

Avis n°2017.0058/AC/SEAP du 24 mai 2017 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la modification de la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale portant sur l'actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic biologique de la toxoplasmose chez les patients immunodéprimés, en particulier les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, greffés de cellules souches hématopoïétiques et transplantés d'organe

Le collège de la Haute Autorité de santé, ayant valablement délibéré en sa séance du 24 mai 2017,

Vu le troisième alinéa de l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale ;

Vu la liste des actes et prestations pour la partie relative aux actes de biologie médicale, telle qu'elle a été définie par la décision de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie du 4 mai 2006, modifiée ;

Vu la modification de la liste des actes et prestations, proposée par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés le 14 septembre 2015 ;

Vu l'avis n°2017.0012/AC/SEAP du 1^{er} février 2017 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la modification de la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale portant sur l'actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent (dont la femme enceinte), de la toxoplasmose congénitale (diagnostic pré- et postnatal) et de la toxoplasmose oculaire ;

ADOPTE L'AVIS SUIVANT :

La Haute Autorité de santé a réalisé une analyse critique de la littérature synthétique issue d'une recherche documentaire systématique, puis a recueilli la position argumentée du Centre national de référence de la toxoplasmose, de la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire, ainsi que de la Société francophone de transplantation.

L'évaluation ainsi réalisée par la Haute Autorité de santé est présentée dans l'argumentaire joint en annexe.

Au total, en se fondant sur cette évaluation, la Haute Autorité de santé est favorable à l'inscription sur la liste des actes et prestations des actes suivants, dans les conditions détaillées ci-dessous :

1° Dans le cadre du diagnostic biologique de la toxoplasmose chez le patient infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

- a) le dépistage sérologique de la toxoplasmose est réalisé par la recherche des IgG et IgM anti-Toxoplasma, lors du bilan paraclinique initial faisant suite à la découverte de l'infection par le VIH permet d'identifier les patients VIH à risque de réactivation d'une infection toxoplasmique latente (patients séropositifs pour les IgG anti-Toxoplasma). Cette sérologie est contrôlée annuellement en cas de séronégativité (service attendu [SA] suffisant et amélioration du service attendu [ASA] de niveau V) ;
- b) le diagnostic de toxoplasmose cérébrale chez le patient VIH est le plus souvent présomptif, reposant sur un faisceau d'arguments incluant la séropositivité pour les IgG anti-Toxoplasma (SA suffisant et ASA de niveau V). Une confirmation diagnostique peut être apportée par la recherche de l'ADN du

toxoplasme par amplification génique (de type *Polymerase Chain Reaction* [PCR]) sur sang périphérique et/ou liquide cébrospinal (LCS) (SA suffisant et ASA de niveau V), au moment de la présentation initiale (prélèvement à réaliser avant mise sous traitement empirique) ou en l'absence de réponse clinique au traitement empirique anti-toxoplasmique dans les sept à quatorze jours de traitement. Un résultat négatif de PCR toxoplasmose n'exclut pas un diagnostic de toxoplasmose évolutive ;

c) les techniques d'inoculation à l'animal et de culture cellulaire, ainsi que la recherche d'une synthèse locale d'anticorps dans le LCS ne sont pas utiles dans ce contexte (SA insuffisant).

2° Dans le cadre du diagnostic biologique de toxoplasmose chez les patients greffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et transplantés d'organe :

a) concernant le dépistage sérologique des donneurs et receveurs :

i) le dépistage sérologique de la toxoplasmose (recherche des IgG et IgM anti-Toxoplasma) est une obligation réglementaire en France pour les sujets donneurs de CSH ou d'organe. Les données disponibles ne permettent pas de statuer quant à la nécessité ou non de conduire des investigations complémentaires par PCR en cas de détection d'IgM anti-Toxoplasma dans le sang du donneur ;

ii) chez les patients (futurs) receveurs de greffe de CSH/organe, le dépistage sérologique de la toxoplasmose (recherche des IgG et IgM anti-Toxoplasma) permet d'identifier les patients chroniquement infectés à risque de réactivation et, dans le cas des transplantations d'organe, les patients non immunisés à risque de transmission de l'infection par transplantation d'un organe infecté (SA suffisant et ASA de niveau V).

b) concernant le diagnostic de toxoplasmose évolutive en présence de symptômes :

i) chez un patient greffé/transplanté présentant des symptômes cliniques et/ou radiologiques de toxoplasmose évolutive :

- la recherche de l'ADN du toxoplasme par amplification génique (PCR) sur des prélèvements biologiques appropriés (sang périphérique, liquide de lavage broncho-alvéolaire, LCS, moelle osseuse, biopsie d'organes, autres liquides biologiques...) peut permettre de poser le diagnostic, la nature des prélèvements étant orientée par la symptomatologie (SA suffisant et ASA de niveau V). Un résultat négatif de PCR n'exclut cependant pas un diagnostic de toxoplasmose évolutive ;

- les tests sérologiques présentent peu d'intérêt, mais sont parfois utiles dans un faisceau d'arguments (SA suffisant et ASA de niveau V) ;

- les techniques d'inoculation à l'animal et de culture cellulaire ne sont pas utiles dans ce contexte (SA insuffisant) ;

ii) lorsque l'amplification génique (PCR) sur sang périphérique est positive chez un patient greffé/transplanté sous traitement anti-toxoplasmique, les données disponibles ne permettent pas de statuer sur l'intérêt ou non de suivre l'efficacité du traitement par PCR dans le sang.

c) concernant le suivi biologique post-greffe/transplantation :

i) le suivi systématique par amplification génique (PCR) de l'ADN du toxoplasme sur sang périphérique peut constituer une alternative à la prophylaxie chez les patients receveurs de greffe de CSH séropositifs pour la toxoplasmose en pré-greffe et ne pouvant pas recevoir de prophylaxie efficace contre la toxoplasmose (SA suffisant et ASA de niveau V). Les données disponibles ne permettent néanmoins pas de proposer des modalités de mise en œuvre. Aucune donnée probante ne soutient la réalisation de ce type de suivi chez les patients transplantés d'organe ;

ii) le suivi par tests sérologiques peut présenter un intérêt potentiel chez les patients transplantés cardiaques en situation de discordance sérologique (receveur séronégatif pour la toxoplasmose recevant un organe d'un donneur chroniquement infecté) (SA suffisant et ASA de niveau V). Les données disponibles ne permettent néanmoins pas de préciser des fréquences et durées de suivi. Aucune donnée probante ne soutient la réalisation de ce type de suivi chez les patients receveurs de CSH.

3° Pour tous les contextes cliniques concernés par cette évaluation :

a) la prise en charge de la toxoplasmose chez ces différentes catégories de patients immunodéprimés relève d'équipes clinico-biologiques très spécialisées, généralement hospitalières. Les examens diagnostiques de la toxoplasmose relèvent dans ce contexte de laboratoires de biologie médicale dits

« experts » de la toxoplasmose. Un laboratoire expert est principalement défini par sa maîtrise des techniques peu répandues ou manuelles, sa capacité à prendre en charge des dossiers complexes, et son intégration dans un réseau de réflexion et de collaboration avec d'autres laboratoires experts et avec les différents cliniciens impliqués dans la prise en charge de cette infection. A noter que pour les patients non immunodéprimés (patients infectés par le VIH non immunodéprimés, donneurs de CSH, patients futurs receveurs de greffe de CSH/organe), la sérologie de la toxoplasmose peut être réalisée hors d'un laboratoire expert dans le cadre des bilans spécifiques à réaliser dans ces situations ;

- b) le suivi biologique (par tests sérologiques et/ou PCR) d'un patient immunodéprimé doit être réalisé dans un même laboratoire, avec les mêmes techniques, afin d'assurer la comparabilité des résultats ;
- c) les situations complexes et graves dans lesquelles peuvent se trouver ces patients immunodéprimés peuvent amener la réalisation de certains tests malgré l'absence d'un niveau de preuve satisfaisant de leur intérêt, dans la mesure où ces tests peuvent être contributifs dans un faisceau de données.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 24 mai 2017.

Pour le collège :
Le président de séance,
PR C. THUILLEZ
Signé