française afin de mesurer l'impact du programme régional d'élimination de la filariose lymphatique dans le Pacifique (PacELF) a retrouvé une prévalence de 11,3 % pour l'Ag circulant AD12 sur un échantillon de 1 180 personnes (8) ; chez les personnes positives, 10,3 % des personnes étaient microfilarémiques et la morbidité filarienne (lymphœdème, éléphantiasis) était de 0,5 % (six sujets). Cette étude montrait que malgré une prévalence faible, l'objectif d'élimination de la filariose lymphatique (prévalence < 1 %) n'avait pas été atteint en Polynésie française. Depuis la mise en place en 2010 de la prise observée directe² (POD), les enquêtes de prévalence de l'Ag filarien menées entre 2014 et 2016 ont retrouvé des résultats inférieurs à 1 % hormis dans les îles Sous-le-Vent et des Marquises Sud (9).

Une enquête de la DASS de 2013 (10) sur la prévalence de la FL en Nouvelle-Calédonie a estimé la séroprévalence de l'Ag filarien par immunochromatographie à 0,62 % [0,60-0,63] sur un échantillon de 1 039 personnes. Pour tous ces patients antigénémiques, la microfilarémie était négative. La filariose lymphatique n'est plus considérée comme endémique dans ce territoire conformément aux objectifs d'élimination.

Mayotte était considérée il y a 40 ans comme l'un des foyers les plus importants au monde avec 35,3 % de microfiliariens en 1976. En 2003, la prévalence a été estimée à 1,9 % (11). Il n'existe pas de données à ce jour concernant la prévalence des FL à Mayotte (12) mais l'île reste exposée au risque du fait de la circulation de maladies vectorielles dans la zone océan Indien (13).

La filariose lymphatique a été éradiquée à la Réunion, en Martinique, en Guadeloupe et Guyane française (11).

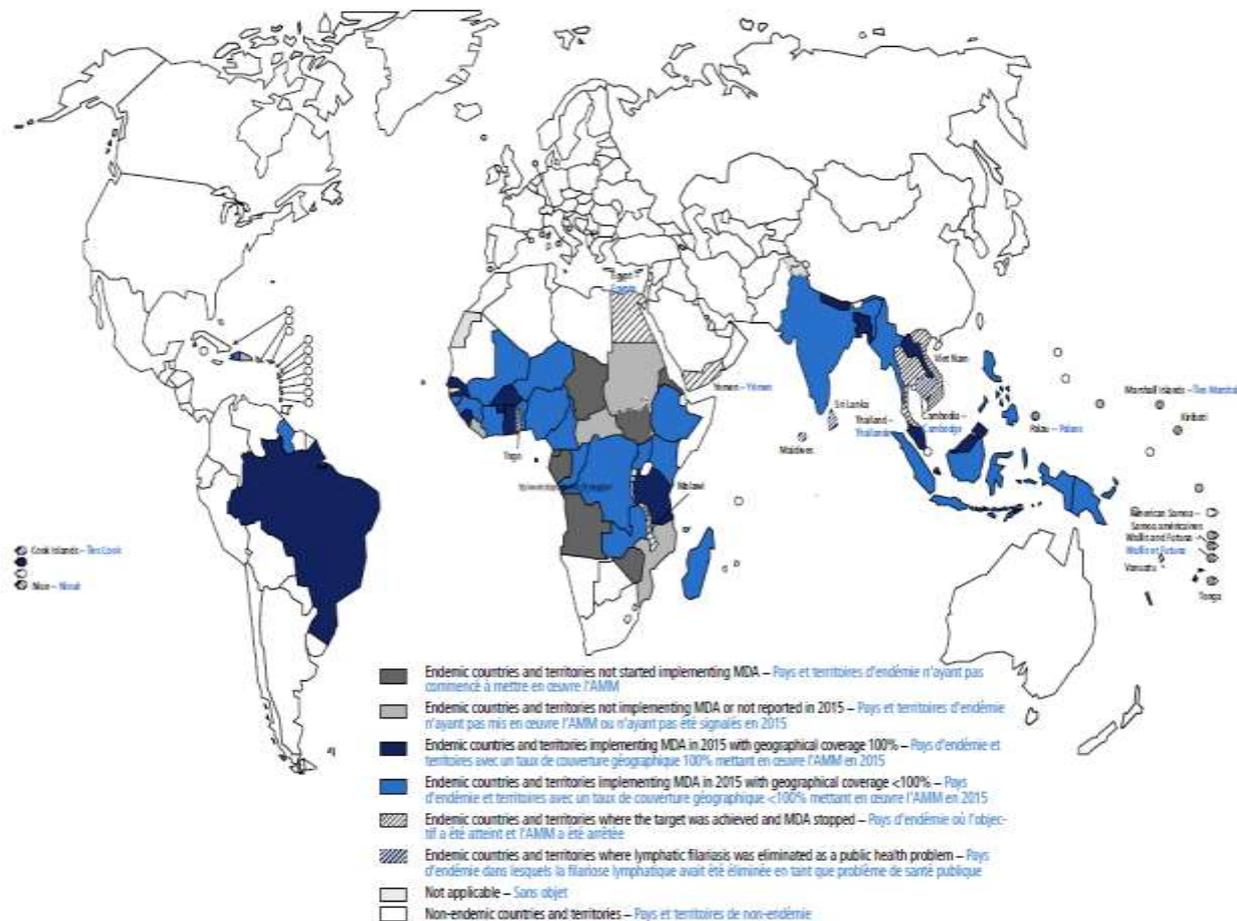
Cette pathologie serait rarement diagnostiquée en Europe, bien qu'elle représente la plus importante des filarioses humaines en termes de nombre de cas et d'étendue des zones endémiques (14).

La Figure 1 montre les pays où la filariose lymphatique est endémique ainsi que la situation de l'administration massive de médicaments en 2015.

² Prise d'un traitement préventif annuel dans les zones exposées sous la surveillance d'un soignant.

Figure 1. Pays où la filariose lymphatique est endémique et situation de l'administration massive de médicaments (AMM) en 2015, OMS (15).

Map 1 Countries where lymphatic filariasis is endemic and status of mass drug administration (MDA) in those countries, 2015
Carte 1 Pays où la filariose lymphatique est endémique et situation de l'administration massive de médicaments (AMM) en 2015



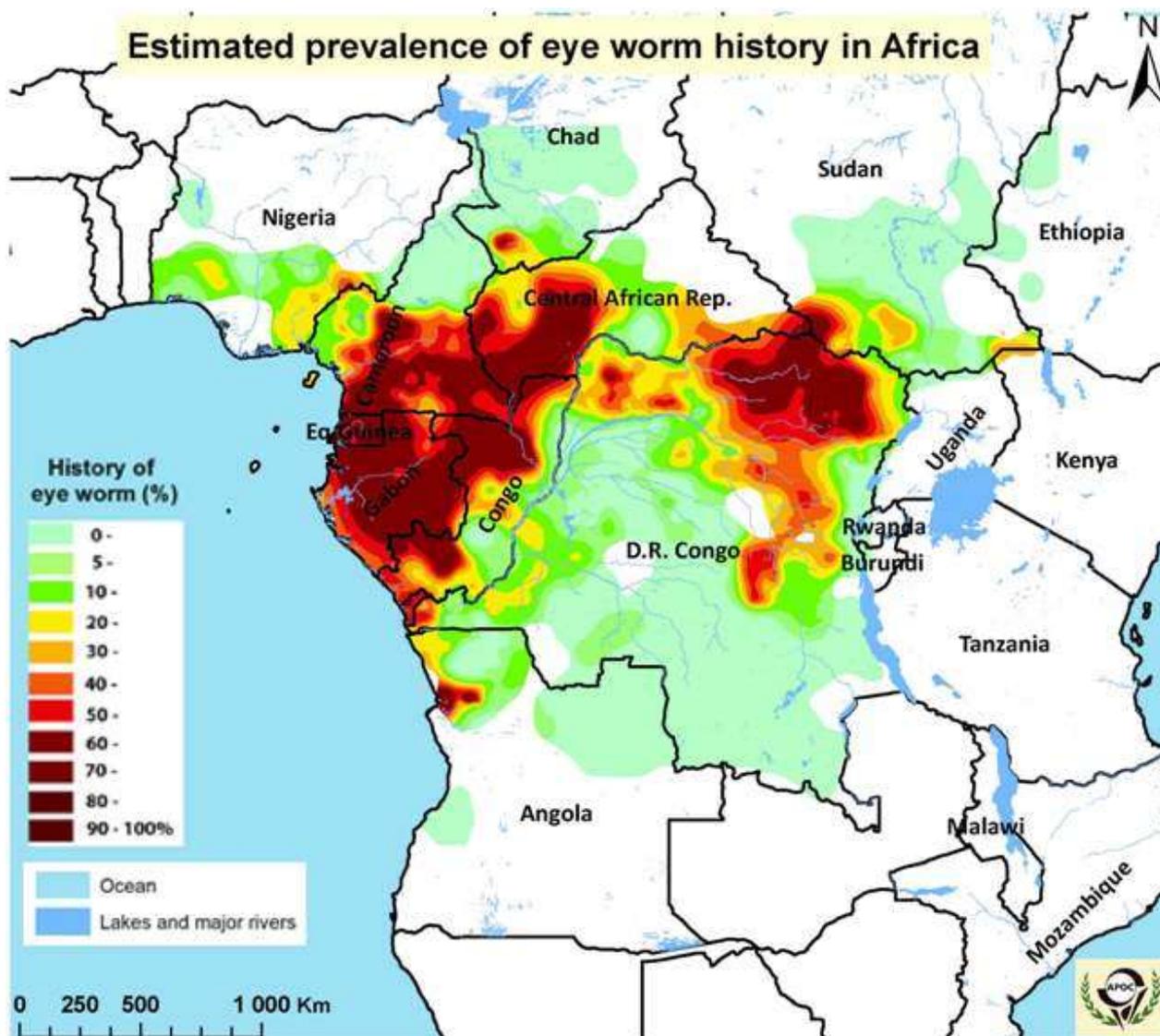
► *Loa loa*

Dix pays d'Afrique noire subsaharienne, centrale et occidentale sont concernés, où la répartition des cas n'est pas homogène, car la loase sévit par foyers situés en zone de forêt. Même s'il n'existe pas de données précises sur le nombre de sujets infectés car l'évaluation du nombre de cas dans ces zones d'endémie est difficile, entre 10 et 15 millions de personnes d'Afrique centrale et de l'ouest seraient infectées par le nématode *Loa loa* (16, 17). La prévalence estimée du ver en Afrique est précisée à la Figure 2.

Situation en France métropolitaine et d'outre-mer

La loase serait la plus fréquente des filarioses d'importation en Europe (18), notamment en France où il est possible de retrouver des cas de loase, notamment chez les migrants ou expatriés provenant des zones d'endémies mais également chez les personnes ayant séjourné plusieurs semaines dans ces zones infectées. En effet, parmi les dix pays africains les plus à risque pour la loase, sept sont francophones ; la France représente ainsi une zone à risque pour les cas d'importation, migrants ou voyageurs (19).

Figure 2. Prévalence estimée du ver de l'œil en Afrique.



<http://www.who.int/apoc/raploa/fr/>

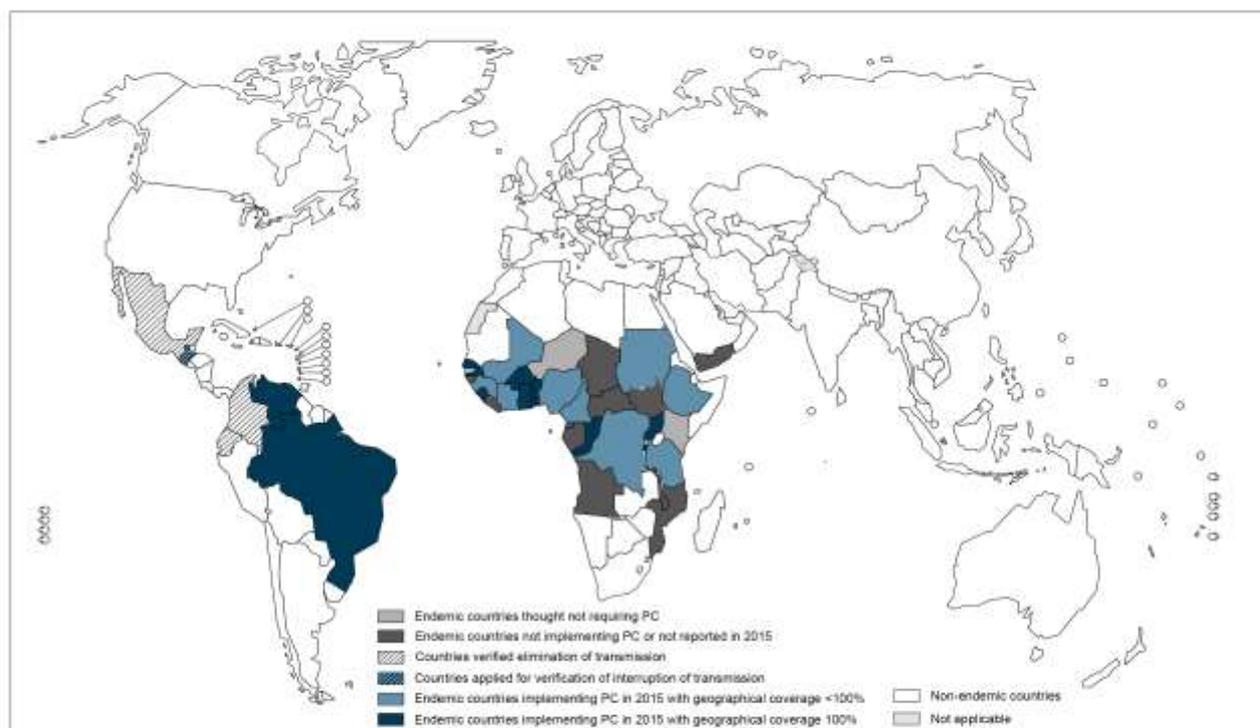
► L'onchocercose

La répartition géographique de l'onchocercose est africaine, dans 31 pays d'Afrique de l'Ouest principalement et dans certaines zones, réparties dans six pays d'Amérique latine (Mexique, Guatemala, Colombie, Equateur, Venezuela et Brésil). En 1995, l'OMS a estimé le nombre de personnes infectées à 17,7 millions. Elle représente à l'échelle mondiale la deuxième cause infectieuse de cécité derrière le trachome et serait à l'origine de 270 000 cécités dans le monde (20). D'autres estimations plus récentes avancent un nombre plus important de personnes infectées, environ 37 millions et 90 millions de personnes seraient exposées (21). Cependant, en 2016, selon l'OMS, quatre pays d'Amérique latine (Guatemala, Colombie, Equateur et Mexique) sont déclarés exempts grâce aux programmes d'élimination de la maladie. En Afrique, les zones touchées sont celles situées à proximité des cours d'eau (« cécité des rivières »), en général dans des villages situés près des zones fertiles disposant de meilleures potentialités agricoles et de pêche. La maladie serait une cause importante de dépopulation de ces vallées fertiles en raison de la crainte engendrée par le risque accru de cécité et/ou de lésions défigurantes (21).

La distribution et les statuts de la chimioprévention pour l'onchocercose en 2015 sont précisés dans la Figure 3.

Figure 3. Distribution et statuts de la chimiothérapie préventive pour l'onchocercose, OMS, 2015.

Distribution and status of preventive chemotherapy for onchocerciasis, worldwide, 2015



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2016. All rights reserved.

Date Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs374/fr/>

Situation en France métropolitaine et d'outre-mer

Il n'y a pas actuellement de cas connus en France métropolitaine et dans les départements français d'outre-mer mis à part quelques cas concernant des expatriés ou des migrants provenant de zones d'endémie. Il n'y a cependant pas de données concernant la prévalence dans cette population.

1.2.4 Manifestations cliniques - Evolution

► Les filarioses lymphatiques

Les manifestations cliniques résultent des conflits mécaniques et immunologiques entre le parasite et l'hôte ; certains sujets restent asymptomatiques, même après plusieurs années. Les signes cliniques découlent de la présence des vers adultes dans les voies lymphatiques et des réactions inflammatoires qu'elle engendre. Dans la forme classique, après une phase d'invasion (souvent paucisymptomatique), les manifestations aiguës peuvent apparaître quelques mois après la piqûre infestante à type de lymphangites des membres, d'adénites, d'épisodes génitaux aigus à type de funiculite, d'épididymite et de lymphangite du cordon spermatique chez l'homme ou du sein chez la femme ; les manifestations chroniques, lymphœdème, hydrocèle, adénomégalie, varices, chylurie, surviennent en général une à deux décennies après le début des signes cliniques. Du fait du caractère parfois spectaculaire des lésions (éléphantiasis), le retentissement clinique, psychologique et social est important. La forme allergique, conséquence d'une forte réponse immunitaire dirigée contre les microfilaries, se traduit par des manifestations pulmonaires aiguës (poumon éosinophile filarien) (3).

► *Loa loa*

Les patients peuvent être asymptomatiques mais les manifestations classiques sont cutanéodermiques et/ou oculaires et correspondent à la présence et à la migration du ver adulte ainsi qu'à la ponte des femelles (prurit, angio-œdème allergique de Calabar, reptation du ver sous la peau, migration sous-conjonctivale). Des complications neurologiques, cardiaques et rénales peuvent survenir tardivement mais elles sont peu documentées et seraient liées aux traitements mal conduits. Une des complications les plus graves est l'encéphalite filarienne qui découle de l'invasion du système nerveux central par les microfaires et qui peut conduire au coma ou au décès (6).

► L'onchocercose

Certains sujets sont asymptomatiques ou paucisymptomatiques ; les manifestations cliniques sont cutanées (prurit intense, dermatite lichenifiée, atrophie cutanée, troubles de la pigmentation), kystiques (enkystement des filaires adultes dans des nodules, « les nodules onchocerquiens », de 1 à 5 cm de diamètre), lymphatiques (hypertrophie des ganglions, voire lymphœdème) ou oculaires avec risque de cécité (« cécité des rivières »).

1.2.5 Traitement individuel

► Les filarioses lymphatiques

Le traitement antifilarien n'est pas toujours bien toléré et n'est pas réellement actif sur les filaires adultes. Les médicaments utilisés sont essentiellement microfilaricides. Plusieurs molécules sont disponibles (1, 3) :

- la diéthylcarbamazine (DEC) : elle est utilisée depuis les années 1950 et agit principalement sur les microfaires. Le traitement doit être prolongé et progressif en cas de forte microfilarémie ;
- l'ivermectine : elle est utilisée en prise unique mais plusieurs cures sont en général nécessaires. Elle agit principalement sur les microfaires et n'est pas efficace sur les atteintes lymphatiques constituées ;
- l'albendazole : est utilisée en association avec l'ivermectine ;
- la doxycycline : cet antibiotique de la classe des cyclines serait le seul traitement actif sur les filaires adultes *via* une action sur une bactérie endosymbiotique (*Wolbachia*) ; elle serait efficace dans la prévention et la disparition des altérations lymphatiques.

Ces traitements doivent être administrés avec précaution et à distance des épisodes aigus lymphatiques en raison d'effets indésirables possibles, notamment avec la DEC.

Les traitements symptomatiques sont essentiels. Les manifestations inflammatoires lymphatiques potentiellement responsables de lymphœdème et d'éléphantiasis doivent être traitées par antibiothérapie antistreptococcique. Des mesures simples d'hygiène sont préconisées dans les manifestations chroniques afin de prévenir les surinfections bactériennes et fongiques (exercice physique régulier, lavage soigneux des membres, traitement rapide des petites plaies...).

La chirurgie est indiquée pour les manifestations chroniques spectaculaires à type d'hydrocèle ou de lymphœdème scrotal avec toutefois des précautions en cas d'éléphantiasis des membres.

► *Loa loa*

Aucun traitement bien toléré n'est durablement efficace sur la loase. Les molécules utilisées sont la DEC et l'ivermectine décrites ci-dessus. Les risques de fortes réactions indésirables notamment avec la DEC imposent une prudence lors de la prescription de ces traitements.

L'ivermectine à dose unique entraîne une baisse rapide de la microfilarémie mais plusieurs cures doivent être employées. La DEC doit être utilisée par palier sur plusieurs semaines pour une baisse efficace de la microfilarémie. Ces traitements doivent être utilisés avec précaution, surtout en cas de forte microfilarémie où de fortes réactions inflammatoires peuvent avoir lieu. L'encéphalite filarienne iatrogène est un risque majeur au-delà de 30 000 mf/ml.

► L'onchocercose

Le traitement est étiologique et symptomatique. Classiquement, l'ivermectine est utilisée à dose unique en plusieurs cures. La prudence s'impose chez les sujets fortement parasités et la recherche d'une co-infection avec la loase est nécessaire. La doxycycline, comme dans les filarioses lymphatiques, peut être utilisée avec une action potentiellement macrofilaricide sur *Onchocerca volvulus*.

L'exérèse des nodules peut être indiquée s'ils sont disgracieux ou très volumineux. La chirurgie peut être utilisée dans les formes chroniques à type d'éléphantiasis.

1.2.6 Lutte et prévention des filarioses

Pour l'ensemble des filarioses, à titre individuel, les recommandations sanitaires pour les voyageurs en 2017 émises par le Haut conseil de santé publique préconisent aux voyageurs de se protéger contre les piqûres d'insecte en utilisant des répulsifs cutanés, d'utiliser la nuit une moustiquaire imprégnée d'insecticide, de porter des vêtements légers et couvrants imprégnés d'insecticide en cas de risque important (22). Ces recommandations peuvent également s'appliquer aux populations autochtones. Cependant, le risque pour les voyageurs est faible car la contamination nécessite une exposition prolongée aux vecteurs.

► Les filarioses lymphatiques

Afin d'éliminer la filariose lymphatique en tant que problème de santé publique, l'OMS a lancé en 2000 le programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique (GPELF). En 2012, la feuille de route de l'OMS pour la lutte contre les maladies tropicales négligées a confirmé l'année 2020 comme cible pour l'éradication de cette maladie.

La stratégie repose sur l'administration annuelle aux personnes exposées d'un traitement à grande échelle dans les zones exposées et sur la prise en charge de la morbidité causée par la filariose lymphatique.

La chimiothérapie préventive à base d'albendazole associée à de l'ivermectine ou de la DEC administrée une fois par an à l'ensemble des populations à risque représente la modalité d'élimination de la maladie en mettant fin à la propagation de l'infection. Cette administration massive de médicaments permet d'éliminer les microfaires de la circulation sanguine et ainsi de prévenir la propagation des parasites aux moustiques dans le but d'interrompre le cycle de transmission. C'est plus de 820 millions d'individus qui ont bénéficié de 6,2 milliards de traitements entre 2000 et 2015 dans 64 pays. Cette administration a permis de diminuer le risque de transmission dans les zones endémiques. Les pays ayant réussi à éliminer la filariose lymphatique restent sous surveillance afin de déterminer que l'éradication est bien effective. Fin 2016, l'OMS estime que la chimiothérapie préventive doit être poursuivie dans 54 pays.

Le programme de l'OMS vise également à soulager les souffrances engendrées par les filarioses lymphatiques ainsi que la prévention de l'incapacité. Ainsi, tous les patients concernés doivent pouvoir accéder aux traitements des manifestations lymphangitiques, iatrogènes, à la chirurgie en cas d'hydrocèle ainsi qu'aux mesures d'hygiène et de soins pour la prise en charge des lymphœdèmes, de l'hydrocèle et des épisodes inflammatoires.

Une stratégie complémentaire est l'élimination des moustiques responsables de la transmission de la maladie par l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide ainsi que la pulvérisation rémanente dans les habitations.

Un programme d'élimination régional de la filariose lymphatique dans le Pacifique (PacELF) a été lancé en 1999 et couvre 22 territoires dont la Polynésie française basée sur l'administration annuelle de DEC et d'albendazole afin d'empêcher la transmission communautaire de la maladie. L'élimination a été définie par une prévalence de l'antigénémie par immunochromatographie de moins de 1 % dans la population à partir de deux ans et inférieure à 0,1 % chez les enfants âgés

de six ans. Sur la base des résultats d'une enquête de prévalence en Polynésie française réalisée en 2008 retrouvant un taux de portage de l'Ag filarien de 11,3 % (8), une stratégie renforcée a été mise en place en Polynésie française depuis 2010 basée sur la prise observée directe des médicaments (POD) afin d'améliorer la couverture médicamenteuse et de surveiller la prise effective des doses avalées par la population cible (9). La couverture médicamenteuse était conforme aux objectifs fixés par l'OMS soit environ 80 % de la population cible entre 2010 et 2014. Suite à l'enquête de prévalence de l'Ag filarien en 2014 - 2015 dans la zone urbaine de Tahiti (communes de Mahina à Punaauia), il a été décidé de suspendre la distribution systématique de médicaments car le taux de portage était inférieur à 1 % dans ces zones. À ce jour, la POD et la surveillance se poursuivent dans les autres zones de Polynésie française et en 2017 la campagne POD cible principalement les îles Sous-le-Vent et les Marquises Sud.

► *Loa loa*

Aucun programme d'éradication de la loase n'a été mis en place dans les zones endémiques. Cependant, les programmes de lutte contre les filarioses lymphatiques et l'onchocercose incluent également les zones africaines de co-endémicité avec la loase ; il est donc important de déterminer les zones de co-infection de la loase avec la filariose lymphatique et/ou l'onchocercose afin de prendre des précautions lors de l'administration de la chimiothérapie préventive. En effet, l'administration préventive de DEC et d'ivermectine chez les patients ayant une forte microfilarémie à *Loa loa* peut entraîner des effets secondaires potentiellement dangereux. Il est donc essentiel de dépister tous les foyers de forte endémicité à *Loa loa* et de dépister les sujets porteurs d'une microfilarémie élevée à la loase. Aussi, la prescription initiale dans un premier temps d'albendazole, microfilaricide moins puissant, permettrait de prendre moins de risques quant aux effets indésirables, les deux médicaments plus actifs (ivermectine et DEC) pouvant être prescrits dans un second temps.

► L'onchocercose

Un premier programme de lutte contre l'onchocercose (OCP) a été mis en place entre 1974 et 2002 par l'OMS afin de maîtriser la maladie en Afrique de l'Ouest ; les modalités étaient l'utilisation d'insecticide pulvérisé sur les zones exposées par hélicoptère (lutte antivectorielle) et la distribution massive d'ivermectine à partir de 1989. Quarante millions de personnes ont pu ainsi être soignées et 600 000 être épargnées de cécité. Les terres abandonnées ont également pu être réutilisées pour la fabrication de logements et la production agricole (23).

Un deuxième programme africain de lutte contre l'onchocercose a été créé en 1995 (APOC) par l'OMS dans le but de lutter contre la maladie dans les derniers pays africains d'endémie. Les méthodes employées étaient le traitement de masse à l'ivermectine et la lutte antivectorielle. L'APOC a été clos en 2015 et un nouveau programme a été mis en place en 2016 afin d'éliminer les maladies tropicales négligées (ESPEN) dans certains pays prioritaires.

En Amérique latine, le programme d'élimination de l'onchocercose avait pour but d'éliminer les complications oculaires et d'enrayer la transmission de la maladie grâce à un traitement semestriel à l'ivermectine. En 2016, la transmission a été enrayerée dans la plupart des pays touchés en Amérique latine mis à part dans certaines zones du Venezuela et du Brésil.

1.2.7 Autres filarioses : filarioses mineures (mansonelloses, dirofilarioses), dracunculose

► Les mansonelloses

Ces filarioses sont dues à un nématode et transmises par des petits insectes : les culicoïdes. La répartition géographique est tropicale avec plusieurs foyers ponctuels en Amérique latine, aux Antilles (hors Antilles françaises) et dans une large partie de l'Afrique noire subsaharienne. Les trois espèces impliquées sont *Mansonella ozzardi*, *M. perstans* et *M. streptocerca*.

Elles sont considérées comme peu pathogènes, la densité des microfilaires étant en général faible (18) mais leur prévalence dans certaines régions peut être plus importante que celle des filarioses majeures.

Les manifestations cliniques sont peu spécifiques, limitées et mal connues. De plus, elles répondent moins bien aux thérapeutiques classiques antimicrofilaires (1).

Pour l'espèce, *M. perstans*, des œdèmes transitoires à type d'œdème de Calabar peuvent survenir faisant de cette infection le diagnostic différentiel avec la loase. Il y a aussi des signes non spécifiques comme de la fièvre, des céphalées, des arthralgies. Des cas de péricardite ou d'hépatite ont été reportés. La mort des vers adultes au niveau oculaire peut entraîner une réaction inflammatoire à l'intérieur et autour de l'œil (« *bung-eye* », « *Ugandan eyeworm* ») (17).

Concernant l'espèce *M. streptocerca*, l'infection est souvent asymptomatique ou se manifeste par des réactions cutanées (dermatite prurigineuse, macules hypopigmentées...) proches de l'onchocercose. Le diagnostic différentiel avec cette entité doit donc être effectué.

L'affection à l'espèce *M. ozzardi* est souvent asymptomatique ou les signes cliniques sont peu spécifiques (céphalées, fièvre, arthralgie, érythème...). Des cas de lésions cornéennes ont été récemment reportés dans une tribu amérindienne du Brésil.

Le diagnostic est basé sur la détection apériodique des microfilaires à l'état frais ou après coloration dans le sang (*M. perstans*) ou dans une biopsie cutanée exsangue (BCE) pour l'espèce *M. streptocerca*. Pour l'espèce *M. ozzardi*, il est possible de détecter les microfilaires dans le sang périphérique (état frais, après coloration, leucoconcentration, filtration membranaire) ou dans une BCE qui doivent être distinguées de celles de *W. bancrofti* ou d'*O. volvulus*.

Les microfilaires de *M. perstans* peuvent être distinguées de celles de *Loa loa* ou de *W. bancrofti* par leur plus petite taille, leur absence de gaine et leurs noyaux terminaux plus volumineux (24). Aussi, les microfilaires de *M. streptocerca* sont distinguées de celles d'*O. volvulus* par leur plus petite taille, la présence de noyaux terminaux, leur moindre motilité et la terminaison en forme de crochet de l'extrémité caudale (17). Enfin, les microfilaires de *M. ozzardi* sont plus petites et n'ont pas de gaine en comparaison à celles de *W. bancrofti*.

Aucun test sérologique spécifique n'a été décrit pour les trois sous-espèces de *Mansonella*. Par contre, le test de détection d'anticorps utilisant des antigènes recombinants d'*O. volvulus* peut réagir avec les Ac de *M. ozzardi*.

Un test de détection d'ADN par PCR très spécifique et sensible a été mis au point pour l'espèce *M. streptocerca* permettant notamment le diagnostic différentiel avec *O. volvulus*, *W. bancrofti*, *Loa loa* et *M. perstans* (17) mais il ne semble pas être utilisé en pratique courante.

► Les dirofilarioses

Ce sont des filarioses causées par *Dirofilaria repens* et *D. immitis*, transmises par des moustiques des espèces *Aedes*, *Culex* ou *Anopheles spp.*, touchant habituellement les chats et les chiens et présentes dans les pays tempérés et tropicaux. Cette zoonose peut être en impasse parasitaire chez l'Homme et être responsable de nodules pulmonaires asymptomatiques, de lésions périoculaires ou sous-cutanées (*D. repens*) (25, 26). Contrairement aux autres filarioses, les dirofilarioses sont présentes en Europe, notamment dans trois régions : la péninsule ibérique, le sud de la France et en Italie. Une étude a répertorié 57 cas de dirofilariose à *D. repens* en France de la période de 1900 à 1996 (27). Pour la même espèce, une autre étude (28) a reporté 30 cas sur la période 1978-2014 en Autriche bien que selon les auteurs, la majorité des patients auraient contracté la maladie dans la zone méditerranéenne, en Hongrie ou hors d'Europe.

Le diagnostic est difficile, la recherche d'anticorps est peu sensible et peu spécifique. L'examen habituellement utilisé en première intention est l'identification histologique mais le diagnostic est peu fiable en cas d'immaturation des vers ou de nécropsie.

► Les dracunculoses

La dracunculose ou filariose de Médine ou ver de Guinée est une filariose due à un nématode proche des filaires, *Dracunculus medinensis*, dont la répartition est principalement africaine. Il persiste quelques cas en Asie mais la maladie est en voie d'éradication. La contamination se fait par l'ingestion de boisson contaminée par un crustacé d'eau douce, le *Cyclops*, qui contient les larves infestantes qui sont libérées dans l'estomac et migrent dans l'organisme. Après une période d'incubation de 10 à 14 mois, la femelle qui peut mesurer jusqu'à un mètre, migre sous la peau et émerge en général au niveau du coup de pied.

Les manifestations cliniques sont représentées par des infections cutanées à type d'abcès et/ou de phlegmon et des réactions allergiques suite à la sortie du ver ou à sa rupture. C'est une pathologie très invalidante, les vers pouvant sortir en même temps ou à des intervalles proches. Certains vers adultes peuvent se calcifier et être visible radiologiquement.

Il n'existe pas de médicament antiparasitaire efficace dans la dracunculose et le traitement repose sur l'extirpation manuelle du ver et des mesures prophylactiques en amont (accès des populations exposées à de l'eau potable).

La maladie est en passe d'être éradiquée ; selon l'OMS, seuls 25 cas ont été notifiés en 2016 (Ethiopie, Soudan du sud, Tchad).

1.3 Stratégie diagnostique actuelle pour les trois filarioses majeures

Il est essentiel de distinguer deux modalités diagnostiques différentes :

- d'une part, le diagnostic en France, qui concerne donc les personnes ayant séjourné de plusieurs semaines à plusieurs mois en zones d'endémie (expatriés, voyageurs) ou les migrants provenant de ces mêmes zones : le diagnostic peut être évoqué chez ces personnes devant des manifestations dermatologiques, lymphatiques ou oculaires associées à une hyperéosinophilie sanguine ;
- d'autre part, le dépistage ou le diagnostic des populations autochtones dans les zones d'endémie dans le cadre de la surveillance primaire (cartographie des zones exposées), le suivi, la certification et l'éradication post-surveillance des programmes de mise en œuvre de l'élimination de la transmission de ces filarioses. L'évaluation des examens diagnostiques utilisés dans ce contexte ne sera pas traitée dans ce document.

Il est par ailleurs possible de distinguer la recherche directe du ver adulte ou des microfilaires et la recherche indirecte (mise en évidence des Ac et/ou Ag, test thérapeutique).

Les examens utilisés sont décrits ci-dessous et résumés dans le Tableau 1.

1.3.1 Recherche directe des filaires adultes et des microfilaires

► Les filarioses lymphatiques

Recherche des vers adultes

Les filaires adultes peuvent exceptionnellement être retrouvées lors d'une **biopsie ganglionnaire** (examen histopathologique). La découverte est en général fortuite car la ponction ou le prélèvement d'un ganglion lymphatique parasité fait courir le risque de poussées inflammatoires réactionnelles, de surinfection voire d'éléphantiasis (1).

Il est possible de visualiser les vers en mouvements (« *filarial dance sign* ») lors d'une **échographie ganglionnaire ou lymphatique**. Cette méthode serait très sensible et permettrait une détection précoce chez les patients asymptomatiques ou amicrofilarémiques (17, 18, 29). Par contre, elle ne serait pas utile chez les patients avec un lymphœdème car les filaires adultes ne sont plus présents à ce stade de la maladie (30).

Recherche des microfilaires

Recherche dans le sang

La mise en évidence des microfilaires peut se faire par examen direct **dans le sang à l'état frais** : après désinfection du doigt du patient, du sang est recueilli après piqûre à l'aide d'un vaccinostyle. La goutte de sang prélevée est disposée sur une lamelle et observée au microscope à faible grossissement (X 10), les microfilaires sont ainsi visualisées, mobiles entre les hématies (31).

Les microfilaires peuvent aussi être décelées dans le sang après coloration par les techniques de **frottis mince et de goutte épaisse**. On détecte ainsi des microfilaires d'une longueur de 250 à 300 µm sur 7 à 8 µm d'épaisseur avec une gaine et un corps interne bien visible, des noyaux petits et séparés n'allant pas jusqu'au bout de la queue (6). Un des inconvénients de ces méthodes directes est qu'elles sous-estiment la prévalence de la microfilarémie si la densité des microfilaires est faible (32) car la limite de détection est située entre 15 et 60 mf/ml.

La leucoconcentration peut également être employée afin de rechercher les microfilaires chez les sujets faiblement porteurs, la limite théorique de détection serait de 1 mf/ml (32). C'est une technique d'enrichissement qui consiste à détruire les hématies par saponification à 2 % et une fois l'hémolyse obtenue une centrifugation est réalisée. Le frottis obtenu à partir du culot de centrifugation est ensuite examiné au microscope, après coloration (17, 33).

Une autre technique de concentration, **la technique de Knott** consiste à ajouter à 1 ml de sang veineux prélevé 9 ml de formaldéhyde à 1 % avec de l'eau. La mixture est par la suite centrifugée et le dépôt examiné à la recherche de microfilaires (33).

La technique de concentration à l'aide d'une membrane consiste à passer 1 ml de sang dans un filtre de cellulose et les microfilaires sont piégés dans la membrane ; cette membrane est retirée de son support par la suite, colorée et examinée au microscope (33).

A noter que pour ces mises en évidence dans le sang, selon l'espèce de parasite impliqué, il faut tenir compte de la périodicité nocturne ou diurne de la migration des microfilaires dans le sang. Ainsi, afin d'optimiser la performance diagnostique, le prélèvement doit être effectué de nuit vers 23 h sauf pour *W. bancrofti* variété *pacifica* qui est apériodique.

Recherche dans d'autres prélèvements

Il est possible de rechercher les microfilaires plus accessoirement dans le liquide chyleux, un épanchement de la vaginale, dans le liquide d'hydrocèle de l'urine chyleuse (33) ou après rupture de varices lymphatiques où les embryons circulent en permanence (1).

Au total, ces techniques permettent de déceler les microfilaires, d'en préciser l'espèce et de faire une estimation quantitative. Les difficultés diagnostiques proviennent de la faible microfilarémie (voire amicrofilarémie) des atteintes anciennes et évoluées à type de lymphœdème, d'éléphantiasis, d'hydrocèle et lors de chylurie ainsi que dans les formes allergiques (présence de microfilaires uniquement au niveau des capillaires pulmonaires). De plus, les individus symptomatiques ne sont pas nécessairement microfilarémiques (17, 33).

► *Loa loa*

Recherche des vers adultes

Les vers adultes peuvent être repérés lors du passage **sous les téguments** ou lors du cheminement **sous la conjonctive de l'œil** où il est possible de l'extraire avec un vaccinostyle ou lors d'une scarification.

La visualisation des filaires mortes est également possible lors d'un **examen radiologique (RX)**.

Recherche des microfilaries

Recherche dans le sang

La périodicité des parasites est diurne ; la recherche se fait de jour **dans le sang à l'état frais** ou après coloration par **goutte épaisse et frottis sanguin** (31) où l'examen montre des microfilaries de 250 à 300 µm X 7 à 8 µm, avec une gaine mal visible, des noyaux ovoïdes se chevauchant et allant jusqu'au bout de la queue mais respectant un espace céphalique de 5 µm environ (6).

En cas de faible microfilarémie ou si l'examen direct est négatif, comme dans les filarioses lymphatiques, des techniques de concentration peuvent être utilisées de jour, **leucoconcentration, technique de Knott** et par **filtration membranaire (nucléopore)**.

Recherche dans d'autres prélèvements

La recherche se fait plus exceptionnellement dans les **urines** et on peut retrouver fortuitement des microfilaries dans les **frottis vaginaux**, le **liquide articulaire** ou encore le **liquide cérébro-spinal**.

Comme dans les filarioses lymphatiques, l'absence de microfilarémie est fréquente chez les patients présentant des signes cliniques spécifiques et *a contrario* les sujets symptomatiques peuvent présenter une faible microfilarémie (18).

► L'onchocercose

Recherche des vers adultes

Les vers adultes peuvent être recherchés directement dans les **nodules** pour analyse histopathologique.

L'échographie peut également visualiser des vers en mouvements dans les nodules.

Recherche des microfilaries

L'examen classique pour la visualisation directe des microfilaries est la **biopsie cutanée ex-sanguine (BCE)** qui permet un diagnostic quantitatif et qualitatif : elle nécessite en général plusieurs prélèvements soit au niveau des crêtes iliaques, des omoplates, à l'angle externe de l'œil, des chevilles ou des mollets. La sensibilité optimale serait atteinte avec six biopsies (34). Le prélèvement ne doit pas contenir de sang et est effectué à l'aide d'une pince à sclérotomie ou d'un scalpel et d'une aiguille. La biopsie est placée par la suite de 30 minutes à 24 h dans un verre de montre contenant quelques gouttes de sérum physiologique. Les microfilaries peuvent être visualisées sortant du derme et leur dénombrement est effectué au microscope à faible grossissement (20).

La biopsie peut également être colorée au May-Grünwald Giemsa (MGG) pour examen au microscope ; les microfilaries mesurent 300 µm sur 8 µm, sont entourées d'une gaine, possèdent des noyaux somatiques gros et allongés, un espace céphalique long, une extrémité postérieure incurvée et des noyaux subterminaux à l'extrémité caudale (35).

Des coupes histologiques peuvent être réalisées après coloration à l'hématoxyline et à l'éosine.

Il est également possible de détecter les microfilaries sur des **prélèvements de suc dermique** : après désinfection à l'alcool et séchage à l'éther, la peau est pincée et à l'aide d'un vaccinostyle stérile, quatre à cinq scarifications rapprochées et peu profondes sont effectuées. Le suc dermique est recueilli sur plusieurs lames, une est examinée à l'état frais et les autres sont examinées après traitement et coloration.

L'examen ophtalmologique au biomicroscope permet de visualiser les microfilaries vivantes et mobiles dans la chambre antérieure de l'œil.

La recherche de microfilaries peut également se faire lors de la **ponction d'un nodule**.

Leur présence est également possible dans les **urines ou dans le sang**.

1.3.2 Diagnostic indirect

Il s'agit principalement de la détection d'antigènes et d'anticorps spécifiques.

L'hyperéosinophilie est constante mais à des taux variables selon la pathologie et le stade de l'infection.

En général, ces examens de recherche d'anticorps et d'antigènes prennent leur intérêt quand l'agent pathogène n'a pas pu être mis en évidence par la recherche directe et également dans le dépistage et le suivi de ces maladies dans les programmes de lutte contre ces affections. Toutefois, en cas de microfilarémie négative mais d'une forte suspicion clinique, la détection des anticorps et des antigènes peut être utile afin d'évaluer l'exposition au pathogène ou diagnostiquer une infection active.

► Les filarioses lymphatiques

Détection d'anticorps

Des antigènes bruts de vers adultes de diverses espèces filariennes (*Dirofilaria immitis*, *Dipetalonema viteae*, *Ascaris suum*, *Ascaris lumbricoides*...) sont utilisés pour détecter ces Ac pan-filariens ; les techniques retrouvées pour la détection sont l'immunofluorescence indirecte (IFI), la méthode immunoenzymatique ELISA, la coélectrosynérèse (COES) et l'immunoélectrophorèse (IELP). La détection de ces anticorps ne permet donc pas de distinguer les différentes espèces filariennes ainsi que les simples sujets contacts des personnes présentant une infection évolutive, avec ou sans microfilarémie. Le taux des Ac semble moins élevé chez les sujets microfilarémiques (33, 36) mais un diagnostic d'exclusion pourrait être posé en cas de négativité de la recherche de ces anticorps (forte VPN). A l'inverse, les titres semblent élevés pour les filarioses allergiques. Il n'existerait pas de techniques largement commercialisées en France et les prélèvements sont adressés à des laboratoires spécialisés. La cinétique des Ac ne semble pas influencée par la périodicité nocturne ou diurne des espèces. La détection des anticorps pan-filariens est peu utilisée en zones endémiques mais peut être employée dans les zones non endémiques pour le dépistage (17).

Par ailleurs, des tests ELISA de détection d'Ac IgG4 et plus spécifiques d'espèces ont été mis au point, pour les espèces *B. malayi* et *B. timori* (Ag BmR1) et *W. bancrofti* (Ag Wb123) (17). Ils sont utilisés comme outils de surveillance afin de mesurer l'interruption de la transmission de l'infection et le succès de l'administration massive de médicaments (37).

Détection d'antigènes

Le diagnostic des filarioses lymphatiques bénéficie ces dernières années de la mise au point de tests de détection d'antigènes spécifiques des filarioses lymphatiques. Même en l'absence de microfilarémie, la détection de ces antigènes est possible car leur présence est liée à la celle d'une infection, notamment en cas de présence de filaires adultes. De plus, la détection d'antigènes spécifiques est, en général positive, en début d'infection, quand les vers adultes sont vivants. Les prélèvements sanguins peuvent être réalisés à n'importe quel moment car la présence des antigènes n'est pas influencée par la périodicité diurne ou nocturne des microfilaires. Cependant, cette détection ne permet pas de distinguer une infection passée d'une infection active (38). Deux types de test existent (17, 32) :

- le test ELISA qui utilise un Ac monoclonal IgM dirigé contre l'Ag Og4C3 d'*Onchocerca gibsoni* (parasite bovin) permettant de quantifier le niveau d'antigènes circulants et donc adapté au suivi post-thérapeutique (30) ; la détection se fait dans le sang (sérum ou plasma) et le liquide chyleux, sans réaction croisée à d'autres helminthes (39) ;
- le deuxième est un test qualitatif rapide et non influencé par la périodicité permettant une identification par immunochromatographie sur bandelette utilisant des Ac monoclonaux spécifiques dirigés contre l'antigène AD12 de *Wuchereria bancrofti* (29) ; de réalisation plus simple que le test ELISA, cette technique est un outil très utile dans l'évaluation et le contrôle des programmes internationaux de lutte contre les filarioses lymphatiques car elle ne nécessite pas

d'équipements sophistiqués. Les tests commercialisés sont notamment l'*Alere Filariasis Test Strip* [FTS]TM ou binaxNowTM.

La PCR

Elle permet la détection de *W. bancrofti* ou de *B. malayi* dans les échantillons de sang voire d'autres échantillons (urine, tissus...) (17, 32). Plusieurs cibles sont utilisées (séquence *Hhal* pour le genre *Brugia*, séquence LDR pour *W. bancrofti*...) mais malgré leur performance (forte sensibilité et spécificité), leur utilisation reste actuellement *a priori* limitée à la recherche.

► *Loa loa*

Détection d'anticorps

Comme pour toute recherche d'anticorps, les résultats indiquent seulement que le sujet a été exposé à la maladie mais pas qu'il a une infection active (40), ce qui limite l'intérêt de la recherche en zone endémique. L'intérêt de la détection d'anticorps serait de poser un diagnostic d'exclusion en cas de négativité (forte VPN).

- Pour la recherche d'anticorps pan-filariens non spécifiques de *Loa loa*, les techniques employées sont l'IELP, la COES, l'IFI et l'ELISA.
- Une avancée technique récente permet un dépistage simplifié des Ac IgG et particulièrement des IgG4 : c'est la technique d'immunoprécipitation et de bioluminescence, le *Luciferase Immunoprecipitation System* (LIPS) associée à un Ag recombinant spécifique de *Loa loa* (LI-SXP-1) (17). Il se présente sous la forme d'un test rapide non approuvé aux USA. Un test ELISA utilisant cet antigène est également disponible.

Détection d'antigènes

Il n'existerait pas de test permettant une détection d'antigènes spécifiques de *Loa loa* bien que des antigènes aient été détectés chez certains patients (17, 41).

La PCR

Il existe plusieurs tests pour la détection spécifique de l'ADN de *Loa loa* (38), notamment utilisés en tant qu'outil épidémiologique dans les programmes de lutte contre la maladie (17). Un de ces tests serait approuvé aux USA (40).

► L'onchocercose

Détection d'anticorps

La détection d'anticorps en complément d'autres investigations diagnostiques peut indiquer si le patient a été exposé à l'infection ; cependant, elle ne permet pas de déterminer si le patient a une infection active ou une infection ancienne (34). Les tests sont spécifiques ou non spécifiques de l'onchocercose :

- des antigènes pan-filariens (*Dirofilaria immitis*, *Dipetalonema vitae*...) peuvent être utilisés, permettant de diagnostiquer de façon non spécifique un grand nombre d'infections filariennes dont celle à *W. bancrofti*, *Brugia*, *Loa loa*, *Mansonella* et *Onchocerca volvulus* ; les techniques employées sont la réaction de précipitation en gélose (COES, IELP), l'ELISA et l'IFI. Ces tests permettent d'évaluer si un patient a été exposé à une infection filarienne mais ne peuvent faire un diagnostic d'espèce ;
- il existe des tests de détection spécifique d'*Onchocerca volvulus*, notamment celui utilisant une technique ELISA pour la détection des IgG4 dirigés contre l'Ag recombinant Ov-16, utilisé comme outil de surveillance des programmes d'élimination de l'onchocercose (37, 42). Une autre technique se basant sur une réaction d'immunoprécipitation-luminescence ou *Luciferase Immunoprecipitation Systems* (LIPS) permet également de détecter des anticorps spécifiques à *Onchocerca volvulus*. Ces tests ne semblent pas employés dans le cadre du diagnostic individuel courant.

Détection d'antigènes

Il existe des bandelettes capables de détecter des antigènes spécifiques dans les urines, dans les larmes ou dans le sang. Elles utilisent les techniques ELISA, le dot-blot et le transblot. Ces tests rapides peuvent être utiles pour la surveillance et le suivi des populations exposées en zones endémiques et permettent la mise en évidence d'une infection active. Ils ne semblent pas utilisés en pratique courante.

La PCR

Une des techniques développées est l'identification de la séquence d'ADN répétitive O-150. Cette technique serait de bonne sensibilité et spécificité et utiliserait comme prélèvement la BCE (21, 37). Sa place reste apparemment à définir dans le cadre du diagnostic individuel courant. Son utilisation serait réservée aux cas difficiles, à la recherche fondamentale ou dans les études épidémiologiques.

Test de Mazotti

Le principe est d'induire une réaction cutanée minimale de type rash papulaire avec prurit, suite à la prise d'une dose infra-curative de DEC. Le test serait plus adapté chez les populations non traitées où il est une alternative à la BCE. Il faut être prudent dans son utilisation notamment en cas de co-infection avec la loase et/ou de fortes microfilarémie, une réponse plus marquée (fièvre, malaise, hypotension, œdèmes..) pouvant survenir. Il est indiqué chez les patients ayant des yeux normaux et faiblement microfilarémiques. Il est de moins en moins utilisé aujourd'hui et est remplacé par un test plus tolérable, le « patch test ». Ce test consiste à appliquer sur la peau une crème contenant de la DEC et une réaction inflammatoire érythémateuse survient en conséquence du décès des microfilaires locales.

Le Tableau 1 présente les principaux examens permettant de mettre en évidence les trois filarioses majeures.

Tableau 1. Tableau récapitulatif des principaux examens employés pour le diagnostic des trois filarioses majeures.

	Filarioses lymphatiques	<i>Loa loa</i>	Onchocercose
Recherche directe des vers	Biopsie ganglionnaire fortuite (à éviter)	Repérés sous la peau ou sous la conjonctive de l'œil	Recherche dans les nodules onchocerquiens
Visualisation radiographique des vers	Echographie ganglionnaire et lymphatique	Visualisation des filaires mortes calcifiées (RX)	Echographie pour localiser les nodules profonds
Recherche des microfilaires	Recherche dans le sang		Recherche dans le derme
	A l'état frais		Biopsie cutanée exsangue
	Frottis sanguin/goutte épaisse		Suc dermique
	Techniques de concentration : <ul style="list-style-type: none"> • leucoconcentration ; • technique de Knott ; • filtration membranaire nucléopore. 		Ponction d'un nodule
	Accessoirement : <ul style="list-style-type: none"> • liquide chyleux ; • épanchement de la vaginale ; • chylurie après rupture des varices lymphatiques. 		Recherche possible : <ul style="list-style-type: none"> • urines ; • sang (+/-).
			Examen de l'œil au biomicroscope

	Filarioses lymphatiques	<i>Loa loa</i>	Onchocercose
NFS	Hyperéosinophilie constante mais variable selon la maladie et le stade de l'infection		
Recherche des anticorps pan-filariens	IFI, ELISA, IELP, COES, immunodiffusion double		
Recherche des anticorps spécifiques	ELISA - Ag BmR1 : <i>Brugia</i> ELISA - Ag Wb123 : <i>W. bancrofti</i>	ELISA/LIPS - Ag LI SXP-1	ELISA - Ag Ov-16 LIPS
Recherche des antigènes	Recherche dans le sang (+/- urines). ELISA - Ag Og4C3 ICT - Ag AD12		Recherche dans le sang +++ l'urine, les larmes ELISA - transblot- dotblot
Autres			Prise orale/patch à la DEC

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

La nomenclature actuelle contient des libellés non spécifiques pour la recherche et l'identification directe et des libellés spécifiques pour la recherche des marqueurs sériques dans les filarioses (voir Tableau 2).

Tableau 2. Nomenclature actuelle pour le diagnostic biologique des filarioses.

Code NABM	Libellé	Nombre d'actes réalisés en 2015
0267	Recherche et/ou identification éventuelle d'un parasite par examen macroscopique et/ou microscopique (Demodex, helminthes, arthropodes et autres)	8 589
0268	Recherche ou identification isolée de parasites (sang et selles exclues) par examen direct et éventuellement après enrichissement (autres que Trichomonas ou champignons, qui font l'objet de cotations particulières)	5 513
1126	Recherche des autres parasites du sang	641
	Filariose	
4332	Dépistage par au moins deux techniques parmi les suivantes : ELS, EIA, IFI, IDD	1 117
4333	Test de confirmation par COES	0
4334	Test de confirmation par IEP	154
4335	Test de confirmation par IE	1
6332	Suivi par examen itératif du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage par une des techniques mises en œuvre pour ce dépistage	5

ELS : électrosynérèse ; EIA : technique immunoenzymatique (y compris immunocapture) ; IFI : immunofluorescence ; COES : coélectrosynérèse avec sérum de référence positif ; IEP : immunoélectrophorèse ; IDD : immunodiffusion double.

Il n'est pas possible de quantifier la volumétrie des actes de recherche directe effectués en 2015 pour le diagnostic des filarioses car ces libellés ne sont pas spécifiques. Seuls les actes de recherche d'anticorps sériques le sont. En 2015, environ 1 100 recherches initiales ont été réalisées, ainsi que 150 recherches de confirmation.

2. Méthode d'évaluation

Conformément à la feuille de route adoptée par le Collège de la HAS pour ce sujet (43), la méthode d'évaluation utilisée est fondée sur :

- l'analyse critique des données de la littérature synthétique, de documents institutionnels et de séries de cas identifiés par une recherche documentaire systématique ;
- le recueil du point de vue argumenté des organismes professionnels concernés par le sujet, interrogés comme parties prenantes.

2.1 Champ d'évaluation

Le demandeur propose de modifier la partie de la NABM relative au diagnostic des filarioses comme suit (Tableau 3).

Tableau 3. Proposition de nomenclature pour le diagnostic des filarioses.

Code NABM	Libellé
xxxx	Recherche de microfilaires à l'état frais
1126_mod	Recherche et identification de parasites sanguicoles ou tissulaires : <ul style="list-style-type: none"> • pour la recherche de parasites sanguicoles : frottis mince et goutte épaisse ; • pour la recherche à partir d'un prélèvement tissulaire (ex. : moelle osseuse, biopsie cutanée...) : coloration(s) appropriée(s).
xxxx	Recherche et quantification de microfilaires à partir d'une leucoconcentration
4332	Recherche d'anticorps par une technique parmi les suivantes : IFI, EIA, COES, IEP
4334	Confirmation si nécessaire par une des techniques suivantes : COES ou IEP si non utilisée pour le dépistage
xxxx	Diagnostic de la filariose lymphatique par détection d'antigènes circulants par technique EIA ou ICG*.

*ICG : immunochromatographie

Les modifications proposées consisteraient à :

- inscrire deux actes de recherche directe de microfilaires, un à l'état frais et l'autre par leucoconcentration ;
- modifier l'acte de recherche des autres parasites du sang (non spécifique) en un acte de recherche et d'identification des parasites sanguicoles ou tissulaires et en précisant les techniques : respectivement frottis mince/goutte épaisse pour les parasites sanguicoles et par des techniques de coloration pour les parasites recherchés dans les prélèvements tissulaires ;
- modifier la liste des techniques pour la recherche des Ac sériques (recherche initiale et recherche pour confirmation) et supprimer la recherche de ces Ac pour le suivi ;
- inscrire un acte de recherche des Ag sériques pour les FL.

L'évaluation aura donc pour objectif de :

- déterminer quelles sont les techniques de diagnostic direct validées et utilisées pour le diagnostic biologique des filarioses ;
- préciser les techniques utilisées pour la détection des antigènes et des anticorps et celles considérées obsolètes ;

- définir les indications précises de chaque test, c'est-à-dire de déterminer le contexte et les situations cliniques où l'utilisation des différents tests est la plus appropriée (pertinence des tests selon le contexte clinique, dépistage en France...).

Conformément à la feuille de route (43), les techniques d'amplification génique ne seront pas traitées dans l'argumentaire car leur inscription n'était pas demandée par la CNAMTS et l'analyse des données préliminaires, réalisée pour établir la feuille de route, n'a pas indiqué leur utilisation dans le diagnostic biologique des filarioses³.

2.2 Recherche documentaire

La recherche a porté sur le diagnostic et le suivi biologique des filarioses d'importation en zones non endémiques concernant les patients provenant des zones infectées (migrants, expatriés, voyageurs). Ont été recherchés les documents de la littérature synthétique, c'est-à-dire les recommandations de bonne pratique, les rapports d'évaluation technologique, les méta-analyses/revues systématiques ainsi que les revues générales et les ouvrages de référence de langue anglaise et française. Ont été également recherchés des documents institutionnels et des séries de cas traitant de la prise en charge, dont le diagnostic, des personnes provenant des zones endémiques. L'extension de la recherche documentaire aux documents de faible qualité méthodologique s'explique par la quantité insuffisante de littérature synthétique identifiée lors de cette recherche.

2.2.1 Bases de données bibliographiques

► Liste des bases interrogées

Les bases bibliographiques suivantes ont été interrogées :

- *Medline* ;
- *Embase* ;
- *Cochrane Library* ;
- Pascal ;
- Lissa (Littérature scientifique en santé) ;
- *Lilacs (Latin-American and Caribbean System on Health Sciences Information)* ;
- Banque de données en santé publique (BDSP).

► Stratégie d'interrogation

Elle a porté sur la période de janvier 2002 à août 2017. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en janvier 2018.

La stratégie de recherche dans les bases de données est détaillée dans le Tableau 7, Annexe 1.

► Résultats

Le nombre total de références obtenu par la recherche dans les bases de données est 266.

2.2.2 Sites Internet

► Liste des sites consultés

La liste des sites consultés est présentée en Annexe 1, partie 0.

► Stratégie d'interrogation

Sont recherchés ici la littérature synthétique et les documents institutionnels publiés par différents organismes (agences d'évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, Ministère de la santé...).

³ L'analyse de la littérature réalisée pour établir cet argumentaire (*cf. infra*) a confirmé, bien qu'elle soit décrite dans plusieurs publications, que la technique d'identification des différentes espèces filariennes par PCR n'est pas considérée comme validée et reste employée principalement dans le cadre de la recherche clinique.

Les sites Internet ont été interrogés en fonction des modalités de recherche propres à chacun : consultation de la liste des publications et/ou requête dans le moteur de recherche avec les mots clés suivants : *filariasis, filarial, filariose, elephantiasis, onchocerciasis, onchocercose, loiasis, river blindness, eosinophilia, loase, loaose, loa loa*.

Cette recherche s'est faite en août 2017. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en janvier 2018.

► Résultats

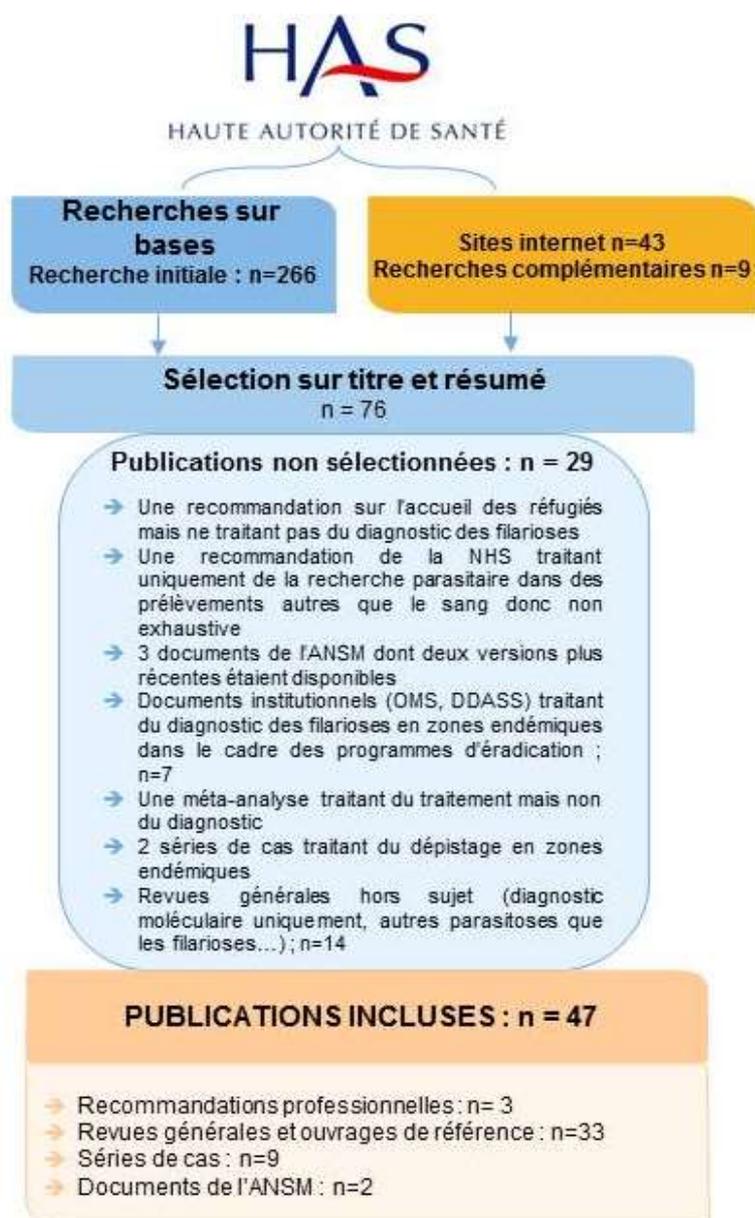
Cette recherche a permis d'identifier 43 documents.

2.2.3 Recherche complémentaire

Une recherche complémentaire dans la bibliographie des documents identifiés par la recherche systématique a permis de retrouver neuf documents.

2.3 Sélection des documents identifiés

Figure 4. Résultats de la recherche documentaire et de la sélection de la littérature.



2.3.1 Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique

Une première sélection des 318 documents identifiés a été effectuée sur titre et résumé ; seuls ont été retenus les documents traitant de la prise en charge des filarioses. Cette première sélection a abouti à sélectionner 76 documents.

2.3.2 Seconde sélection

Une seconde sélection a été réalisée suite à une lecture *in extenso* de ces 76 documents. Vingt-neuf de ces documents n'ont pas été retenus car :

- une recommandation de bonne pratique (RBP) sur l'accueil des réfugiés ne traitait pas du diagnostic des filarioses ;
- une recommandation traitait uniquement de la recherche parasitaire dans des prélèvements autres que le sang, donc non exhaustive ;
- trois annales du Contrôle national de qualité de l'ANSM étaient des versions plus anciennes, alors que deux versions plus récentes étaient disponibles ;
- sept documents institutionnels (DDASS, OMS) traitaient du diagnostic des filarioses en zones endémiques dans le cadre des programmes d'éradication et ne correspondaient pas au diagnostic dans les zones non endémiques des personnes migrantes, des voyageurs ou des expatriés provenant des zones exposées ;
- une méta-analyse traitait uniquement de la prise en charge thérapeutique de l'onchocercose et non du diagnostic ;
- deux séries de cas traitaient du dépistage dans les zones d'endémie ;
- quatorze revues générales étaient hors sujet (diagnostic moléculaire seulement, autres parasitoses que les filarioses).

Au final, 47 documents ont été retenus : trois recommandations de bonne pratique, neuf séries de cas, deux annales du contrôle de qualité de l'ANSM et 33 revues générales (dont quatre en ligne du CDC) et ouvrages de référence.

Le Tableau 4 ci-dessous présente les documents sélectionnés.

Tableau 4. Présentation des documents sélectionnés.

Nature du document	Auteur(s), Année, Référence
Une recommandation australienne sur l'évaluation de l'état de santé des réfugiés	<i>Australasian Society for Infectious Diseases</i> , 2016 (44)
Une recommandation (« guide pratique ») française pour les professionnels sur les soins et l'accompagnement des migrants/étrangers en situation précaire	Comité pour la santé des exilés (COMEDE), 2015 (45)
Une recommandation britannique sur la prise en charge d'une hyperéosinophilie chez les expatriés et les migrants provenant des zones tropicales	<i>British Infection Society</i> , 2009 (46)
Neuf séries de cas sur la prise en charge des filarioses d'importation en zones non endémiques	Antinori <i>et al.</i> , 2017 (47) Barett <i>et al.</i> , 2017 (48) Develoux <i>et a.</i> , 2017 (14) Saito <i>et al.</i> , 2015 (49) Belhassen-Garcia <i>et al.</i> , 2014 (50) Gobbi <i>et al.</i> , 2014 (51) Jones <i>et al.</i> , 2014 (52) Gantois <i>et al.</i> , 2013 (19) Lillie <i>et al.</i> , 2008 (53)

Nature du document	Auteur(s), Année, Référence
Deux annales du contrôle qualité de l'Agence de sécurité sanitaire des médicaments	Agence de sécurité sanitaire des médicaments (ANSM) (54, 55)
Quatre revues générales en ligne du <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC) (34, 56-58)
29 revues générales ou chapitres d'ouvrages de référence concernant la prise en charge et/ou le diagnostic des filarioses	Association française des enseignants de parasitologie et de mycologie (ANOFEL), 2016 (1) <i>Australasian College of tropical medicine</i> , 2005 (33, 59) Anane, 2006 (60) Bouchaud, 2011 (61) Bournerias, 2007 (62) Bourrée, 2005 (6) Bourrée, 2017 (63) Boussinesq, 2012 (41) Carme, 2005 (36) Carme, 2007 (18) Carme <i>et al.</i> , 2012 (3) Duong <i>et al.</i> , 2008 (31) Knopp <i>et al.</i> , 2012 (38) L'Ollivier <i>et al.</i> , 2013 (39) Lupi <i>et al.</i> , 2015 (64) Melrose, 2002 (32) Mendoza <i>et al.</i> , 2009 (30) Metzger <i>et al.</i> , 2014 (16) Micheletti <i>et al.</i> , 2017 (65) Norman <i>et al.</i> , 2015 (66) Palumbo, 2008 (29) Petithory <i>et al.</i> , 2001 (24) Richard-Lenoble, 2003 (35) Robert <i>et al.</i> , 2012 (7) Rosenblatt, 2009 (67) Stingl, 2009 (21) Udall, 2007 (68) Walther <i>et al.</i> , 2003 (17)

2.4 Analyse de la qualité méthodologique des recommandations de bonne pratique et des séries de cas sélectionnées

2.4.1 Recommandations de bonne pratique

Les trois recommandations de bonne pratique ont fait l'objet d'une analyse de leur qualité méthodologique en utilisant la grille internationale AGREE II-GRS.

Les résultats de cette évaluation sont présentés *in extenso* en Annexe 3.

Ainsi, seule la recommandation australienne sur l'accueil des réfugiés (44) est de bonne qualité méthodologique car la méthode d'élaboration est précisée, les conflits d'intérêts mentionnés et les indications et la population cible bien définies.

Les deux autres recommandations sont de faible qualité méthodologique (45, 46), notamment par manque de description de leur méthode d'élaboration des recommandations et l'absence d'argumentaire scientifique.

2.4.2 Séries de cas

Les neuf séries de cas ont été analysées à l'aide d'une grille récemment élaborée par l'Agence d'évaluation technologique de santé et l'école de santé publique d'Alberta (69). Des items de cette grille n'ont pas été pris en compte dans l'analyse car cette grille a été conçue en vue d'étudier les séries de cas thérapeutiques et certains items n'étaient pas pertinents pour les séries de cas diagnostiques.

Les résultats de cette évaluation sont présentés *in extenso* en Annexe 1.

Ainsi, sur les neuf séries de cas sélectionnées, une est de bonne qualité méthodologique car l'étude est prospective et les patients recrutés de façon consécutive (48), trois sont de qualité méthodologique moyenne (19, 49, 50) car les caractéristiques des patients et les résultats sont bien décrits malgré un protocole rétrospectif, et cinq sont de faible qualité méthodologique (14, 47, 51-53) car le protocole est rétrospectif sans description précise des résultats ou des caractéristiques des patients ou n'étaient que des compilations de rapports de cas déjà publiés.

Par construction, les revues générales et ouvrages de référence sont de faible qualité méthodologique.

2.5 Recueil du point de vue argumenté des professionnels

2.5.1 Constitution

S'agissant des filarioses, le point de vue de professionnels recherché est celui des organismes professionnels des spécialités confrontées aux pathologies parasitaires, notamment d'importation.

Cette consultation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS⁴, auprès des groupes concernés, ou susceptibles de l'être, par les conséquences de cette évaluation.

Les organismes ont été consultés sous forme de questionnaire. La liste des organismes contactés est détaillée dans le Tableau 5 ci-après.

Tableau 5. Organismes professionnels contactés par questionnaire.

Disciplines	Organismes
Biologie médicale (parasitologie-mycologie)	Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière (CNP-BAIHH)
Infectiologie	Fédération française d'infectiologie / Conseil national professionnel d'infectiologie
	Service de santé des armées (SSA)

2.5.2 Modalités de consultation des parties prenantes

En pratique, le président de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS, ainsi qu'un exemplaire du docu-

⁴ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf.

ment de travail de la HAS (argumentaire provisoire) contenant une présentation du contexte et les résultats de l'analyse de la littérature.

Cette sollicitation a été envoyée le 8 décembre 2017. Les retours de tous les organismes contactés ont eu lieu du 15 janvier au 2 février 2018. Les questionnaires complétés par les organismes professionnels sont disponibles *in extenso* en Annexe 5 de ce document.

Une synthèse des éléments de réponse apportés par les parties prenantes, réalisée par la HAS, a été intégrée à l'argumentaire (voir chapitre 4).

3. Résultats de l'évaluation - Analyse de la littérature

Les documents sélectionnés sont trois recommandations de bonne pratique, 33 revues générales et chapitres d'ouvrage de référence, neuf séries de cas et deux annales du Contrôle national de qualité de l'ANSM.

Les documents analysés traitent du diagnostic en zones non endémiques dans les populations de migrants, d'expatriés et de voyageurs provenant des pays touchés par ces pathologies, ou du diagnostic des filarioses en général sans précision sur la population cible (cette seconde catégorie de documents a été conservée car elle apportait des informations supplémentaires sur les examens à réaliser).

Pour rappel, les documents traitant du dépistage et de la surveillance des programmes d'élimination en zones endémiques ont été exclus du champ de l'évaluation.

3.1 Concernant la filariose lymphatique

Dans la littérature sélectionnée, les trois recommandations, 21 revues générales et chapitres d'ouvrages de référence et deux séries de cas traitent du diagnostic de la filariose lymphatique. Deux séries de cas traitant du diagnostic des filarioses (au sens large) ont été également analysées dans ce chapitre.

3.1.1 Recommandations de bonne pratique

L'analyse des trois recommandations est la suivante :

- la recommandation australienne de 2016 sur l'accueil des réfugiés (44) recommande, devant la découverte de lymphœdème et/ou de lymphangite chez des personnes provenant de zones d'endémie, de rechercher une hyperéosinophilie et de consulter un spécialiste afin de rechercher une éventuelle co-infection avec la loase ou l'onchocercose sans préciser les actes diagnostiques à réaliser ;
- la recommandation de 2015 sur l'accueil des réfugiés en France (45) préconise, chez les personnes migrantes provenant des zones à risque, ayant une hyperéosinophilie isolée, avec examen parasitologique des selles (EPS) et examen parasitologique des urines (EPU) négatifs ainsi qu'en l'absence de causes non parasitaires, de mesurer la concentration de microfilaries dans le sang (microfilarémie) et de réaliser une sérologie⁵ ;
- la recommandation britannique de 2010 sur la prise en charge des patients provenant des zones endémiques (migrants, expatriés) et ayant une hyperéosinophilie préconise, en cas de suspicion clinique de filariose lymphatique, la recherche au microscope de microfilaries sur un prélèvement sanguin (microfilarémie) réalisé pendant la nuit ainsi qu'une sérologie⁵ (46).

Au total, deux de ces recommandations préconisent la recherche de microfilaries et des anticorps sériques. L'autre recommandation ne précise pas les actes diagnostiques à réaliser.

3.1.2 Revues générales et ouvrages de référence

Vingt-et-une revues générales et chapitres d'ouvrages de référence, traitant du diagnostic des filarioses lymphatiques, ont été analysés. Hormis dans trois publications (*cf. infra*), la majorité de ces documents décrivent uniquement les différents examens diagnostiques utilisés en cas de suspicion de FL mais sans préciser la stratégie diagnostique, notamment selon la population cible.

La synthèse des différents éléments recueillis est présentée ci-dessous.

⁵ Sans plus de précisions.

► Recherche directe des microfilaires

Concernant la recherche de microfilaires à l'état frais dans le sang, cette recherche est mentionnée dans huit documents (1, 3, 24, 30, 31, 36, 39, 67).

D'autres documents précisent que les microfilaires peuvent être identifiées dans d'autres prélèvements que le sang ; il s'agit soit de l'urine des patients ayant une chylurie (1, 33), le liquide chyleux d'un épanchement de la vaginale ou lors de la rupture de varices lymphatiques (1, 39).

La recherche et l'identification des microfilaires dans le sang par les techniques de frottis mince et de goutte épaisse sont mentionnées dans 19 documents (1, 3, 17, 18, 24, 30-33, 36, 38, 56, 60, 63, 64, 66, 67) (39).

La recherche des microfilaires par différentes techniques de concentration sont décrites dans plusieurs des documents analysés : par **leucoconcentration** dans huit publications (1, 3, 17, 24, 31, 36, 62, 67), **par la technique de Knott** dans neuf publications (3, 17, 24, 31-33, 36, 39, 56) et par **la technique de filtration membranaire (nucléopore)** dans neuf publications (3, 17, 29, 30, 32, 33, 36, 56, 67).

La majorité de ces documents précise que cette recherche de microfilaires doit être effectuée sur un prélèvement sanguin réalisé de nuit afin de respecter la périodicité nocturne du parasite (hormis pour une sous espèce, *W. bancrofti pacifica*, qui est apériodique).

► Recherche des anticorps sériques

La recherche d'anticorps fait partie des méthodes diagnostiques mentionnées dans 15 documents (1, 3, 17, 18, 24, 31-33, 36, 38, 39, 60, 62, 63, 67).

Parmi ces 15 documents, quatre mentionnent la détection d'anticorps (ou « sérologie ») sans plus de précision (38, 60, 62, 63), dix citent la **recherche d'anticorps « pan-filariens »** (1, 3, 17, 18, 24, 31-33, 36, 67) et cinq précisent une **recherche d'Ac spécifiques des FL** en utilisant des antigènes homologues ou recombinants (17, 24, 33, 36, 39).

Les techniques utilisées pour la recherche des anticorps sont précisées dans sept de ces documents, soit par **réaction de précipitation (IELP, COES, ES)** dans trois (1, 24, 36), par **IFI** dans quatre (1, 24, 31, 36) et par **ELISA** dans trois (1, 17, 24).

Trois publications mentionnent un test commercial de **détection des IgG4 spécifiques de *Brugia* par immunochromatographie** mais ce test est utilisé dans les programmes internationaux de lutte contre les FL et non dans le diagnostic individuel courant (17, 33, 39).

A noter qu'aucun des documents analysés ne mentionne, concernant la recherche des Ac sériques, ni un examen de confirmation, ni un suivi.

► Recherche des antigènes sériques

La recherche d'antigènes est également citée dans la stratégie diagnostique des FL, par **la technique d'immunochromatographie (ICT)** dans 16 documents (1, 3, 17, 18, 24, 29-33, 36, 38, 39, 56, 64, 67) ou par **la technique ELISA (détection de l'Ag filarien Og4C3)** dans dix publications (3, 17, 24, 29, 30, 32, 33, 36, 39, 67).

► Stratégie diagnostique spécifique en zone non endémique

Dans ces publications, trois revues générales (60, 62, 66) s'intéressent spécifiquement à la stratégie diagnostique chez les personnes provenant des zones endémiques (migrants, expatriés, voyageurs).

Ainsi, les trois auteurs préconisent de manière homogène, en cas de suspicion clinique de FL associée ou non à une hyperéosinophilie dans cette population, de réaliser une recherche sanguine de microfilaires sur des prélèvements nocturnes ; un auteur précise par la technique de leucoconcentration (62).

La place de la recherche des anticorps n'est *a contrario* pas concordante selon ces auteurs ; Anane *et al.* recommandent de compléter l'examen de recherche de microfilaries par une recherche d'anticorps en raison du caractère inconstant de la microfilarémie. Par contre, pour Bournerias *et al.*, la recherche des anticorps sériques n'est qu'un examen de présomption. Enfin, selon Norman *et al.*, les méthodes sérologiques ne seraient pas utiles en dehors des zones endémiques.

3.1.3 Séries de cas

Deux séries de cas rétrospectives décrivant des cas de filariose lymphatique retrouvés en zones non endémiques, ont été analysées. Il s'agit :

- d'une série de 31 cas de filarioses, dont deux diagnostiqués filariose lymphatique (« wucheroïse »), sur la période 2002-2011 dans un service de parasitologie parisien dans une population de migrants, expatriés ou voyageurs ayant séjourné de façon prolongée dans une zone endémique (14) ;
- d'une de 11 cas de filariose lymphatique (52) retrouvés en zones non endémiques (Australie, Tunisie, Nouvelle-Zélande, Turquie, Grande-Bretagne, Etats-Unis) sur une période de 30 ans (1984-2013).

Sont décrites dans ces études les différentes caractéristiques des patients (âge, sexe), leur pays d'origine, les manifestations cliniques, la stratégie diagnostique et la prise en charge thérapeutique.

Les investigations diagnostiques comprennent dans ces deux séries :

- la recherche d'une microfilarémie ; un auteur (14) précise qu'il s'agit d'un critère suffisant afin de poser un diagnostic de filariose lymphatique prouvée ; de plus, cet auteur précise que cette recherche s'effectue par leucoconcentration ;
- la présence de signes cliniques évocateurs de FL (lymphœdème des membres inférieurs, hydrocèle, lymphangites...), notamment associée à une hyperéosinophilie et/ou à une recherche positive d'anticorps antifilariens, permettant de poser un diagnostic de filariose lymphatique probable.

Dans la série de cas de Develoux *et al.* (14), la recherche d'anticorps pan-filariens est mentionnée dans la stratégie diagnostique en complément de la recherche de microfilaries.

Par ailleurs, dans la série de Jones *et al.* (52), le diagnostic pouvait se baser également sur les résultats d'examens complémentaires (scanner, échographie...) et de la visualisation directe des filaires adultes.

A noter que deux autres séries de cas traitent du diagnostic de parasitoses chez les migrants provenant des zones d'endémie et la recherche de filarioses, au sens large, fait partie des investigations diagnostiques :

- dans la série de cas prospective de Belhassen-Garcia *et al.* (50), 362 enfants migrants provenant d'Afrique subsaharienne, d'Afrique du nord et d'Amérique latine ont été testés afin de rechercher une parasitose dans un contexte d'hyperéosinophilie et/ou d'une augmentation d'IgE dans un hôpital espagnol entre 2007 et 2011. Pour la recherche de filarioses, les examens utilisés étaient les suivants : recherche d'Ac pan-filariens (avec des antigènes de *Dirofilaria immitis*) par technique ELISA, ainsi que des tests parasitologiques directs, *i.e.* recherche d'une microfilarémie par concentration (technique de Knott) et/ou biopsie cutanée exsangue ;
- dans la série de cas rétrospective de Lillie *et al.* (53), une recherche de parasitoses tropicales a été effectuée dans un hôpital britannique sur 146 patients provenant d'Afrique subsaharienne et infectés par le VIH durant la période 2001-2007. Pour la recherche de filarioses, la technique utilisée était la recherche d'anticorps sériques pan-filariens.

En conclusion, malgré le faible niveau de preuve de la littérature identifiée et sélectionnée, essentiellement composée de revues générales, les données analysées sont globalement convergentes avec la demande de la CNAMTS de modification des libellés de la NABM concernant le diagnostic biologique de la filariose lymphatique.

En effet, l'examen de recherche directe retenu dans la littérature est bien la détection de microfilaires, soit :

- à l'état frais dans le sang ;
- par frottis mince ou goutte épaisse ;
- par technique de leucoconcentration.

À noter cependant qu'en complément de la technique de leucoconcentration, d'autres techniques de concentration sont indiquées dans la littérature (technique de Knott, filtration membranaire).

Cet examen semble utilisé en première intention chez les personnes provenant des zones d'endémie (migrants, expatriés, voyageurs ayant séjourné plusieurs mois dans ces zones), en cas de suspicion clinique et d'hyperéosinophilie associée. Ces recherches sont à réaliser sur des prélèvements sanguins nocturnes sauf pour la variété *W. bancrofti pacifica* qui est aperiodique.

En ce qui concerne la recherche d'anticorps sériques, elle est bien mentionnée dans la littérature, en cas de suspicion clinique chez les patients provenant des zones d'endémie même si sa place n'est pas clairement précisée c'est-à-dire avant, après ou en complément de la recherche directe de microfilaires. La littérature précise que ce sont les anticorps pan-filariens qui doivent être recherchés.

Les techniques citées pour la recherche de ces anticorps sont bien celles proposées par la CNAMTS, soit les techniques de précipitation, l'IFI et l'ELISA. En ce qui concerne les techniques de précipitation, la demande ne propose que les techniques de COES et d'IELP, alors que la littérature évoque également la technique d'ES.

Contrairement à la proposition de la CNAMTS, il n'est pas mentionné dans la littérature analysée la nécessité de réaliser un examen de confirmation lors d'une première recherche positive.

Par contre, la mise en place d'un suivi des anticorps dans le temps afin de surveiller l'évolution de l'infection n'est pas abordée dans la littérature, ce qui est convergent avec la demande.

La détection des antigènes sériques est également bien préconisée dans le diagnostic de la filariose lymphatique, même si sa place dans la stratégie diagnostique n'est pas précisée.

Les techniques proposées sont bien celles décrites dans la littérature, soit l'ELISA pour la détection des antigènes Og4C3 et l'immunochromatographie pour la détection de l'Ag AD12.

3.2 Concernant la loase

Parmi la littérature sélectionnée, les trois recommandations, 20 revues générales et chapitres d'ouvrages de référence, cinq séries de cas et une annale de l'ANSM traitent du diagnostic de la loase.

3.2.1 Recommandations de bonne pratique

L'analyse des trois recommandations est la suivante :

- la recommandation australienne de 2016 sur l'accueil des réfugiés (44) recommande, devant un œdème prurigineux migrant chez les personnes provenant de zones endémiques, de suspecter une loase. Les examens préconisés afin de faire le diagnostic sont la recherche d'une hyperéosinophilie, la recherche sur des prélèvements sanguins diurnes (10-14h) d'une microfilarémie par frottis mince ou goutte épaisse, et la détection d'anticorps dirigés contre des antigènes pan-filariens. La détection des anticorps spécifiques ne serait pas encore disponible selon les auteurs. D'autres signes, comme la visualisation du passage des vers sous la conjonctive, peuvent aussi évoquer le diagnostic ;
- la recommandation de 2015 sur l'accueil des réfugiés en France (45) préconise en cas de suspicion de loase chez les personnes migrantes, notamment d'Afrique centrale forestière, ayant une hyperéosinophilie isolée, avec EPS et EPU négatives et en l'absence de causes non parasitaires, de mesurer la concentration des microfilaries dans le sang (microfilarémie) par frottis sanguin de milieu de journée et de réaliser une sérologie⁶. Des épisodes de passage de vers sous la peau peuvent également orienter le diagnostic ;
- la recommandation britannique de 2010 sur la prise en charge des patients provenant des zones endémiques (migrants, expatriés) et ayant une hyperéosinophilie (46) recommande en cas de suspicion de loase de réaliser un examen d'un prélèvement sanguin diurne (milieu de journée) au microscope afin de visualiser les microfilaries. Cette recommandation indique que la sérologie⁶ « peut confirmer le diagnostic ». Le diagnostic peut être aussi clinique, par la visualisation du passage du/des ver(s) sous la conjonctive de l'œil.

Au total, ces trois recommandations préconisent toutes la recherche directe des microfilaries (frottis sanguin, goutte épaisse) et des anticorps sériques. En ce qui concerne les anticorps, cette recherche est systématique (deux recommandations) ou uniquement dans un but de confirmation (une recommandation).

3.2.2 Revues générales et ouvrages de référence

Vingt revues générales et chapitres d'ouvrages de référence, traitant du diagnostic de loase ont été analysés. Hormis dans cinq publications (*cf. infra*), la majorité de ces documents décrivent uniquement les différents examens diagnostiques utilisés en cas de suspicion de *Loa loa* mais sans préciser la stratégie diagnostique, notamment selon la population cible.

La synthèse des différents éléments recueillis est présentée ci-dessous.

► Recherche directe des microfilaries

Six publications mentionnent la détection de microfilaries sur un prélèvement sanguin mais sans plus de précision (16, 18, 59, 60, 63, 66).

Concernant la recherche de microfilaries à l'état frais dans le sang, elle est mentionnée dans sept documents (1, 3, 6, 24, 31, 39, 70).

Un de ces documents ajoute qu'il est possible d'identifier les microfilaries dans d'autres prélèvements que le sang ; il s'agit soit de l'urine, du liquide articulaire, du liquide cérébro-spinal et dans les frottis vaginaux (1, 6).

⁶ Sans plus de précisions.

La recherche et l'identification des microfilaries dans le sang par les techniques de frottis mince et de goutte épaisse sont mentionnées dans 13 documents (1, 3, 6, 17, 24, 30, 31, 38, 39, 58, 61, 64, 70).

La recherche des microfilaries par différentes techniques de concentration sont décrites dans 13 documents analysés mais quatre documents ne précisent pas la technique utilisée (3, 30, 38, 59). Dans les publications où les auteurs précisent la technique utilisée, **la leucoconcentration** est décrite dans huit (1, 6, 17, 24, 31, 58, 62, 70), **la technique de Knott** dans six (17, 24, 31, 39, 58, 70) et **la technique de filtration membranaire (nucléopore)** dans six (3, 17, 30, 38, 58, 70).

La majorité de ces documents précisent que cette recherche de microfilaries doit être effectuée sur un prélèvement sanguin réalisé en milieu de journée afin de respecter la périodicité diurne du parasite.

► Recherche des anticorps sériques

La recherche d'anticorps fait partie des méthodes diagnostiques utilisées dans 14 documents (1, 3, 6, 16-18, 24, 31, 58-61, 63, 70).

Trois documents mentionnent une recherche d'anticorps (ou « sérologie ») sans plus de précision (1, 60, 61), huit précisent une **recherche d'Ac pan-filariens** (3, 6, 24, 31, 36, 58, 59, 63) et six mentionnent la détection **d'Ac spécifiques de *Loa loa*** (3, 16, 17, 24, 41, 58), notamment en utilisant l'Ag recombinant LI-SXP-1.

Les techniques utilisées pour la recherche des anticorps pan-filariens sont précisées dans trois documents (1, 6, 24), soit par **réaction de précipitation (IELP, COES, ES)**, par **IFI et ELISA**.

Les techniques utilisées pour la **détection des anticorps spécifiques de *Loa loa*** sont précisées dans quatre documents (3, 17, 58, 70), soit par **ELISA** ou par la technique **LIPS**.

À noter qu'aucun des documents analysés ne mentionne, concernant la recherche des Ac sériques, ni un examen de confirmation, ni un suivi.

► Stratégie diagnostique spécifique en zone non endémique

Dans ces publications, cinq revues générales (6, 60-62, 66) s'intéressent spécifiquement à la stratégie diagnostique chez les personnes provenant des zones endémiques (migrants, expatriés, voyageurs).

Selon ces cinq auteurs, en cas de signes cliniques évocateurs de loase dans cette population (œdème de Calabar, prurit) associés ou non à une hyperéosinophilie, il est recommandé de rechercher une microfilarémie diurne. Deux auteurs précisent en plus la technique : leucoconcentration pour Bournerias *et al.* (62), frottis mince selon Bouchaud *et al.* (61).

Trois auteurs préconisent de rechercher des anticorps (6, 60, 61) notamment en cas de microfilarémie négative afin de confirmer ou d'exclure un diagnostic de loase.

Il est également recommandé par deux auteurs (62, 66) d'essayer de mettre en évidence le ver sous la peau ou sous la conjonctive de l'œil (extraction à la pince fine).

3.2.3 Séries de cas

Cinq séries de cas décrivant des cas de loase retrouvées en zones non endémiques, ont été analysées. Il s'agit :

- d'une série rétrospective de 31 cas de filarioses, dont 21 de loase, sur la période 2002-2011 dans un service de parasitologie parisien dans une population de migrants, expatriés ou voyageurs ayant séjourné de façon prolongée dans une zone endémique (14) ;

- d'une série rétrospective de 47 cas de loase retrouvés dans trois hôpitaux militaires français sur la période 1998-2012 chez des personnes provenant des zones endémiques (migrants, militaires, humanitaires, voyageurs) (19) ;
- d'une série rétrospective de 100 cas de loase retrouvés dans un service de parasitologie italien durant la période 1993-2013 chez des personnes provenant des zones endémiques (migrants, expatriés, voyageurs) (51) ;
- d'une série prospective de 407 cas d'éosinophilie consécutifs (dont un cas diagnostiqué loase) retrouvés dans un centre britannique de parasitologie sur la période 2002-2015 dans une population de migrants ou d'expatriés provenant d'une zone endémique (48) ;
- d'une étude rétrospective de 50 cas de loase d'importation retrouvés dans un hôpital britannique spécialisé dans les maladies tropicales pendant la période 2000-2014 (49).

Sont décrites dans ces études les différentes caractéristiques des patients (âge, sexe), leur pays d'origine, les manifestations cliniques, la stratégie diagnostique et la prise en charge thérapeutique.

Les investigations diagnostiques comprennent pour ces cinq séries de cas :

- la recherche d'une microfilarémie sur un prélèvement sanguin diurne, par leucoconcentration (14, 51), frottis mince ou goutte épaisse (19, 51) ou par technique de filtration (49). Une recherche positive de microfilaries permettait de poser un diagnostic de loase prouvée dans trois publications (14, 19, 49). Un auteur mentionne la nécessité d'estimer la charge parasitaire (48) ;
- une recherche d'anticorps, soit une recherche d'IgG par IFI ou ELISA pour deux auteurs (19, 51) ou une recherche d'anticorps pan-filariens (14, 48, 49) pour trois auteurs dont deux précisent par technique ELISA ;
- la présence de signes cliniques évocateurs de loase comme l'œdème de Calabar, la migration du ver sous la peau ou sous la conjonctive de l'œil, qu'ils soient objectivés par le praticien ou rapportés par le patient, permettraient également de suggérer un diagnostic probable de loase, notamment en cas d'hyperéosinophilie associée et/ou d'une recherche positive d'anticorps. Dans deux études, une loase était considérée comme prouvée en cas d'identification du ver suite à son extraction à la pince fine de la peau ou de la conjonctive de l'œil (19, 49).

Dans trois études (19, 49, 51), les auteurs ont procédé à des comparaisons et il a été montré qu'au niveau clinique et biologique, il existait des différences selon les types de population. Ainsi, la plus faible microfilarémie et la réponse immunitaire plus élevée (Ac, éosinophilie) chez les expatriés/voyageurs contrastaient avec la plus forte microfilarémie retrouvée chez les migrants. Les comparaisons des différentes proportions de patients microfilaries et de patients ayant une détection d'anticorps positive, selon la population cible (migrants, expatriés/voyageurs), sont précisées dans le Tableau 6.

Tableau 6. Proportion des patients microfilaries et positifs pour la détection d'anticorps dans les études de Gobbi *et al.* (51) et Saito *et al.* (49).

	Expatriés/voyageurs	Migrants	Significativité
% de patients ayant une microfilarémie positive			
Gobbi <i>et al.</i> , 2014	23,5 %	63,3 %	ns
Saito <i>et al.</i> , 2015	39 %	69 %	p=0,04
% de patients ayant une détection d'anticorps positive			
Gobbi <i>et al.</i> , 2014	81,4 %	60 %	p=0,055
Saito <i>et al.</i> , 2015	80 %	52 %	p=0,05

3.2.4 Annales du Contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Parmi les paramètres contrôlés par l'ANSM lors du Contrôle national de qualité (CNQ) que cette agence réalise sur la parasitologie, figurait le frottis sanguin de *Loa loa*. Treize opérations de contrôles ont eu lieu de 1979 à 2013 (54). Les laboratoires devaient identifier un frottis sanguin coloré au MGG et parasité par *Loa loa*. Le taux de diagnostic correct, pour l'ensemble des laboratoires testés par année, variait de 70,2 à 93,7 %.

Les données recueillies dans le cadre des CNQ de 1979 à 2013 sont concordantes avec la proposition de la nomenclature ; elles montrent clairement que le frottis sanguin est utilisé pour la recherche initiale de microfilaries à *Loa loa*.

En conclusion, malgré le faible niveau de preuve de la littérature identifiée et sélectionnée, essentiellement composée de revues générales, les données analysées sont globalement convergentes avec la demande de la CNAMTS quant aux modifications des libellés de la NABM concernant le diagnostic biologique de loase.

En effet, l'examen de recherche directe retenu dans la littérature est bien la détection de microfilaries, soit :

- à l'état frais dans le sang ;
- par frottis mince, goutte épaisse ;
- par la technique de leucoconcentration.

A noter cependant qu'en complément de la technique de leucoconcentration, d'autres techniques de concentration sont indiquées dans la littérature (technique de Knott, filtration membranaire).

L'examen ainsi que les techniques décrites correspondent bien aux libellés demandés à l'inscription par la CNAMTS.

Cet examen semble utilisé en première intention chez les personnes provenant des zones d'endémie (migrants, expatriés, voyageurs ayant séjourné plusieurs mois dans ces zones), en cas de suspicion clinique et d'hyperéosinophilie associée. Ces recherches sont réalisées sur des prélèvements sanguins réalisés en milieu de journée en raison de la périodicité diurne du parasite.

En ce qui concerne la recherche d'anticorps sériques, elle est bien mentionnée dans la littérature, notamment en cas de microfilarémie négative et de signes cliniques évocateurs de loase chez les patients provenant des zones d'endémie. La littérature précise que ce sont les anticorps pan-filariens qui doivent être recherchés.

Les techniques décrites pour la recherche des anticorps sont bien celles proposées par la CNAMTS, soit les techniques de précipitation, l'IFI et l'ELISA pour la détection des anticorps pan-filariens. En ce qui concerne les techniques de précipitation, la demande ne propose que les techniques de COES et d'IELP, alors que la littérature évoque également la technique d'ES.

Trois publications mentionnent par ailleurs une technique récente, la *Luciferase Immuno Precipitation System* (LIPS), pour la détection d'Ac spécifique de *Loa loa*.

Contrairement à la proposition de la CNAMTS, il n'est pas mentionné dans la littérature analysée la nécessité de réaliser un examen de confirmation lors d'une première recherche positive.

Par contre, la mise en place d'un suivi des anticorps dans le temps afin de surveiller l'évolution de l'infection n'est pas abordée dans la littérature, ce qui est convergent avec la demande.

Il est à noter que le diagnostic de loase, qui représente la plus fréquente des filarioses d'importation en France, repose souvent sur la présence de signes cliniques évocateurs rapportés par le patient ou objectivés par le praticien, comme l'œdème migrant de Calabar ou le passage du ver adulte sous la conjonctive de l'œil, associée à une hyperéosinophilie chez les personnes provenant des zones endémiques d'Afrique Centrale et de l'Ouest. Le recours aux examens de laboratoire est donc complémentaire de la clinique.

3.3 Concernant l'onchocercose

Parmi la littérature sélectionnée, trois recommandations de bonne pratique, 19 revues générales et chapitres d'ouvrages de référence et trois séries de cas traitent du diagnostic de l'onchocercose.

3.3.1 Recommandations de bonne pratique

L'analyse des trois recommandations est la suivante :

- la recommandation australienne de 2016 sur l'accueil des réfugiés (44) recommande devant la découverte de lymphœdème et/ou de lymphangite, de lésions prurigineuses et/ou hypopigmentées, de nodules uniques ou multiples et de troubles de la vision (voire cécité), chez des personnes provenant de zones d'endémie, de rechercher une hyperéosinophilie, de réaliser une biopsie cutanée exsangue (BCE) et éventuellement une recherche d'anticorps dirigés contre des antigènes pan-filariens dans le but du diagnostic d'onchocercose ;
- la recommandation de 2015 sur l'accueil des réfugiés en France (45) préconise chez les personnes migrantes provenant des pays à risque, notamment des zones intertropicales, ayant une hyperéosinophilie isolée, avec EPS et EPU négatives et en l'absence de causes non parasitaires, de réaliser une biopsie cutanée exsangue et une sérologie⁷ en cas de suspicion d'onchocercose ;
- la recommandation britannique de 2010 sur la prise en charge des patients provenant des zones endémiques (migrants, expatriés) et ayant une hyperéosinophilie préconise, en cas de suspicion d'onchocercose, la recherche de microfilaries sur une BCE ainsi qu'une sérologie⁷ afin de confirmer le diagnostic (46).

Au total, ces trois recommandations préconisent toutes la réalisation d'une BCE et la recherche des Ac sériques. La place de cette dernière recherche est différente dans les trois documents : respectivement optionnelle, systématique et en confirmation.

3.3.2 Revues générales et ouvrages de référence

Dix-neuf revues générales et chapitres d'ouvrages de référence, traitant du diagnostic de l'onchocercose ont été analysées. Hormis dans trois publications (*cf. infra*), la majorité de ces documents décrivent uniquement les différents examens diagnostiques utilisés en cas de suspicion d'onchocercose mais sans préciser la stratégie diagnostique, notamment selon la population cible.

La synthèse des différents éléments recueillis est présentée ci-dessous.

► Recherche directe des microfilaries

Sept publications mentionnent la détection de microfilaries sur une BCE mais sans plus de précisions (18, 21, 39, 60, 62, 63, 68).

La recherche de microfilaries par examen d'une biopsie cutanée exsangue (BCE) à l'état frais au microscope est considérée comme l'examen de référence et est mentionnée dans 12 documents (1, 3, 7, 30, 34, 35, 38, 59, 64-67).

La détection des microfilaries sur une BCE peut aussi se faire au microscope après coloration au MGG selon cinq documents (3, 30, 35, 65, 67) ou sur des **coupes histologiques** colorées à l'hématoxyline-éosine (67).

Les microfilaries sont aussi identifiables par **examen du suc dermique** comme précisé dans quatre publications (1, 3, 18, 35).

⁷ Sans plus de précisions.

Il est possible **d'identifier les microfilaries sur d'autres prélèvements que le derme** mais de façon plus exceptionnelle ; il s'agit soit de l'urine, du sang ou de la lymphe (3, 7, 35) voire dans les nodules onchocerciens (1).

► Recherche des anticorps sériques

La recherche d'anticorps fait partie des méthodes diagnostiques mentionnées dans 13 publications (1, 3, 7, 18, 21, 34, 35, 38, 59, 62, 65, 66, 68).

Quatre de ces publications mentionnent **une recherche d'anticorps sans plus de précisions** (38, 59, 62, 65), cinq précisent une **recherche d'anticorps pan-filariens** (1, 3, 7, 34, 35) et huit documents une **recherche d'anticorps spécifiques anti-onchocerciens** en utilisant des antigènes recombinants notamment (1, 3, 18, 21, 34, 35, 66, 68). Cette recherche spécifique serait néanmoins encore assez peu développée en pratique courante.

Les techniques mentionnées pour la recherche des anticorps pan-filariens sont les techniques de précipitation (IELP, COES), l'IFI et l'ELISA (1, 7, 35). Pour la recherche d'anticorps spécifiques, les techniques LIPS (3, 34, 66) ou ELISA (68) sont mentionnées.

A noter qu'aucun des documents analysés ne mentionne, concernant la recherche des Ac sériques, ni un examen de confirmation ni un suivi.

► Stratégie diagnostique en zone non endémique

Dans ces publications, trois revues générales (60, 62, 66) s'intéressent spécifiquement à la stratégie diagnostique chez les personnes provenant des zones endémiques (migrants, expatriés, voyageurs).

Les auteurs de ces trois revues préconisent, de manière semblable, en cas de suspicion clinique d'onchocercose, d'hyperéosinophilie chez les personnes provenant des zones endémiques, de réaliser une détection directe de microfilaries dans le derme par une BCE.

Concernant la recherche d'anticorps, Norman *et al.* recommandent de détecter des anticorps spécifiques par la technique LIPS, Bournerias *et al.* préconisent la réalisation d'une sérologie sans plus de précisions et Anane *et al.* n'évoquent pas la recherche d'anticorps pour le diagnostic d'onchocercose.

3.3.3 Séries de cas

Trois séries de cas, décrivant des cas d'onchocercose retrouvés en zones non endémiques, ont été analysées. Il s'agit :

- d'une série rétrospective de 31 cas de filarioses, dont quatre d'onchocercose, sur la période 2002-2011 dans un service de parasitologie parisien dans une population de migrants, expatriés ou voyageurs ayant séjourné de façon prolongée dans une zone endémique (14) ;
- d'une série prospective de 407 cas d'éosinophilie consécutifs, dont un cas diagnostiqué onchocercose, retrouvés dans un centre britannique de parasitologie sur la période 2002-2015 dans une population de migrants ou d'expatriés provenant d'une zone endémique (48) ;
- d'un article décrivant un cas d'onchocercose retrouvé dans un service hospitalier italien et réalisant une revue de la littérature de 29 cas d'onchocercose sur la période 1994-2004 (47).

Sont décrits dans ces études les différentes caractéristiques des patients (âge, sexe), leur pays d'origine, les manifestations cliniques, la stratégie diagnostique et la prise en charge thérapeutique.

Les investigations diagnostiques comprennent pour ces trois séries de cas :

- la détection des microfilaries dans le derme par une BCE ; deux de ces études précisent qu'une BCE positive permet de poser le diagnostic d'onchocercose prouvée (14, 47) ;
- une recherche d'anticorps pan-filariens ; une de ces études (47) mentionnait qu'il pouvait s'agir également d'anticorps spécifiques d'*Onchocerca volvulus*. Une autre étude (48) précisait que

la recherche des anticorps (associée à l'évaluation de l'éosinophilie) était effectuée en amont de la recherche de microfilaries dans le derme par une BCE qui n'était réalisée qu'en cas de positivité de la sérologie ;

- la présence de signes cliniques évocateurs d'onchocercose (nodules, dermatite prurigineuse chronique, troubles oculaires, lymphadénopathies) chez les personnes provenant des zones endémiques, associés ou non à une hyperéosinophilie permettait également de suggérer un diagnostic probable d'onchocercose.

Deux auteurs (47, 48) mentionnent en plus le test de provocation à la DEC, notamment en cas de microfilarémie négative, en complément de la recherche d'anticorps et de l'évaluation des facteurs de risque afin de poser un diagnostic d'onchocercose « probable ».

Dans l'étude d'Antinori *et al.* (47), il a été montré, de la même façon que dans la loase, que la proportion de patients testés ayant des microfilaries dans la peau était plus importante dans le groupe des migrants (71,4 %) que chez celle des expatriés/voyageurs (41,6%). Aussi, l'examen de l'œil au biomicroscope mettait en évidence des microfilaries chez 100 % des migrants testés contre aucun dans le groupe des expatriés/voyageurs. Ceci peut s'expliquer par une exposition plus longue des migrants aux parasites entraînant une plus grande fréquence des manifestations chroniques dans cette population (troubles oculaires, lymphadénopathies, dermatites chroniques).

En conclusion, malgré le faible niveau de preuve de la littérature sélectionnée, essentiellement composée de revues générales, les données analysées sont convergentes avec la demande de la CNAMTS de modification des libellés de la NABM concernant le diagnostic biologique d'onchocercose.

La recherche de microfilaries, à partir d'une biopsie cutanée exsanguie (BCE), est l'examen le plus décrit en première intention pour le diagnostic d'onchocercose :

- soit à l'état frais ;
- soit après coloration sur des coupes histologiques.

La détection des microfilaries est possible, mais plus rarement, dans d'autres prélèvements (urine, sang, lymphes).

Cet examen semble donc utilisé en première intention chez les personnes provenant des zones d'endémie (migrants, expatriés, voyageurs ayant séjourné plusieurs mois dans ces zones), en cas de suspicion clinique et d'hyperéosinophilie associée.

En ce qui concerne la recherche d'anticorps sériques, elle est bien mentionnée dans la littérature, notamment en cas de microfilarémie négative et de signes cliniques évocateurs d'onchocercose chez les patients provenant des zones d'endémie. La littérature précise que ce sont les anticorps pan-filariens qui doivent être recherchés.

Les techniques décrites pour la recherche des anticorps sont bien celles proposées par la CNAMTS, soit les techniques de précipitation (COES, IELP), l'IFI et l'ELISA pour la détection des anticorps pan-filariens.

Cinq publications mentionnent par ailleurs la détection d'anticorps spécifiques d'onchocercose, notamment par la technique LIPS tout en précisant que cette recherche serait assez peu développée en pratique courante.

Contrairement à la proposition de la CNAMTS, il n'est pas mentionné dans la littérature la nécessité de réaliser un examen de confirmation lors d'une première recherche positive.

Par contre, la mise en place d'un suivi des anticorps dans le temps afin de surveiller l'évolution de l'infection n'est pas abordée dans la littérature, ce qui est convergent avec la demande.

Il est à noter que le diagnostic d'onchocercose, maladie d'importation devenant de plus en plus rare en raison des programmes de lutte mis en place dans les zones endémiques, repose souvent sur la présence de signes cliniques évocateurs (nodules onchocerquiens, dermatites prurigineuses, cécité), la détection directe des vers dans les nodules (nodulectomie, ponction), et sur l'examen oculaire au biomicroscope ou par échographie. Le recours aux examens de laboratoire est donc complémentaire de la clinique.

3.4 Concernant la stratégie diagnostique des mansonelloses

Parmi la littérature sélectionnée, onze revues générales et chapitres d'ouvrages de référence, deux séries de cas et une annale de l'ANSM traitent du diagnostic des mansonelloses.

3.4.1 Revues générales - autres documents

Onze revues générales et chapitres d'ouvrages de référence, traitant du diagnostic des mansonelloses, ont été analysés.

La synthèse des différents éléments recueillis est présentée ci-dessous.

Les modalités diagnostiques diffèrent selon l'espèce de *Mansonella*.

► Pour les espèces *M. perstans* et *M. ozzardi*

La recherche de microfilaries dans le sang est considérée comme l'examen de référence dans neuf publications (3, 17, 18, 24, 31, 38, 57, 59, 66) dont six précisent les techniques employées, par visualisation directe à l'état frais dans deux documents (3, 24), par frottis mince et goutte épaisse dans cinq publications (17, 24, 31, 38, 66), par des techniques de concentration (dont la leucoconcentration) dans quatre publications (17, 31, 59, 66).

NB : Une des publications mentionne la possibilité de trouver *M. ozzardi* par examen d'une BCE (17).

► Pour l'espèce *M. streptocerca*

La recherche de microfilaries dermiques par examen d'une BCE est considérée comme l'examen de référence dans cinq publications (3, 17, 18, 30, 57), deux des publications précisent « après coloration » (30, 57) et une « à l'état frais » (57).

► Pour les trois espèces de *Mansonella*

Il n'existe pas de détection d'anticorps spécifiques contre les mansonelloses ; par contre, une publication mentionne la recherche d'anticorps pan-filariens (59).

► Revues traitant de la stratégie diagnostique en zone non endémique

Dans ces publications, une revue générale s'intéressait spécifiquement à la stratégie diagnostique chez les personnes provenant des zones non endémiques (migrants, expatriés, voyageurs). Norman *et al.* (66) recommande, en cas suspicion de mansonellose, de réaliser une détection directe de microfilaries dans le sang.

3.4.2 Séries de cas

Deux séries de cas, décrivant des cas de mansonellose retrouvés en zones non endémiques, ont été analysées. Il s'agit :

- d'une série rétrospective de 31 cas de filarioses, dont trois diagnostiqués mansonellose (dont une co-infection avec la loase), sur la période 2002-2011 dans un service de parasitologie parisien dans une population de migrants, expatriés ou voyageurs ayant séjourné de façon prolongée dans une zone endémique (14) ;
- d'une série prospective de 407 cas d'éosinophilie consécutifs, dont quatre cas diagnostiqués mansonellose à *M. perstans*, retrouvés dans un centre britannique de parasitologie sur la période 2002-2015 dans une population de migrants ou d'expatriés provenant d'une zone endémique (48).

Sont décrites dans ces études les différentes caractéristiques des patients (âge, sexe), leur pays d'origine, les manifestations cliniques, la stratégie diagnostique et la prise en charge thérapeutique.

Les investigations diagnostiques dans ces études comprennent pour les deux auteurs :

- une recherche de microfilaires dans le sang, notamment afin de poser un diagnostic de « mansonellose prouvée » dans une étude (14) ;
- l'identification d'anticorps pan-filariens.

La présence de signes cliniques évocateurs de mansonellose (lésions prurigineuses) associée à une recherche positive d'anticorps permettait de poser un diagnostic de « mansonellose probable » pour Develoux *et al.*. Cependant, les auteurs évoquent que la plupart des cas retrouvés étaient paucisymptomatiques et tous avaient une microfilarémie positive.

3.4.3 Annales du Contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Parmi les paramètres contrôlés par l'ANSM lors du Contrôle national de qualité (CNQ) que cette agence réalise sur la parasitologie, figurait le frottis sanguin de *Loa loa* associé à *Mansonella perstans*. Quatre opérations de contrôles ont eu lieu de 1984 à 2015 (55). Les laboratoires devaient identifier un frottis sanguin coloré au MGG et parasité par *Loa loa* et *Mansonella perstans*. Le taux de diagnostic correct, pour l'ensemble des laboratoires testés par année, variait de 9,7 à 19,9 % pour *M. perstans*.

Les données recueillies dans le cadre des CNQ de 1984 à 2015 sont concordantes avec la proposition de la nomenclature ; elles montrent clairement que le frottis sanguin est utilisé pour la recherche initiale de microfilaires à *M. perstans*.

En conclusion, malgré le faible niveau de preuve de la littérature sélectionnée, essentiellement composée de revues générales, les données analysées sont convergentes avec la demande de la CNAMTS de modification des libellés de la NABM concernant le diagnostic biologique de mansonellose.

En effet, l'examen de recherche directe retenu dans la littérature pour le diagnostic de mansonellose à *M. perstans* et *M. ozzardi* est bien la détection de microfilaires, soit :

- à l'état frais dans le sang ;
- par frottis mince ou goutte épaisse ;
- par des techniques de concentration (leucoconcentration, technique de Knott, filtration membranaire).

Pour l'espèce *M. streptocerca*, la détection de microfilaires se fait dans le derme par une BCE.

Ces techniques semblent utilisées en première intention chez les personnes provenant des zones d'endémie (migrants, expatriés, voyageurs ayant séjourné plusieurs mois dans ces zones), en cas de suspicion clinique et d'hyperéosinophilie associée.

La recherche d'anticorps sériques est mentionnée dans les documents analysés sans renseigner la technique à utiliser. La littérature précise cependant que ce sont les anticorps pafilariens qui doivent être recherchés.

Contrairement à la proposition de la CNAMTS, il n'est pas mentionné dans la littérature analysée la nécessité de réaliser un examen de confirmation lors d'une première recherche positive.

Par contre, la mise en place d'un suivi des anticorps dans le temps afin de surveiller l'évolution de l'infection n'est pas abordée dans la littérature, ce qui est convergent avec la demande.

Il est à noter que les mansonelloses sont des filarioses peu ou pas pathogènes mais de prévalence relativement élevée et répondant moins bien aux thérapeutiques classiques. Selon l'espèce, le diagnostic différentiel avec les autres filarioses est basé sur la morphologie des microfilaires (taille, gaine, espace céphalique, noyaux somatiques...).

4. Résultats de l'évaluation - Point de vue des parties prenantes

Les trois organismes professionnels sollicités ont répondu au questionnaire de la HAS : le Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière (CNP-BAIHH), le Conseil national professionnel d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI) et le Service de santé des armées (SSA).

Les arguments apportés par les trois organismes professionnels ayant fait part de leur position sur le diagnostic biologique des filarioses sont synthétisés ci-dessous. Les questionnaires complétés par les organismes professionnels sont disponibles *in extenso* en Annexe 5.

4.1 Généralités sur les filarioses

Les filarioses d'importation les plus retrouvées en France sont, des plus fréquentes aux plus rares, selon le CNP-BAIHH, la loase, les mansonelloses, les filarioses lymphatiques et l'onchocercose. Les loases seraient les plus fréquentes car les migrants d'origine africaine que l'on retrouve en France proviennent en majorité des zones d'endémicité, ainsi que celles des touristes ou expatriés infectés. Aussi, la lutte contre la loase est moins avancée dans les pays d'endémie que celle contre les autres filarioses.

Les situations où un diagnostic de filariose peut être suspecté sont, selon le CNP-BAIHH et le SSA :

- dans la population de migrants : en cas d'antécédents connus de filariose, dans un contexte d'hyperéosinophilie en augmentation avec un prurit tenace, des manifestations oculaires (loase, onchocercose), en cas de lymphangite (filariose lymphatique) ou de présence de nodules (onchocercose), soit en général lors de manifestation d'une infection chronique ;
- dans la population des touristes/expatriés : devant la découverte d'une hyperéosinophilie avec examen parasitologique des selles et des urines négatifs et de la présence d'œdèmes migrants (loase), de prurit ou de passage de vers sous la conjonctive.

Il existerait **certaines zones** de Polynésie française (îles Sous-le-Vent), de Mayotte et de Nouvelle-Calédonie **touchées de façon résiduelle par la filariose lymphatique**, selon le CNP-BAIHH et le SSA.

4.2 Stratégie diagnostique des filarioses

Pour le CNP-BAIHH et le SSA, l'examen utilisé en première intention pour le diagnostic des filarioses est **la détection directe des microfilaires** :

- à l'état frais ;
- par leucoconcentration ;
- par frottis mince ou goutte épaisse, mais serait moins sensible selon le SSA en raison d'un faible volume de sang analysé.

Cet examen doit être pratiqué en première intention par un laboratoire spécialisé en associant un prélèvement diurne et nocturne pour dépister les co-infections éventuelles.

Pour le diagnostic de FL, de loase et de mansonellose, la recherche de microfilaires peut se faire dans le sang (avec EDTA⁸), les urines ou plus exceptionnellement dans le liquide chyleux.

Dans l'onchocercose, la recherche de microfilaires se fait dans une biopsie cutanée exsangue (BCE).

⁸ Ethylène diamine tétra acétique.

Au total, l'examen ainsi que les techniques décrites correspondent bien aux libellés demandés à l'inscription par la CNAMTS.

Les techniques de concentration utilisées sont, selon le CNP-BAIHH et le SSA, soit la technique de leucoconcentration, la méthode de Knott et la filtration membranaire. Selon le CNP-BAIHH, la technique de leucoconcentration serait la plus largement utilisée. Selon le SSA, la leucoconcentration serait une technique rapide et simple mais ayant un manque de sensibilité en raison du trop faible nombre de microfilaries dans le sang périphérique nécessitant de prélever un volume important de sang (12 à 16 mL) afin d'augmenter la sensibilité.

Il est à noter que les parties prenantes citent en complément de la technique de leucoconcentration, d'autres techniques de concentration (technique de Knott, filtration membranaire) qui ne font pas partie de la demande de la CNAMTS.

Concernant la recherche d'anticorps sériques, le CNP-BAIHH et le SSA précisent que :

- les anticorps recherchés sont des anticorps pan-filariens (utilisation d'« antigènes hétérologues non spécifiques d'espèces ») ;
- le suivi sérologique n'est pas pertinent, les anticorps pouvant persister des années après la cure de l'infection, ce qui est en adéquation avec la demande de la CNAMTS.

Selon le CNP-BAIHH, la recherche d'anticorps sériques aurait plus d'intérêt dans l'exploration d'un syndrome hyperéosinophilique chez les personnes exposées et asymptomatiques qu'en cas de signes cliniques avérés chez un migrant possiblement infecté par d'autres nématodes (possibilité de réactions croisées). La principale valeur de cette recherche serait donc de poser un diagnostic d'exclusion en cas de négativité. La nécessité d'avoir recours à une technique de confirmation sérologique n'a donc pas d'intérêt dans ce contexte, contrairement à la demande de la CNAMTS qui propose de conserver le libellé de confirmation.

Pour le SSA, la recherche d'anticorps pan-filariens serait cependant peu spécifique et d'interprétation difficile.

Concernant la détection d'antigènes dans le diagnostic biologique de FL, les avis des parties prenantes ne sont pas concordants :

- selon le CNP-BAIHH, elle ne serait pas performante dans le diagnostic individuel et serait davantage destinée aux enquêtes épidémiologiques en zones endémiques ;
- pour le SSA, seule la détection par ELISA de l'Ag Og4C3 pourrait être pertinente, notamment en cas de faible microfilarémie chez les sujets pauci-parasités.

Au total, la proposition de création du libellé de recherche d'antigènes pour le diagnostic biologique de FL par la CNAMTS est concordante avec l'avis d'une seule des parties prenantes (SSA) qui ne cite qu'une des deux techniques proposées à l'inscription, l'ELISA et qui précise que l'autre technique, l'immunochromatographie, devrait être évaluée mais dans le diagnostic de la loase.

La stratégie diagnostique, selon le CNP-BAIHH et le SSA, consiste à rechercher les microfilaries à l'état frais, après coloration ou par une méthode de concentration. Le CNP-BAIHH précise qu'il est nécessaire de répéter cette recherche plusieurs fois dans le temps afin d'en augmenter le rendement. Il est également indispensable d'effectuer une numération des microfilaries en plus de la détection et de l'identification d'espèce, notamment pour la prise en charge thérapeutique. A noter que dans la population de migrants, la microfilarémie peut être faible voire absente en cas d'infection ancienne ; par contre, dans la population de voyageurs, la microfilarémie peut être retardée ce qui oblige à attendre pour confirmer le diagnostic.

Pour le CNP-BAIHH et le SSA, la recherche d'anticorps peut avoir un intérêt en seconde intention dans l'exploration d'un syndrome hyperéosinophilique chez des personnes exposées asymptomatiques, notamment en raison de leur valeur prédictive négative.

Le CNP-BAIHH et le SSA sont en désaccord concernant la recherche d'antigènes dans les FL ; elle serait peu performante pour le CNP-BAIHH mais aurait une utilité en complément de la recherche de microfilaries pour le SSA (uniquement avec l'Ag Og4C3).

Le suivi de l'évolution de l'infection et/ou de l'efficacité d'un traitement s'effectue par la numération des microfilaries et non par le dosage des anticorps, pour le CNP-BAIHH et le SSA. Le SSA rajoute l'évaluation de l'hyperéosinophilie.

4.3 Remarques complémentaires

Le CNP-BAIHH et le CNP-FFI soulignent que **les méthodes de détection moléculaire**, notamment le LAMP (*Loop-mediated isothermal amplification*), auraient mérité d'être plus développées dans l'argumentaire car ces méthodes seraient les plus pertinentes pour la recherche de microfilaries dans le sang ou les tissus⁹.

Il est précisé en effet que les techniques indirectes (détection d'anticorps et d'antigènes) ne sont pas satisfaisantes, que les techniques directes requièrent une expertise du biologiste qui n'est pas disponible en dehors des CHU alors que la biologie moléculaire peut être effectuée par n'importe quel laboratoire de référence disposant du plateau technique.

⁹ Les raisons pour lesquelles les techniques d'amplification moléculaire n'ont pas été évaluées dans ce rapport sont précisées en p. 26. A noter que les parties prenantes n'ont pas apporté de données montrant l'intérêt de ces techniques.

Conclusion

La HAS a été sollicitée par la Caisse nationale d'Assurance maladies des travailleurs salariés (CNAMTS) dans le cadre de la révision de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) afin de modifier les libellés des actes relatifs au diagnostic des filarioses.

L'objectif de cet argumentaire était l'évaluation des examens employés dans le diagnostic biologique des filarioses tropicales les plus fréquentes (loase, mansonelloses, filariose lymphatique, onchocercose) et susceptibles d'être rencontrées en zone non endémique chez les migrants, expatriés ou voyageurs provenant des zones endémiques.

La méthode d'évaluation a consisté en une recherche documentaire systématique de la littérature (synthétique, documents institutionnels et séries de cas sur la prise en charge des filarioses d'importation en zones non endémiques) traitant du diagnostic biologique des filarioses. Cette recherche a été suivie d'une sélection sur des critères explicites, ce qui a abouti à retenir et analyser d'une manière critique trois recommandations de bonne pratique, 22 revues générales, 11 chapitres d'ouvrages de référence, neuf séries de cas et deux annales du Contrôle national de qualité de l'ANSM pour la rédaction de l'argumentaire. L'évaluation s'est également basée sur le recueil de la position écrite des organismes professionnels de biologie médicale, d'infectiologie et du Service de santé des armées, exprimée *via* l'envoi d'un questionnaire.

Au final, l'évaluation ainsi conduite permet d'énoncer les points conclusifs suivants concernant le diagnostic biologique des filarioses :

► Concernant la recherche directe de microfilaires

L'évaluation est en faveur de :

- **la création de deux libellés :**
 - ▶ recherche de microfilaires à l'état frais ;
 - ▶ recherche et quantification de microfilaires à partir de techniques de concentration, soit la leucoconcentration, la technique de Knott et la filtration membranaire.
- **la modification du libellé 1126 de la manière suivante :**
 - ▶ recherche et identification de parasites sanguicoles ou tissulaires :
 - pour la recherche de parasites sanguicoles : par frottis mince et goutte épaisse ;
 - pour la recherche à partir d'un prélèvement tissulaire : par coloration(s) appropriée(s).

Cette détection directe de microfilaires représente l'examen de première intention en cas de suspicion clinique de filarioses, associée à une hyperéosinophilie, chez les personnes provenant des zones endémiques (migrants, expatriés, voyageurs ayant séjourné plusieurs semaines à plusieurs mois).

- Elle est effectuée soit à l'état frais dans le sang, soit par frottis mince ou goutte épaisse, ou soit par des techniques de concentration (leucoconcentration, Knott ou filtration membranaire), pour le diagnostic de filariose lymphatique, de loase et pour les mansonelloses à *M. perstans* et *M. ozzardi*.
- Elle est effectuée soit à l'état frais dans une biopsie cutanée exsanguie (BCE) ou soit après coloration sur des coupes histologiques pour le diagnostic d'onchocercose et de mansonellose à *M. streptocerca*.

► Concernant la recherche des anticorps sériques

L'évaluation est en faveur de la modification du libellé 4332 concernant les techniques utilisées pour la recherche des anticorps pan-filariens de la manière suivante :

- suppression de la technique d'immunodiffusion double (IDD) ;
- ajout de deux techniques de précipitation (coélectrosynérèse [COES] et de l'immunoélectrophorèse [IEP]) ;

- maintien d'une autre technique de précipitation (électrosynérèse [ES]) de l'ELISA (EIA) et de l'immunofluorescence indirecte (IFI).

Les anticorps à rechercher retenus dans la littérature et les parties prenantes sont les anticorps pan-filariens.

La place de la recherche des anticorps pan-filariens peut être envisagée :

- soit en deuxième intention suite à une recherche directe de microfilaries négative chez un patient avec un tableau clinique fortement évocateur d'une filariose, dans le but d'identifier une infection filaire ;
- soit en première intention dans le cadre d'une exploration d'un syndrome hyperéosinophilique chez les personnes exposées et asymptomatiques, dans le but d'exclure une infection filaire.

En ce qui concerne **l'acte de confirmation d'une recherche positive d'anticorps sériques**, la demande consiste à proposer la suppression du libellé de la technique d'immunoempreinte (IE) (4335). Cette technique n'est plus réalisée par les professionnels d'après les relevés d'activité de l'Assurance maladie et aucune des données recueillies dans cette évaluation ne s'oppose à cette suppression.

L'évaluation est en faveur de la suppression du libellé de suivi par examen itératif du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage (6332) car l'analyse de la littérature et la position des parties prenantes n'a pas démontré l'intérêt d'effectuer un suivi des anticorps dans le temps afin de surveiller l'évolution de l'infection, les anticorps pouvant persister plusieurs années.

► Concernant la recherche d'antigènes dans le diagnostic de filariose lymphatique

L'évaluation est en faveur de la création d'un libellé de diagnostic de la filariose lymphatique par détection d'antigènes circulants par technique EIA ou immunochromatographie (ICG).

Cette détection est en effet citée dans la littérature et par un des deux organismes professionnels parmi les examens employés dans le diagnostic de la filariose lymphatique. Sa recherche aurait un intérêt en deuxième intention, notamment en cas de faible microfilarémie, en utilisant la technique EIA.

Par ailleurs, la HAS rappelle que la présence de signes cliniques évocateurs des différentes filarioses ainsi que des renseignements sur les zones de provenance suffisent souvent aux cliniciens pour faire un diagnostic présomptif sur la base de ces éléments.

Les résultats des examens biologiques sont également à interpréter en fonction de la population cible (migrants, expatriés, voyageurs) et de l'ancienneté de l'exposition ; en effet, les expatriés/voyageurs ont des taux de microfilaries plus faibles mais une réponse immunitaire plus élevée (anticorps, éosinophilie) que les migrants infectés plus anciennement et dont la microfilarémie est plus importante.

La recherche des microfilaries reste cependant nécessaire pour confirmer avec certitude le diagnostic et également afin de quantifier la quantité de microfilaries (charge parasitaire) ; en effet, en cas de forte microfilarémie, de fortes réactions indésirables peuvent avoir lieu lors du traitement médicamenteux par diéthylcarbamazine (DEC) dans les cas de loase. La prudence s'impose également chez tous les sujets fortement parasités et la recherche d'une co-infection avec la loase est indiquée.

Annexe 1. Recherche documentaire

Bases de données bibliographiques

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

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

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française. Le Tableau 7 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données *Medline*. Des références doublons peuvent être présentes entre les différents types d'études.

Le nombre total de références obtenues par la recherche dans les bases de données bibliographiques est 266.

Tableau 7. Stratégie de recherche dans la base de données *Medline*.

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période
Filarioses		01/2002 -10/2017
Etape 1	((filariasis/diagnosis OR elephantiasis, filarial/diagnosis OR onchocerciasis/diagnosis OR loiasis/diagnosis OR onchocerciasis, ocular/diagnosis OR filariasis/immunology OR elephantiasis, filarial/immunology OR onchocerciasis/immunology OR loiasis/immunology OR onchocerciasis, ocular/immunology OR filariasis/diagnostic imaging OR elephantiasis, filarial/diagnostic imaging OR onchocerciasis/diagnostic imaging OR loiasis/diagnostic imaging OR onchocerciasis, ocular/diagnostic imaging OR lymphatic filariasis/diagnosis OR ocular onchocerciasis/diagnosis)/de OR (((filariasis OR filarial* OR onchocerciasis OR loiasis OR elephantiasis OR river PRE blindness OR loa loa) AND (diagnosis OR detection))/ti,ab)	
ET		
Etape 2	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (health planning guidelines)/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt	
OU		
Etape 3	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/pt OR Cochrane Database Syst Rev/so	
OU		
Etape 4	review/ti OR Review/pt	
Tests diagnostiques		01/2002-10/2017
Etape 5	(filariasis/diagnosis/mot-clé sans son arborescence OR elephantiasis, filarial/diagnosis OR onchocerciasis/diagnosis OR loiasis/diagnosis OR onchocerciasis, ocular/diagnosis OR eosinophilia/parasitology/mot-clé majoré)/de	
OU		

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période
Etape 6	(filariasis OR filarial* OR onchocerciasis OR loiasis OR elephantiasis OR river blindness OR loa loa)/ti,ab AND ((immunochromatography OR polymerase chain reaction OR enzyme-linked immunosorbent assay OR serologic tests OR immunoassay)/de OR (detect* OR diagnos* OR test OR tests* OR testing OR screen* OR ELISA OR enzyme-linked immunosorbent assay OR immunochromatograph* OR PCR OR polymerase chain reaction OR serologic* OR serodiag* OR luciferase immunoprecipitation system)/ti,ab)	
SAUF		
Etape 7	((africa OR asia OR caribbean region)/de OR (africa OR asia)/ti) NOT ((emigrants and immigrants OR emigration and immigration OR transients and migrants OR refugees)/de OR (migrant* OR refugee* OR import*)/ti)	
ET		
Etape 2		
OU		
Etape 3		
OU		
Etape 8	random*/ti,ab OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR (Randomized Controlled Trial OR Controlled Clinical Trial OR Multicenter Study)/pt	
OU		
Etape 9	(sensitivity and specificity OR predictive value of tests OR false negative reactions OR false positive reactions OR diagnostic errors OR observer variation OR reproducibility of results OR quality control OR reference standards)/de OR (diagnosis performance OR sensitivity OR sensitive OR specificity OR specific OR sensibility OR predictive value OR false negative OR false positive OR prognosis OR prognostic value OR reliability OR reliable OR reproducibility)/ti	
OU		
Etape 10	(clinical trial* OR comparative stud* OR versus)/ti OR Clinical Trial/pt OR Comparative Study/pt	
OU		
Etape 11	(cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies)/de	

Sites consultés

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - ANSES
- Association française des enseignants de parasitologie et de mycologie - ANOFEL
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMéF

- Comité pour la santé des exilés - COMEDE
- Direction des affaires sanitaires et sociales - DASS
- Haut conseil de la santé publique - HCSP
- Haute autorité de Santé - HAS
- Institut de recherche pour le développement - IRD
- Institut Pasteur
- Ministère en charge de la santé
- Santé publique France
- Société de pathologie exotique
- Société de pathologie infectieuse de langue française - SPILF
- Société française de biologie clinique - SFBC
- Société française de médecine générale - SFMG
- Société française de parasitologie - SFP

- Agence de la santé publique du Canada
- *Agency for Healthcare Research and Quality* - AHRQ
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research* - AHFMR
- *American Society of Parasitologists* - ASP
- *American Society of Tropical Medicine and Hygiene* - ASTMH
- *Asia-Pacific Society of Clinical Microbiology and Infection* - APSCMI
- *Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada* - AMMI
- *Australasian College of Tropical Medicine* - ACTM
- *Australasian Society for Infectious Diseases* - ASID
- *Australian Society for Parasitology* - ASP
- *British Infection Association* - BIA
- *British Society for Parasitology* - BSP
- *Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* - CACMID
- *Canadian Foundation for Infectious Diseases*
- *Centers for Disease Control and Prevention* - CDC
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé* - KCE
- *Centre for Reviews and Dissemination databases*
- *Clinical and Laboratory Standards Institute* - CLSI
- *Clinical Evidence*
- *Clinical Practice Guidelines Portal* - CPGP
- *CMA Infobase*
- *Cochrane Library*
- *European Centre for Disease Prevention and Control* - ECDC
- *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* - ESCMID
- *Guidelines and Audit Implementation Network* - GAIN
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee* - GPAC
- *Guidelines International Network* - GIN
- *Infectious Diseases Society of America* - IDSA
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
- *Institute for Clinical Evaluative Sciences* - ICES
- *Institute for Clinical Systems Improvement* - ICSI
- *Institute of Tropical Medicine* - ITG
- *International Federation for Tropical Medicine* - IFTM
- *International Society for Infectious Diseases* - ISID
- Laboratoire de santé publique du Québec - LSPQ
- *National electronic Library of Infection* - NeLI
- *National Guideline Clearinghouse* - NGC
- *National Health Services* - NHS
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* - NICE
- *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* - NIAID
- *Neglected tropical disease support center*

- *New Zealand Guidelines Group - NZGG*
- *NHS Evidence*
- *Public Health England*
- *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene - RSTMH*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN*
- *Singapore Ministry of Health*
- *Société québécoise de biologie clinique - SQBC*
- *Tripdatabase*
- *World Health Organization - WHO*

Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en janvier 2018 sur les sites Internet énumérés ci-dessus. Une mise à jour a été effectuée sur *Medline* jusqu'en janvier 2018.

Les sommaires des revues suivantes ont été examinés tout au long du projet :

- Revue francophone des laboratoires ;
- Pathologie biologie ;
- Option/Bio ;
- Annales de pathologie ;
- Immunoanalyse & biologie spécialisée ;
- Médecine et maladies infectieuses.

Annexe 2. Listes des tableaux et des figures

Tableau 1. Tableau récapitulatif des principaux examens employés pour le diagnostic des trois filarioses majeures.....	23
Tableau 2. Nomenclature actuelle pour le diagnostic biologique des filarioses.....	24
Tableau 3. Proposition de nomenclature pour le diagnostic des filarioses.	25
Tableau 4. Présentation des documents sélectionnés.....	28
Tableau 5. Organismes professionnels contactés par questionnaire.	30
Tableau 6. Proportion des patients microfilaires et positifs pour la détection d'anticorps dans les études de Gobbi <i>et al.</i> (51) et Saito <i>et al.</i> (49).	38
Tableau 7. Stratégie de recherche dans la base de données <i>Medline</i>	53
Figure 1. Pays où la filariose lymphatique est endémique et situation de l'administration massive de médicaments (AMM) en 2015, OMS (15).....	11
Figure 2. Prévalence estimée du ver de l'œil en Afrique.....	12
Figure 3. Distribution et statuts de la chimiothérapie préventive pour l'onchocercose, OMS, 2015.	13
Figure 4. Résultats de la recherche documentaire et de la sélection de la littérature.	27

Annexe 3. Analyse de la qualité méthodologique des recommandations de bonne pratique par la grille AGREE II-GRS

	Qualité méthodologique de la recommandation
<i>Recommandations for the comprehensive Post-Arrival Health Assessment for people from Refugee-like backgrounds, 2016 (44)</i>	<p>Méthode d'élaboration Groupe d'experts pluridisciplinaire (médecins généralistes, médecins de santé publique, un pédiatre et une infirmière spécialisée dans l'accueil des réfugiés). Les pathologies décrites et sélectionnées basées sur les données australiennes et internationales. Chaque chapitre revu par un expert externe. Recommandations basées sur la littérature de haut niveau de preuve si disponible et/ou consensus d'experts (85 %). Recommandations non gradées. Liens d'intérêts indiqués.</p> <p>Clarté de présentation Les recommandations sont présentées sous formes de tableau.</p> <p>Qualité de l'argumentaire scientifique Moyenne, narrative.</p> <p>Pertinence et applicabilité Indications et population cible bien définies.</p>
	Recommandation de bonne qualité méthodologique
Soins et accompagnement des migrants/étrangers en situation précaire. Comité pour la santé des exiles (COMEDE), 2015 (45)	<p>Méthode d'élaboration Contribution d'une équipe pluridisciplinaire (médecins, infirmières, psychologues, assistantes sociales...) et de partenaires institutionnels et associatifs. Relecture par un groupe d'experts externes. Absence de description de la méthode d'élaboration des préconisations. Recommandations non gradées.</p> <p>Clarté de présentation Présentation synthétique et claire.</p> <p>Qualité de l'argumentaire scientifique Absence d'argumentation scientifique, pas de bibliographie disponible.</p> <p>Pertinence et applicabilité Populations cibles bien définies</p>
	Recommandation de faible qualité méthodologique
<i>Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics : UK recommendations for investigation and initial management, British Infection Society, 2009 (46)</i>	<p>Méthode d'élaboration Pas de description de la méthode d'élaboration des recommandations. Liens d'intérêts non précisés. Recommandations non gradées.</p> <p>Clarté de présentation Présentation de chaque pathologie dans un chapitre. Tableau général avec toutes les pathologies et les principales recommandations.</p> <p>Qualité de l'argumentaire scientifique Moyenne narrative. Argumentaire peu développé.</p> <p>Pertinence et applicabilité Indications et populations cibles définies. Algorithme de prise en charge selon la zone géographique de provenance.</p>
	Recommandation de faible qualité méthodologique

Annexe 4. Évaluation de la qualité méthodologique des séries de cas sélectionnées

The changing aetiology of eosinophilia in migrants and returning travellers in the Hospital for Tropical Diseases, London 2002-2015 : an observational study, Barrett et al. 2017 (48).

Critères	Score	Commentaires
1 - l'objectif de l'étude est clairement fixé	Oui	Série de cas prospective avec patients recrutés de manière consécutive. Bonne qualité méthodologique
2 - l'étude est prospective	Oui	
3 - les cas ont été collectés dans plusieurs centres	Non	
4 - les patients ont été recrutés de manière consécutive	Oui	
5 - les caractéristiques des patients inclus sont décrites	Oui	
6 - les critères d'éligibilité étaient fixés (critère d'inclusion, d'exclusion)	Oui	
7 - les patients ont été inclus dans l'étude tous au même stade de la pathologie	Non	
8 - l'intervention était clairement décrite	Oui	
9 - les co-interventions étaient clairement décrites	/	
10 - la définition des critères de jugement était faite <i>a priori</i>	/	
11 - l'évaluation des résultats s'est faite en aveugle	Non	
12 - la mesure des résultats a été effectuée à l'aide d'outils appropriés objectifs/subjectifs	Oui	
13 - la mesure des résultats s'est faite avant et après l'intervention (delta)	/	
14 - les tests statistiques utilisés pour évaluer les résultats étaient appropriés	/	
15 - le suivi était suffisamment long pour observer un évènement	/	
16 - le nombre de perdus de vue est reporté	Non	
17 - les résultats sont estimés avec leur intervalle de confiance	Non	
18 - les effets secondaires étaient reportés	/	
19 - la conclusion est-elle en adéquation avec les résultats	/	
20 - les conflits d'intérêts/financement sont précisés	Non	

Is imported onchocerciasis a truly rare entity ? Case report and review of the literature, Antinori et al., 2017 (47).

Critères	Score	Commentaires
1 - l'objectif de l'étude est clairement fixé	Oui	Revue de séries de cas rétrospectives recherchées dans la littérature. Faible qualité méthodologique
2 - l'étude est prospective	Non	
3 - les cas ont été collectés dans plusieurs centres	Oui	
4 - les patients ont été recrutés de manière consécutive	Non	
5 - les caractéristiques des patients inclus sont décrites	Oui	
6 - les critères d'éligibilité étaient fixés (critère d'inclusion, d'exclusion)	Non	
7 - les patients ont été inclus dans l'étude tous au même stade de la pathologie	Non	
8 - l'intervention était clairement décrite	Oui	
9 - les co-interventions étaient clairement décrites	/	
10 - la définition des critères de jugement était faite a priori	/	
11 - l'évaluation des résultats s'est faite en aveugle	Non	
12 - la mesure des résultats a été effectuée à l'aide d'outils appropriés objectifs/subjectifs	Oui	
13 - la mesure des résultats s'est faite avant et après l'intervention (delta)	/	
14 - les tests statistiques utilisés pour évaluer les résultats étaient appropriés	/	
15 - le suivi était suffisamment long pour observer un évènement	/	
16 - le nombre de perdus de vue est reporté	Non	
17 - les résultats sont estimés avec leur intervalle de confiance	Non	
18 - les effets secondaires étaient reportés	/	
19 - la conclusion est-elle en adéquation avec les résultats	/	
20 - les conflits d'intérêts/financement sont précisés	Oui	

Imported filariasis in Europe : A series of 31 cases from Metropolitan France, Develoux et al., 2017 (14).

Critères	Score	Commentaires
1 - l'objectif de l'étude est clairement fixé	Oui	Série de cas rétrospective publiée dans une lettre à l'éditeur. Faible qualité méthodologique
2 - l'étude est prospective	Non	
3 - les cas ont été collectés dans plusieurs centres	Non	
4 - les patients ont été recrutés de manière consécutive	Non	
5 - les caractéristiques des patients inclus sont décrites	Oui	
6 - les critères d'éligibilité étaient fixés (critère d'inclusion, d'exclusion)	Oui	
7 - les patients ont été inclus dans l'étude tous au même stade de la pathologie	Non	
8 - l'intervention était clairement décrite	Oui	
9 - les co-interventions étaient clairement décrites	/	
10 - la définition des critères de jugement était faite a priori	/	
11 - l'évaluation des résultats s'est faite en aveugle	Non	
12 - la mesure des résultats a été effectuée à l'aide d'outils appropriés objectifs/subjectifs	Oui	
13 - la mesure des résultats s'est faite avant et après l'intervention (delta)	/	
14 - les tests statistiques utilisés pour évaluer les résultats étaient appropriés	/	
15 - le suivi était suffisamment long pour observer un évènement	/	
16 - le nombre de perdus de vue est reporté	Non	
17 - les résultats sont estimés avec leur intervalle de confiance	Non	
18 - les effets secondaires étaient reportés	/	
19 - la conclusion est-elle en adéquation avec les résultats	/	
20 - les conflits d'intérêts/financement sont précisés	Oui	

Clinical features of imported loiasis : a case series from the hospital for tropical diseases, London, Saito et al., 2015 (49).

Critères	Score	Commentaires
1 - l'objectif de l'étude est clairement fixé	Oui	Série de cas rétrospective avec comparaisons statistiques des résultats selon le type de population. Moyenne qualité méthodologique.
2 - l'étude est prospective	Non	
3 - les cas ont été collectés dans plusieurs centres	Non	
4 - les patients ont été recrutés de manière consécutive	Non	
5 - les caractéristiques des patients inclus sont décrites	Oui	
6 - les critères d'éligibilité étaient fixés (critère d'inclusion, d'exclusion)	Oui	
7 - les patients ont été inclus dans l'étude tous au même stade de la pathologie	Non	
8 - l'intervention était clairement décrite	Oui	
9 - les co-interventions étaient clairement décrites	/	
10 - la définition des critères de jugement était faite a priori	/	
11 - l'évaluation des résultats s'est faite en aveugle	Non	
12 - la mesure des résultats a été effectuée à l'aide d'outils appropriés objectifs/subjectifs	Oui	
13 - la mesure des résultats s'est faite avant et après l'intervention (delta)	/	
14 - les tests statistiques utilisés pour évaluer les résultats étaient appropriés	Oui	
15 - le suivi était suffisamment long pour observer un évènement	/	
16 - le nombre de perdus de vue est reporté	Non	
17 - les résultats sont estimés avec leur intervalle de confiance	Oui	
18 - les effets secondaires étaient reportés	/	
19 - la conclusion est-elle en adéquation avec les résultats	/	
20 - les conflits d'intérêts/financement sont précisés	Oui	

Non-endemic cases of lymphatic filariasis, Jones et al., 2014 (52).

Critères	Score	Commentaires
1 - l'objectif de l'étude est clairement fixé	Oui	<p>Revue de séries de cas rétrospectives recherchées dans la littérature.</p> <p>Absence de stratégie diagnostique. Étude purement descriptive.</p> <p>Faible qualité méthodologique</p>
2 - l'étude est prospective	Non	
3 - les cas ont été collectés dans plusieurs centres	Oui	
4 - les patients ont été recrutés de manière consécutive	Non	
5 - les caractéristiques des patients inclus sont décrites	Oui	
6 - les critères d'éligibilité étaient fixés (critère d'inclusion, d'exclusion)	Non	
7 - les patients ont été inclus dans l'étude tous au même stade de la pathologie	Non	
8 - l'intervention était clairement décrite	Non	
9 - les co-interventions étaient clairement décrites	/	
10 - la définition des critères de jugement était faite a priori	/	
11 - l'évaluation des résultats s'est faite en aveugle	Non	
12 - la mesure des résultats a été effectuée à l'aide d'outils appropriés objectifs/subjectifs	Non	
13 - la mesure des résultats s'est faite avant et après l'intervention (delta)	/	
14 - les tests statistiques utilisés pour évaluer les résultats étaient appropriés	/	
15 - le suivi était suffisamment long pour observer un évènement	/	
16 - le nombre de perdus de vue est reporté	Non	
17 - les résultats sont estimés avec leur intervalle de confiance	Non	
18 - les effets secondaires étaient reportés	/	
19 - la conclusion est-elle en adéquation avec les résultats	/	
20 - les conflits d'intérêts/financement sont précisés	non	

Relevance of eosinophilia and hyper-IgE in immigrant children, Belhassen-Garcia et al., 2014 (50).

Critères	Score	Commentaires
1 - l'objectif de l'étude est clairement fixé	Oui	Série de cas prospective. Moyenne qualité méthodologique
2 - l'étude est prospective	Oui	
3 - les cas ont été collectés dans plusieurs centres	Non	
4 - les patients ont été recrutés de manière consécutive	?	
5 - les caractéristiques des patients inclus sont décrites	Oui	
6 - les critères d'éligibilité étaient fixés (critère d'inclusion, d'exclusion)	Oui	
7 - les patients ont été inclus dans l'étude tous au même stade de la pathologie	Non	
8 - l'intervention était clairement décrite	Oui	
9 - les co-interventions étaient clairement décrites	/	
10 - la définition des critères de jugement était faite a priori	/	
11 - l'évaluation des résultats s'est faite en aveugle	Non	
12 - la mesure des résultats a été effectuée à l'aide d'outils appropriés objectifs/subjectifs	Oui	
13 - la mesure des résultats s'est faite avant et après l'intervention (delta)	/	
14 - les tests statistiques utilisés pour évaluer les résultats étaient appropriés	Oui	
15 - le suivi était suffisamment long pour observer un évènement	/	
16 - le nombre de perdus de vue est reporté	Non	
17 - les résultats sont estimés avec leur intervalle de confiance	Oui	
18 - les effets secondaires étaient reportés	/	
19 - la conclusion est-elle en adéquation avec les résultats	/	
20 - les conflits d'intérêts/financement sont précisés	Oui	

Imported loiasis in Italy : an analysis of 100 cases, Gobbi et al., 2014 (51).

Critères	Score	Commentaires
1 - l'objectif de l'étude est clairement fixé	Oui	Série de cas rétrospective sans description des caractéristiques des patients. Faible qualité méthodologique
2 - l'étude est prospective	Non	
3 - les cas ont été collectés dans plusieurs centres	Non	
4 - les patients ont été recrutés de manière consécutive	Non	
5 - les caractéristiques des patients inclus sont décrites	Non	
6 - les critères d'éligibilité étaient fixés (critère d'inclusion, d'exclusion)	Oui	
7 - les patients ont été inclus dans l'étude tous au même stade de la pathologie	Non	
8 - l'intervention était clairement décrite	Oui	
9 - les co-interventions étaient clairement décrites	/	
10 - la définition des critères de jugement était faite a priori	/	
11 - l'évaluation des résultats s'est faite en aveugle	Non	
12 - la mesure des résultats a été effectuée à l'aide d'outils appropriés objectifs/subjectifs	Oui	
13 - la mesure des résultats s'est faite avant et après l'intervention (delta)	/	
14 - les tests statistiques utilisés pour évaluer les résultats étaient appropriés	Oui	
15 - le suivi était suffisamment long pour observer un évènement	/	
16 - le nombre de perdus de vue est reporté	Non	
17 - les résultats sont estimés avec leur intervalle de confiance	Non	
18 - les effets secondaires étaient reportés	/	
19 - la conclusion est-elle en adéquation avec les résultats	/	
20 - les conflits d'intérêts/financement sont précisés	Oui	

Imported loiasis in France : a retrospective analysis of 47 cases, Gantois et al., 2013 (19).

Critères	Score	Commentaires
1 - l'objectif de l'étude est clairement fixé	Oui	Série de cas rétrospective multicentrique avec description précise des caractéristiques des patients et des résultats. Moyenne qualité méthodologique
2 - l'étude est prospective	Non	
3 - les cas ont été collectés dans plusieurs centres	Oui	
4 - les patients ont été recrutés de manière consécutive	Non	
5 - les caractéristiques des patients inclus sont décrites	Oui	
6 - les critères d'éligibilité étaient fixés (critère d'inclusion, d'exclusion)	Oui	
7 - les patients ont été inclus dans l'étude tous au même stade de la pathologie	Non	
8 - l'intervention était clairement décrite	Oui	
9 - les co-interventions étaient clairement décrites	/	
10 - la définition des critères de jugement était faite a priori	/	
11 - l'évaluation des résultats s'est faite en aveugle	Non	
12 - la mesure des résultats a été effectuée à l'aide d'outils appropriés objectifs/subjectifs	Oui	
13 - la mesure des résultats s'est faite avant et après l'intervention (delta)	/	
14 - les tests statistiques utilisés pour évaluer les résultats étaient appropriés	Oui	
15 - le suivi était suffisamment long pour observer un évènement	/	
16 - le nombre de perdus de vue est reporté	Non	
17 - les résultats sont estimés avec leur intervalle de confiance	Non	
18 - les effets secondaires étaient reportés	/	
19 - la conclusion est-elle en adéquation avec les résultats	/	
20 - les conflits d'intérêts/financement sont précisés	Oui	

Screening african HIV positive patients for imported parasitic infections, Lillie et al., 2008 (53).

Critères	Score	Commentaires
1 - l'objectif de l'étude est clairement fixé	Oui	Série de cas rétrospective. Faible qualité méthodologique
2 - l'étude est prospective	Non	
3 - les cas ont été collectés dans plusieurs centres	Non	
4 - les patients ont été recrutés de manière consécutive	Non	
5 - les caractéristiques des patients inclus sont décrites	Oui	
6 - les critères d'éligibilité étaient fixés (critère d'inclusion, d'exclusion)	Oui	
7 - les patients ont été inclus dans l'étude tous au même stade de la pathologie	Non	
8 - l'intervention était clairement décrite	Oui	
9 - les co-interventions étaient clairement décrites	/	
10 - la définition des critères de jugement était faite a priori	/	
11 - l'évaluation des résultats s'est faite en aveugle	Non	
12 - la mesure des résultats a été effectuée à l'aide d'outils appropriés objectifs/subjectifs	Oui	
13 - la mesure des résultats s'est faite avant et après l'intervention (delta)	/	
14 - les tests statistiques utilisés pour évaluer les résultats étaient appropriés	Oui	
15 - le suivi était suffisamment long pour observer un évènement	/	
16 - le nombre de perdus de vue est reporté	Non	
17 - les résultats sont estimés avec leur intervalle de confiance	Non	
18 - les effets secondaires étaient reportés	/	
19 - la conclusion est-elle en adéquation avec les résultats	/	
20 - les conflits d'intérêts/financement sont précisés	Non	

Annexe 5. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponses des parties prenantes

Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière



Nom de l'organisme auteur de la réponse :
Société française de parasitologie

A – Questions générales concernant les filarioses

Quelles sont les types de filarioses que l'on retrouve le plus fréquemment en France ?

Réponse argumentée :

1. Loase & Mansonelloses
2. Filarioses lymphatiques
3. Onchocercose

A1

Les Loases sont de loin les plus fréquentes, d'une part parce qu'elles correspondent le mieux aux zones géographiques d'origine de la majorité de la population migrante vers la France, ainsi que de la population des rares touristes infectés. D'autre part parce que la lutte contre la Loase est moins avancée dans les pays d'endémie que celles contre les autres filarioses.

Avez-vous des données concernant le nombre de cas de chacune de ces filarioses en France ?

Réponse argumentée :

Rien de précis

A titre d'exemple : 31 cas rapportés entre 2002 et 2011 sur CHU-Saint Antoine- Paris. Develoux M et al. Imported filariasis in Europe: A series of 31 cases from Metropolitan France. Eur J Intern Med. 2017 Jan;37:e37-e39.

A2

Dans quelles situations est-on amené à suspecter une filariose ?

- dans la population des migrants :

- dans celles des touristes ou expatriés revenant des zones endémiques :

Réponse argumentée :

Migrants : ATCD connus de filariose, dans un contexte d'éosinophilie en augmentation. Prurit tenace, manifestations oculaires pour la loase, lymphangite pour les FL, onchocercomes.

Touristes/expatriés : exploration d'une hyperéosinophilie avec des examens parasitologiques des selles et des urines négatifs. Œdème migrant. Rarement fièvre.

A3

Existe-t-il encore des territoires ou départements d'outre-mer touchés par les filarioses, de manière résiduelle, notamment la filariose lymphatique ?

Réponse argumentée :

Oui, Mayotte, Nouvelle Calédonie, certaines îles polynésiennes sous le vent.

(Weekly epidemiological record #40, 2017, 589-608).

A4

B – Concernant le diagnostic des filarioses

Quels sont les signes évocateurs cliniques et paracliniques des différentes filarioses amenant à prescrire des examens diagnostiques de biologie ?

Réponse argumentée :

B1 *Loase : manifestations allergiques, hyperéosinophilie avec EPS et EPU négatifs, Œdème de Calabar, manifestations oculaires (passage transitoire des adultes sous la conjonctive).*

FL : Fièvre, lymphangite, hyperéosinophilie avec EPS et EPU négatifs.

Onchocercose : rare, prurit, onchocercomes (atteinte cutanée).

La détection directe est-elle un examen pertinent dans la recherche des microfilaires ?

Si oui, dans quel prélèvement et avec quelles techniques ?

Détailler selon le type de filariose (filariose lymphatique, loase, onchocercose, mansonellose)

Réponse argumentée (merci de répondre à toutes les sous-questions) :

B2 *Dans tous les cas de filarioses, la détection directe à l'état frais ou après coloration des microfilaires est une étape primordiale du diagnostic. Cet examen doit être pratiqué en première intention par un laboratoire spécialisé.*

La périodicité diurne ou nocturne, très classique, est rapidement perdue pour les personnes vivant en France et n'est donc pas un obstacle à la réalisation pratique de l'examen. Cependant, dans tous les cas, il faut associer un prélèvement diurne et un nocturne pour les co-infections éventuelles.

Sang (pas d'héparine mais EDTA) – urines – Liquides chyleux : filarioses lymphatiques, loase, mansonellose.

Biopsie cutanée exsangue pour l'onchocercose.

Quelles sont les techniques de concentration utilisées pour la détection des microfilaires ?¹

Réponse argumentée :

B3 *La technique la plus répandue est la leuco-concentration.*

Cependant, la méthode de Knott et la filtration sur membrane (méthode de Chularerk et Desowitz, 1970) peuvent être plus efficaces.

La filtration sur membrane rend difficile le diagnostic d'espèce mais facilite la numération des microfilaires.

¹ A noter que la demande propose uniquement la technique de leucoconcentration, alors que la littérature cite également la technique de Knott et la technique de filtration membranaire par nucléopore.



La recherche d'anticorps sériques est-elle pertinente pour poser le diagnostic de filariose ?

Si oui :

- les anticorps recherchés sont-ils panfilariens ou spécifiques de chaque type de filarioses ?

- par quelles techniques ? (préciser s'il s'agit de techniques « maison » ou commercialisées)

- une détection positive d'anticorps doit-elle être confirmée en utilisant une autre technique ?

B4 *Détailler selon le type de filariose (filariose lymphatique, loase, onchocercose, mansonellose)*

Réponse argumentée (merci de répondre à toutes les sous-questions) :

La recherche d'Ac sériques est basée sur des antigènes hétérologues donc non spécifique d'espèce.

La recherche d'anticorps est peu pertinente pour poser le diagnostic en cas de signes cliniques avérés chez un migrant possiblement infecté par d'autres nématodes (possibilité de réactions croisées). Elle peut avoir un intérêt dans l'exploration d'un syndrome hyperéosinophilique chez des personnes exposées asymptomatiques. La principale valeur est la VPN d'un résultat négatif.

Dans ce contexte, une technique de confirmation sérologique n'a pas d'intérêt.

Un dosage des anticorps est-il pertinent pour le suivi des filarioses ?

Réponse argumentée :

B5 *Non, pour les raisons exposées plus haut (VPN), le suivi sérologique n'est pas pertinent.*

De plus les Ac peuvent persister des années après la cure de l'infection notamment dans les onchocercoses.

La détection d'antigènes est-elle pertinente (dans le diagnostic individuel) des filarioses, notamment pour la filariose lymphatique ?

Si oui :

- quelles sont les techniques utilisées ?

- utilise-t-on les tests de détection d'antigènes employés pour le diagnostic rapide en zone endémique ?

B6 *Réponse argumentée (merci de répondre à toutes les sous-questions) :*

La détection d'antigènes n'est pas performante malgré l'utilisation en zone d'endémie depuis des décennies du F card test. Faux positifs et faux négatifs sont fréquents. Les antigènes augmentent sous traitement.

Les nouveaux tests immunochromatographiques n'ont pas donné assez de résultats concordants pour être considérés comme validés. Ils sont destinés à des enquêtes épidémiologiques de terrain et pas à un diagnostic individuel.



Concernant la stratégie diagnostique :

- tous les examens décrits ci-dessus (recherche directe, recherche d'Ac et/ou d'Ag) sont-ils réalisés ensemble d'emblée ?

Si non dans quel ordre ?

- la stratégie diagnostique diffère-t-elle selon le type de population cible (infection récente chez une personne provenant d'un séjour en zone endémique, infection ancienne chez un individu ayant vécu plusieurs années dans une zone endémique...) ?

- dans certaines situations, y a-t-il des examens qui ne présentent pas d'intérêt ?

Distinguer cette stratégie selon le type de filarioses, si nécessaire.

Réponse argumentée (merci de répondre à toutes les sous-questions) :

La stratégie repose d'abord sur la recherche de microfilaries par état frais, frottis sanguin coloré et méthode de concentration.

B7

La répétition de ces examens dans le temps augmente leur rendement. La périodicité est à adapter à l'ancienneté de la présence hors de zones d'endémie.

La numération des microfilaries est un test délicat qui doit être pris en compte en plus de la détection et l'identification d'espèce. Cette numération est indispensable à la prise en charge thérapeutique.

Dans une population de migrants en provenance de zones d'endémie, il est possible que la microfilarémie soit faible ou indétectable en cas d'infection ancienne.

Dans la population de voyageurs récents, la microfilarémie peut être retardée par rapport à la prise en charge du patient, ce qui ne remet pas en cause sa pertinence, mais qui oblige à attendre pour confirmer le diagnostic. Les tests de déclenchement classique ou par patch sont à éviter en raison des risques locaux ou généraux.

La recherche d'anticorps peut avoir un intérêt dans l'exploration d'un syndrome hyperéosinophilique chez des personnes exposées asymptomatiques.

La recherche d'antigènes est peu performante.

Les techniques de biologie moléculaire (thermique et LAMP) doivent avoir une place plus importante dans un avenir proche.

Quels sont les moyens de diagnostic biologique permettant de distinguer une pathologie active d'une infection ancienne ?

Est-ce une information importante ?

B8

Réponse argumentée :

La longévité des filaires adultes (> 10 ans) et celles des microfilaries (>1 an) limite la possibilité de distinguer une infection active d'une infection ancienne.

Cette information n'a pas d'intérêt clinique ou thérapeutique particulier, puisque le diagnostic se pose devant des patients symptomatiques qui vont être traités.

Quels sont les examens de biologie à réaliser afin de suivre l'évolution de l'infection ?

B9

Quels sont les examens de biologie à réaliser afin de suivre l'efficacité d'un traitement ?

Réponse argumentée :

La réponse est la même pour les deux questions : numération des microfilaries.



C – Questions portant sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS

C1 Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?

Réponse : non

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

C2 Veuillez préciser le cas échéant les éléments à clarifier.

Réponse :

RAS

Remplacer *D. mendinensis* par *D. medinensis*.

Souhaitez-vous émettre des commentaires complémentaires sur les examens de biologie médicale relatifs aux filarioses ?

Réponse :

C3 Il est regrettable que la question des techniques de biologie moléculaire, y compris le LAMP, soit hors cadre. Cela d'autant que les techniques indirectes ne sont pas satisfaisantes, et que les techniques directes requièrent une expertise du microscopiste qui n'est pas disponible en dehors des CHU.

Il sera important que ces techniques directes soient valorisées à hauteur du temps d'expert biologiste nécessaire à leur réalisation.

La biopsie cutanée exsanguie est un acte médical qui doit être valorisé comme tel.

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

Conseil national professionnel d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie



Nom de l'organisme auteur de la réponse :

Dr Philippe PAROLA
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection
19-21 Boulevard Jean Moulin 13005 Marseille

A – Questions générales concernant les filarioses

Quelles sont les types de filarioses que l'on retrouve le plus fréquemment en France ?

Réponse argumentée :

*L'argumentaire n'a pas pris en compte les filarioses zoonotiques qui existent dans la zone méditerranéenne, les dirofilarioses, transmises par piqure de moustiques et causées par *Dirofilaria imitis* et *D. repens*.*

A1

Ref :

Benzaquen M, Marmottant E, Parola P, Berbis P. [Update on cutaneous dirofilariasis]. Ann Dermatol Venereol. 2017 Oct;144(10):607-611.

Simón F, Siles-Lucas M, Morchón R, González-Miguel J, Mellado I, Carretón E, Montoya-Alonso JA. Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic. Clin Microbiol Rev. 2012 Jul;25(3):507-44.

Avez-vous des données concernant le nombre de cas de chacune de ces filarioses en France ?

A2

Réponse argumentée :

Dans quelles situations est-on amené à suspecter une filariose ?

- dans la population des migrants :

- dans celles des touristes ou expatriés revenant des zones endémiques :

A3

Réponse argumentée :

Ce type de recherche relève de la médecine hospitalière spécialisée en médecine tropicale et médecine des voyages, des consultations de parasitologie clinique, des services de médecine interne ou de dermatologie.

Existe-t-il encore des territoires ou départements d'outre-mer touchés par les filarioses, de manière résiduelle, notamment la filariose lymphatique ?

A4

Réponse argumentée :



B – Concernant le diagnostic des filarioses

B1 Quels sont les signes évocateurs cliniques et paracliniques des différentes filarioses amenant à prescrire des examens diagnostiques de biologie ?

Réponse argumentée :

Les nodules cutanés et atteintes pulmonaires des dirofilarioses complètent ce qui est déjà décrit dans l'argumentaire transmis.

B2 La détection directe est-elle un examen pertinent dans la recherche des microfilaires ?

Si oui, dans quel prélèvement et avec quelles techniques ?

Détailler selon le type de filariose (filariose lymphatique, loase, onchocercose, mansonellose)

Réponse argumentée (merci de répondre à toutes les sous-questions) :

B3 Quelles sont les techniques de concentration utilisées pour la détection des microfilaires ?¹

Réponse argumentée :

B4 La recherche d'anticorps sériques est-elle pertinente pour poser le diagnostic de filariose ?

Si oui :

- les anticorps recherchés sont-ils panfilariens ou spécifiques de chaque type de filarioses ?

- par quelles techniques ? (préciser s'il s'agit de techniques « maison » ou commercialisées)

- une détection positive d'anticorps doit-elle être confirmée en utilisant une autre technique ?

Détailler selon le type de filariose (filariose lymphatique, loase, onchocercose, mansonellose)

Réponse argumentée (merci de répondre à toutes les sous-questions) :

B5 Un dosage des anticorps est-il pertinent pour le suivi des filarioses ?

Réponse argumentée :

¹ A noter que la demande propose uniquement la technique de leucoconcentration, alors que la littérature cite également la technique de Knott et la technique de filtration membranaire par nucléopore.



La détection d'antigènes est-elle pertinente (dans le diagnostic individuel) des filarioses, notamment pour la filariose lymphatique ?

Si oui :

B6

- quelles sont les techniques utilisées ?
- utilise-t-on les tests de détection d'antigènes employés pour le diagnostic rapide en zone endémique ?

Réponse argumentée (merci de répondre à toutes les sous-questions) :

Concernant la stratégie diagnostique :

- tous les examens décrits ci-dessus (recherche directe, recherche d'Ac et/ou d'Ag) sont-ils réalisés ensemble d'emblée ?

Si non dans quel ordre ?

B7

- la stratégie diagnostique diffère-t-elle selon le type de population cible (infection récente chez une personne provenant d'un séjour en zone endémique, infection ancienne chez un individu ayant vécu plusieurs années dans une zone endémique...) ?

- dans certaines situations, y a-t-il des examens qui ne présentent pas d'intérêt ?

Distinguer cette stratégie selon le type de filarioses, si nécessaire.

Réponse argumentée (merci de répondre à toutes les sous-questions) :

Quels sont les moyens de diagnostic biologique permettant de distinguer une pathologie active d'une infection ancienne ?

B8

Est-ce une information importante ?

Réponse argumentée :

Quels sont les examens de biologie à réaliser afin de suivre l'évolution de l'infection ?

B9

Quels sont les examens de biologie à réaliser afin de suivre l'efficacité d'un traitement ?

Réponse argumentée :



C – Questions portant sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS

Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?

Réponse :

*L'argumentaire n'a pas pris en compte les filarioses zoonotiques qui existent notamment dans la zone méditerranéenne, les dirofilarioses, transmises par pique de moustiques et causées par *Dirofilaria immitis* et *D. repens*.*

C1 Ref parmi de nombreuses revues depuis 5 ans

Benzaquen M, Marmottant E, Parola P, Berbis P. [Update on cutaneous dirofilariasis]. Ann Dermatol Venereol. 2017 Oct;144(10):607-611.

Simón F, Siles-Lucas M, Morchón R, González-Miguel J, Mellado I, Carretón E, Montoya-Alonso JA. Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic. Clin Microbiol Rev. 2012 Jul;25(3):507-44.

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

C2 Veuillez préciser le cas échéant les éléments à clarifier.

Réponse :

Les méthodes de détections moléculaires sont décrites comme étant de la recherche clinique alors qu'elles auraient méritées un développement.

Souhaitez-vous émettre des commentaires complémentaires sur les examens de biologie médicale relatifs aux filarioses ?

Réponse :

En pratique du point de vue du clinicien et dans la pratique, que l'on s'adresse à une population migrante ou à des voyageurs au retour, les méthodes actuelles les plus pertinentes sont les méthodes de détection moléculaires dans le sang pour évaluer une microfilarémie ou détecter dans les tissus. Les détections antigéniques sont peu disponibles et pour être clair peu connues des cliniciens, alors que la biologie moléculaire peut être effectuée par n importe quel laboratoire de référence disposant du plateau technique.

C3

L'apport des autres méthodes biologiques dans le diagnostic reste modeste. En pratique, des traitements présomptifs sont souvent administrés sur des arguments indirects.

*Benzaquen M, Brajon D, Delord M, Yin N, Bittar F, Toga I, Berbis P, Parola P. Cutaneous and pulmonary dirofilariasis due to *Dirofilaria repens*. Br J Dermatol. 2015 Sep;173(3):788-91. doi: 10.1111/bjd.13859. Epub 2015 Jun 18. PubMed PMID:25918821.*

*Foissac M, Million M, Mary C, Dales JP, Souraud JB, Piarroux R, Parola P. Subcutaneous infection with *Dirofilaria immitis* nematode in human, France. Emerg Infect Dis. 2013 Jan;19(1):171-2. doi: 10.3201/eid1901.120281. PubMed PMID:23260094; PubMed Central PMCID: PMC3557977.*

Service de santé des armées



Nom de l'organisme auteur de la réponse :

HIA Laveran

A – Questions générales concernant les filarioses

Quelles sont les types de filarioses que l'on retrouve le plus fréquemment en France ?

A1

Filariose cosmopolite : dirofilariose (impasse parasitaire)

Subcutaneous infection with *Dirofilaria immitis* nematode in human, France. Foissac M, Million M, Mary C, Dales JP, Souraud JB, Piarroux R, Parola P. *Emerg Infect Dis*. 2013 Jan;19(1):171-2.

Filarioses importées : loase, onchocercose, filariose lymphatique

Gantois N, Rapp C, Gautret P, Ficko C, Savini H, Larreche S, et al. Imported loasis in France: a retrospective analysis of 47 cases. *Travel Med Infect Dis* 2013;11(6):366-73.

Imported filariasis in Europe: A series of 31 cases from Metropolitan France. Develoux M¹, Hennequin C², Le Loup G³, Paris L⁴, Magne D¹, Belkadi G¹, Pialoux G³. *Eur J Intern Med*. 2017 Jan;37:e37-e39. doi: 10.1016/j.ejim.2016.09.021. Epub 2016 Oct 10.

Avez-vous des données concernant le nombre de cas de chacune de ces filarioses en France ?

A2

Onchocercose : pas de cas décrit

Loase : quelques dizaines de cas importés

Filariose lymphatique : quelques dizaines de cas importés et en Nouvelle Calédonie.

Gantois N, Rapp C, Gautret P, Ficko C, Savini H, Larreche S, et al. Imported loasis in France: a retrospective analysis of 47 cases. *Travel Med Infect Dis* 2013;11(6):366-73.

Imported filariasis in Europe: A series of 31 cases from Metropolitan France. Develoux M¹, Hennequin C², Le Loup G³, Paris L⁴, Magne D¹, Belkadi G¹, Pialoux G³. *Eur J Intern Med*. 2017 Jan;37:e37-e39. doi: 10.1016/j.ejim.2016.09.021. Epub 2016 Oct 10.

Dans quelles situations est-on amené à suspecter une filariose ?

A3

- dans la population des migrants :

- dans celles des touristes ou expatriés revenant des zones endémiques :

Population migrante : hyperéosinophilie, prurit, trouble cutanée, éléphantiasis, œdème de Calabar, lymphangite à répétition, uvéite semi-lunaire, passage de vers sous la conjonctive.

Touristes : prurit, hyperéosinophilie, passage de vers sous la conjonctive, œdème de Calabar.

Existe-t-il encore des territoires ou départements d'outre-mer touchés par les filarioses, de manière résiduelle, notamment la filariose lymphatique ?

A4

Mayotte, Nouvelle Calédonie, Tahiti (filariose lymphatique).

Filariasis serosurvey, New Caledonia, South Pacific, 2013. Daures M, Champagnat J, Pfannstiel A, Ringuenoire F, Grangeon JP, Musso D. *Parasit Vectors*. 2015 Feb 15;8:102.



B – Concernant le diagnostic des filarioses

B1 Quels sont les signes évocateurs cliniques et paracliniques des différentes filarioses amenant à prescrire des examens diagnostiques de biologie ?

Réponse argumentée :
Cf. réponse A3.

La détection directe est-elle un examen pertinent dans la recherche des microfilaires ?

Si oui, dans quel prélèvement et avec quelles techniques ?

Détailler selon le type de filariose (filariose lymphatique, loase, onchocercose, mansonellose)

B2 *Réponse argumentée (merci de répondre à toutes les sous-questions) :*
La détection directe par la recherche microscopique des microfilaires est l'examen de choix pour le diagnostic des filarioses : examen microscopique à l'état frais d'une leucoconcentration sanguine pour les filarioses sanguicoles et examen microscopique d'une biopsie exsangue de la crête iliaque pour l'onchocercose. L'examen à l'état frais est suivi d'une coloration du prélèvement pour identification de la microfilarie. Dans l'onchocercose, la difficulté est due essentiellement à la technique de prélèvement influençant la sensibilité de la recherche. Le frottis sanguin, la goutte épaisse doivent être réalisés mais sont moins sensibles car permettant d'analyser un moins grand volume de sang. Nous citerons les cas plus rares de visualisation de filaires adultes (conjonctivale pour la loase) et exceptionnels de découverte de microfilaires dans des liquides chyleux (filaires lymphatiques).

Quelles sont les techniques de concentration utilisées pour la détection des microfilaires ?¹

B3 *Réponse argumentée :*
La technique de leucoconcentration est une technique rapide et simple (et peu coûteuse). Son manque de sensibilité est lié à l'absence ou au trop faible nombre de microfilaires dans le sang périphérique et non à l'expérience de l'observateur. Cet examen est très spécifique, l'identification de la microfilarie sanguicole étant dans la majorité des cas facile, hormis pour les filaires non pathogènes. Le diagnostic peut alors être confié à un service de parasitologie. La leucoconcentration est réalisée sur un volume important de sang (12 à 16 mL) permettant d'améliorer la sensibilité.

La recherche d'anticorps sériques est-elle pertinente pour poser le diagnostic de filariose ?

Si oui :

B4 - les anticorps recherchés sont-ils panfilariens ou spécifiques de chaque type de filarioses ?
- par quelles techniques ? (préciser s'il s'agit de techniques « maison » ou commercialisées)

¹ A noter que la demande propose uniquement la technique de leucoconcentration, alors que la littérature cite également la technique de Knott et la technique de filtration membranaire par nucléopore.



- une détection positive d'anticorps doit-elle être confirmée en utilisant une autre technique ?

Détailler selon le type de filariose (filariose lymphatique, loase, onchocercose, mansonnellose)

Réponse argumentée (merci de répondre à toutes les sous-questions) :

De notre expérience, la recherche d'anticorps par technique « maison » d'IFI sur coupe de filaires expose à des difficultés de lecture et un manque de spécificité.

Un dosage des anticorps est-il pertinent pour le suivi des filarioses ?

B5 *Réponse argumentée :*

Le dosage des anticorps ne présente pas d'intérêt pour le suivi (manque de spécificité, persistance des anticorps).

La détection d'antigènes est-elle pertinente (dans le diagnostic individuel) des filarioses, notamment pour la filariose lymphatique ?

Si oui :

- quelles sont les techniques utilisées ?

- utilise-t-on les tests de détection d'antigènes employés pour le diagnostic rapide en zone endémique ?

B6 *Réponse argumentée (merci de répondre à toutes les sous-questions) :*

Seule la détection de l'Ag Og4C3 a fait la preuve de son intérêt dans le diagnostic des filarioses lymphatiques, situation où la microfilarémie est souvent faible chez des sujets peu parasités. Même s'il s'agit d'une technique ELISA, sa réalisation ne présente pas de difficulté. L'utilisation des techniques d'immunochromatographie dans le diagnostic de la loase mérite d'être évaluée dans les populations peu exposées (touristes, expatriés).

Concernant la stratégie diagnostique :

- tous les examens décrits ci-dessus (recherche directe, recherche d'Ac et/ou d'Ag) sont-ils réalisés ensemble d'emblée ?

Si non dans quel ordre ?

- la stratégie diagnostique diffère-t-elle selon le type de population cible (infection récente chez une personne provenant d'un séjour en zone endémique, infection ancienne chez un individu ayant vécu plusieurs années dans une zone endémique...) ?

B7 - dans certaines situations, y a-t-il des examens qui ne présentent pas d'intérêt ?

Distinguer cette stratégie selon le type de filarioses, si nécessaire.

Réponse argumentée (merci de répondre à toutes les sous-questions) :

La recherche directe de microfaires reste l'examen de choix en première intention. Elle peut être associée à la recherche de l'Ag Og4C3 dans le cadre des filaires lymphatiques. Les sérologies sont des techniques de deuxième intention. Elles présentent un intérêt essentiellement dans les populations faiblement exposées et pour leur valeur prédictive négative.



B8 Quels sont les moyens de diagnostic biologique permettant de distinguer une pathologie active d'une infection ancienne ?
Est-ce une information importante ?

Réponse argumentée :

Seule la présence de microfilaries permet de faire le diagnostic de certitude d'infection active. La présence de facteurs d'exposition et de signes cliniques chez un sujet non traité permet d'évoquer une infection active.

B9 Quels sont les examens de biologie à réaliser afin de suivre l'évolution de l'infection ?
Quels sont les examens de biologie à réaliser afin de suivre l'efficacité d'un traitement ?

Réponse argumentée :

Les deux examens biologiques permettant de suivre l'évolution sous traitement sont : la diminution de l'hyperéosinophilie et la disparition des microfilaries. Bien entendu, le suivi biologique sera associé à l'évolution clinique.

C – Questions portant sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS

C1 Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?

Boussinesq. Medecine et maladie infectieuse.

C2 Avez-vous des observations sur la version intermédiaire (contexte et analyse de la littérature) de l'argumentaire de la HAS fourni avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

Veuillez préciser le cas échéant les éléments à clarifier.

La dirofilariose, présente dans le sud de la France, a été omise.

C3 Souhaitez-vous émettre des commentaires complémentaires sur les examens de biologie médicale relatifs aux filarioses ?

Réponse :

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

Références

1. Association française des enseignants de parasitologie et de mycologie. Filarioses humaines [En ligne]: Université Médicale Virtuelle Francophone; 2016.
<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/filarioses/site/html/1.html>
2. Peeling RW, Mabey D. Diagnostics for the control and elimination of neglected tropical diseases. *Parasitology* 2014;141(14):1789-94.
3. Carme B, Esterre P. Filarioses. *EMC - Maladies infectieuses* 2012;9(2):1-19.
4. Organisation mondiale de la Santé. Chimio-prévention des helminthiases chez l'homme. Genève: OMS; 2008.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43834/1/9789242547108_fre.pdf
5. Lipner EM, Law MA, Barnett E, Keystone JS, von Sonnenburg F, Loutan L, *et al.* Filariasis in travelers presenting to the GeoSentinel Surveillance Network. *PLoS Negl Trop Dis* 2007;1(3):e88.
6. Bourée P. Loa loa. *EMC - Biologie médicale* 2005;1 [90-40-0150].(1):1-7.
7. Robert PY, Yaya G, Darde ML. Onchocercose. *EMC - Ophtalmologie* 2012;9 [Article 21-452-M-10](3):1-7.
8. Mou Y, Plichart C, Legrand AM, Mallet HP, Cerf N, Nguyen LN. Evaluation de la prévalence de la filariose lymphatique en 2008 en Polynésie française. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire (Paris, France)* 2009;(48-50):504-7.
9. Direction de la santé. POD lutte contre la filariose [Dossier de presse]. Paris: Ministère de la santé et de la recherche; 2016.
10. Direction des affaires sanitaires et sociales de la Nouvelle-Calédonie, Daures M, Champagnat J, Pfanstiel A, Ringuenoire F, Grangeon J, *et al.* Evaluation de la prévalence de la filariose lymphatique Nouvelle Calédonie 2013. Rapport Septembre 2014 ; 2014.
<http://www.dass.gouv.nc/portal/page/portal/dass/librairie/fichiers/29080252.PDF>
11. Fontenille D, Lagneau C, Lecollinet S, Lefait Robin R, Setbon M, Tirel B, *et al.* Les filarioses humaines sur le territoire français. Dans: *La lutte antivectorielle en France* Marseille: IRD Éditions; 2009. p. 69-79.
12. Institut de veille sanitaire, Sissoko D. Maladies infectieuses et parasitaires à Mayotte. Proposition de dispositif d'alerte et de surveillance épidémiologique intégrée. Saint Maurice: INVS; 2005.
13. Institut de veille sanitaire, Cire océan indien. Dengue, Chikungunya : des risques pour l'Outremer [Dossier]. *Bull Veille Sanitaire* 2015;26.
14. Develoux M, Hennequin C, Le Loup G, Paris L, Magne D, Belkadi G, *et al.* Imported filariasis in Europe: A series of 31 cases from Metropolitan France. *Eur J Intern Med* 2017;37:e37-e9.
15. Organisation mondiale de la Santé. Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique: rapport de situation, 2015. *Relevé Epidémiol Hebdo* 2016;91:441-60.
16. Metzger WG, Mordmuller B. Loa loa-does it deserve to be neglected? *Lancet Infect Dis* 2014;14(4):353-7.
17. Walther M, Muller R. Diagnosis of human filariases (except onchocerciasis). *Adv Parasitol* 2003;53:149-93.
18. Carme B. Filarioses. *Rev Prat* 2007;57(2):157-65.
19. Gantois N, Rapp C, Gautret P, Ficko C, Savini H, Larreche S, *et al.* Imported loiasis in France: a retrospective analysis of 47 cases. *Travel Med Infect Dis* 2013;11(6):366-73.
20. Lepori AS. L'onchocercose : Données actuelles et nouvel horizon thérapeutique. Le rôle de la doxycycline dans le traitement de l'onchocercose [Thèse] Nancy: Université de Lorraine; 2013.
21. Stingl P. Onchocerciasis: developments in diagnosis, treatment and control. *Int J Dermatol* 2009;48(4):393-6.
22. Caumes E, Camus D. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2017. *Bull Epidémiol Hebdo* 2017;Hors-série.
23. Hoerauf A, Buttner DW, Adjei O, Pearlman E. Onchocerciasis. *BMJ* 2003;326(7382):207-10.
24. Petithory JC, Ardoin-Guidon F. Parasites sanguins *Cahier Formation Biol méd* 2001;23.
25. Foissac M, Million M, Mary C, Dales JP, Souraud JB, Piarroux R, *et al.* Subcutaneous infection with *Dirofilaria immitis* nematode in human, France. *Emerg Infect Dis* 2013;19(1):171-2.
26. Raccurt C, Carme B. *Dirofilarioses*. *EMC - Maladies Infectieuses* 1999;8-514-A-70.
27. Marty P. Human dirofilariasis due to *Dirofilaria repens* in France. A review of reported cases. *Parassitologia* 1997;39(4):383-6.
28. Fuehrer HP, Auer H, Leschnik M, Silbermayr K, Duscher G, Joachim A. *Dirofilaria* in Humans, Dogs, and Vectors in Austria (1978-2014)-From Imported Pathogens to the Endemicity of *Dirofilaria repens*. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(5):e0004547.
29. Palumbo E. Filariasis: diagnosis, treatment and prevention. *Acta Biomed* 2008;79(2):106-9.
30. Mendoza N, Li A, Gill A, Tying S. Filariasis: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther* 2009;22(6):475-90.
31. Duong TH, Richard-Lenoble D. Diagnostic des parasitoses à parasites sanguicoles. *Rev Francophone Labo* 2008;399:29-39.
32. Melrose WD. Lymphatic filariasis: new insights into an old disease. *Int J Parasitol* 2002;32(8):947-60.

33. Australasian College of Tropical Medicine. Infections of the lymphatic system. Dans: Melrose W, Goldsmid JM, ed. *Primer of Tropical Medicine*. Queensland: ACTM; 2005.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites onchocerciasis [En ligne]. Atlanta: CDC; 2014. https://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis/health_professionals/index.html
35. Richard-Lenoble D. *Onchocerca volvulus*. EMC - Biologie médicale 2003;[Article 90-40-0160].
36. Carme B. Filaires lymphatiques. EMC - Biologie médicale 2005;[Article 90-40-0120].
37. Alhassan A, Li Z, Poole CB, Carlow CK. Expanding the MDx toolbox for filarial diagnosis and surveillance. *Trends Parasitol* 2015;31(8):391-400.
38. Knopp S, Steinmann P, Hatz C, Keiser J, Utzinger J. Nematode infections: filarioses. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26(2):359-81.
39. L'Ollivier C, Piarroux R. Diagnosis of human nematode infections. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2013;11(12):1363-76.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites loiasis [En ligne]. Atlanta: CDC; 2015. <https://www.cdc.gov/parasites/loiasis/>
41. Boussinesq M. Loiasis: new epidemiologic insights and proposed treatment strategy. *J Travel Med* 2012;19(3):140-3.
42. Vlamincq J, Fischer PU, Weil GJ. Diagnostic Tools for Onchocerciasis Elimination Programs. *Trends Parasitol* 2015;31(11):571-82.
43. Haute Autorité de Santé. Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de diagnostic biologique des filarioses. Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-10/feuille_de_route_filarioses_vd.pdf
44. Australasian Society for Infectious Diseases, Refugee Health Network of Australia, Chaves NJ, Paxton G, Biggs BA, Thambiran A, *et al*. Recommendations for comprehensive post-arrival health assessment for people from refugee-like backgrounds Surry Hills: ASID; 2016. <https://www.asid.net.au/documents/item/1225>
45. Comité pour la santé des exilés. Soins et accompagnement des migrants / étrangers en situation précaire Kremlin Bicêtre: Comede; 2015. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1663.pdf>
46. Checkley AM, Chiodini PL, Dockrell DH, Bates I, Thwaites GE, Booth HL, *et al*. Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management. *Journal of Infection* 2010;60(1):1-20.
47. Antinori S, Parravicini C, Galimberti L, Tosoni A, Giunta P, Galli M, *et al*. Is imported onchocerciasis a truly rare entity? Case report and review of the literature. *Travel Med Infect Dis* 2017;16:11-7.
48. Barrett J, Warrell CE, Macpherson L, Watson J, Lowe P, Armstrong M, *et al*. The changing aetiology of eosinophilia in migrants and returning travellers in the hospital for tropical diseases, London 2002 - 2015: an observational study. *J Infect* 2017.
49. Saito M, Armstrong M, Boadi S, Lowe P, Chiodini PL, Doherty T. Clinical Features of Imported Loiasis: A Case Series from the Hospital for Tropical Diseases, London. *Am J Trop Med Hyg* 2015;93(3):607-11.
50. Belhassen-Garcia M, Pardo-Lledias J, Perez del Villar L, Muro A, Velasco-Tirado V, Blazquez de Castro A, *et al*. Relevance of eosinophilia and hyper-IgE in immigrant children. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(6):e43.
51. Gobbi F, Postiglione C, Angheben A, Marocco S, Monteiro G, Buonfrate D, *et al*. Imported loiasis in Italy: an analysis of 100 cases. *Travel Med Infect Dis* 2014;12(6 Pt B):713-7.
52. Jones RT. Non-endemic cases of lymphatic filariasis. *Trop Med Int Health* 2014;19(11):1377-83.
53. Lillie PJ, Bazaz R, Greig JM. Screening African HIV positive patients for imported parasitic infections. *J Infect* 2008;57(6):481-4.
54. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Annales parasitologie 13PAR1. Frottis sanguin, sérologie de la toxoplasmose Saint-Denis: ANSM; 2014. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2f2198b71dfe0096a80c9b1cdea6b1df.pdf
55. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Annales parasitologie 15PAR1. Frottis sanguin et apposition de rate, sérologie de la toxoplasmose, sérologie du paludisme Saint-Denis: ANSM; 2016. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2645eb90c34a3c4367e6e949571dccb6.pdf
56. Centers for Disease Control and Prevention. Lymphatic filariasis [En ligne]. Atlanta: CDC; 2016. <https://www.cdc.gov/dpdx/lymphaticfilariasis/index.html>
57. Centers for Disease Control and Prevention. *Mansonellosis* [En ligne]. Atlanta: CDC; 2016. <https://www.cdc.gov/dpdx/mansonellosis/index.html>
58. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites loiasis [En ligne]. Atlanta: CDC; 2017. https://www.cdc.gov/parasites/loiasis/health_professionals/index.html
59. Australasian College of Tropical Medicine. Parasitic infections of the skin. Dans: Goldsmid JM, Melrose W, ed. *Primer of Tropical Medicine*. Queensland: ACTM; 2005.
60. Anane S. Les étiologies parasitaires d'une hyperéosinophilie sanguine Parasitic etiology of blood hypereosinophilia. *Annales de biologie clinique (Paris)* 2006;64(3):219-29.
61. Bouchaud O, Cohuet S. Pathologies infectieuses d'importation chez les immigrants en France : état des lieux et stratégies de dépistage. *ADSP* 2011;76.

62. Bournerias I. Dermatologie tropicale en France métropolitaine. EMC - Maladies infectieuses 2007;[8-003-V-20].
63. Bourée P. Parasitoses génito-urinaires. EMC - Urologie 2017;10 (2):1-17 [8-231-A-10].
64. Lupi O, Downing C, Lee M, Pino L, Bravo F, Giglio P, *et al.* Mucocutaneous manifestations of helminth infections: Nematodes. J Am Acad Dermatol 2015;73(6):929-44; quiz 45-6.
65. Micheletti RG, Dominguez AR, Wanat KA. Bedside diagnostics in dermatology: Parasitic and noninfectious diseases. J Am Acad Dermatol 2017;77(2):221-30.
66. Norman FF, Monge-Maillo B, Martinez-Perez A, Perez-Molina JA, Lopez-Velez R. Parasitic infections in travelers and immigrants: part II helminths and ectoparasites. Future Microbiol 2015;10(1):87-99.
67. Rosenblatt JE. Laboratory diagnosis of infections due to blood and tissue parasites. Clin Infect Dis 2009;49(7):1103-8.
68. Udall DN. Recent updates on onchocerciasis: diagnosis and treatment. Clin Infect Dis 2007;44(1):53-60.
69. Guo B, Moga C, Harstall C, Schopflocher D. A principal component analysis is conducted for a case series quality appraisal checklist. J Clin Epidemiol 2016;69:199-207 e2.
70. Boussinesq M. Loiasis. Ann Trop Med Parasitol 2006;100(8):715-31.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Avril 2018
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Actualisation de la nomenclature des actes de biologie médicale pour le diagnostic et le suivi des filarioses
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.5
Demandeur	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Frédéric NAHMIAS, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Lina BISCOSI, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière, Fédération française d'infectiologie / Conseil national professionnel d'infectiologie et Service de santé des armées (SSA) Cf. Chapitre 2.5
Recherche documentaire	De janvier 2002 à août 2017 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 1) Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Laurence FRIGÈRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Frédéric NAHMIAS, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Examen par le Collège de la HAS : avril 2018
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Avis HAS (avril 2018) disponible sur www.has-sante.fr

~



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