

**Avis n°2017.0012/AC/SEAP du 1<sup>er</sup> 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**

Le collège de la Haute Autorité de santé, ayant valablement délibéré en sa séance du 1<sup>er</sup> février 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 ;

ADOPTE L'AVIS SUIVANT :

La Haute Autorité de santé (HAS) 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.

L'évaluation ainsi réalisée par la HAS est présentée dans l'argumentaire joint en annexe.

En conséquence :

1° Concernant le diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent, incluant la femme enceinte, la HAS précise que :

- a) les indications de ce diagnostic sont les suivantes : femmes enceintes (dépistage systématique), sujets suspects de toxoplasmose oculaire et patients présentant des symptômes non spécifiques, en particulier si ces derniers sont sévères ;
- b) ce diagnostic se compose :
  - i) de la recherche des anticorps sériques anti-Toxoplasma d'isotypes IgG et IgM, habituellement réalisée par une technique d'immunoanalyse (immunoenzymatique ou de chimiluminescence) (service attendu [SA] suffisant et amélioration du service attendu [ASA] de niveau V) ;
  - ii) d'itération(s) pouvant suivre la recherche précédente dans les situations et selon les modalités suivantes :
    - la présence d'IgM et/ou de résultats douteux d'IgG, qui requiert une confirmation par une technique différente (*dye test*, immunofluorescence indirecte, *immunoblot* ou *Immuno Sorbent Agglutination Assay* [ISAGA]) et relevant d'un laboratoire expert de la toxoplasmose (SA suffisant et ASA de niveau V) ;
    - une suspicion d'infection toxoplasmique aiguë, qui requiert l'étude de la cinétique des IgG avec une ou deux itération(s) de la recherche initiale à deux ou trois semaines d'intervalle, les prélèvements successifs devant être titrés au cours d'une même série, avec la même technique immunoanalytique (SA suffisant et ASA de niveau V) ;

- la prolongation du suivi mensuel par une recherche des IgG et IgM deux à quatre semaines après l'accouchement, qui est à réaliser chez les mères séronégatives pendant toute la grossesse (SA suffisant et ASA de niveau V) ;
- iii) du test de mesure d'avidité des IgG anti-Toxoplasma pour dater l'infection en présence d'une suspicion d'infection récente (présence d'IgM, confirmée par une seconde technique, et d'IgG anti-Toxoplasma) chez la femme enceinte et le sujet symptomatique, ce test permettant uniquement d'exclure une infection récente en présence d'une avidité élevée (SA suffisant et ASA de niveau V) ;
- c) la recherche des anticorps sériques anti-Toxoplasma d'isotypes IgA et IgE n'est pas pertinente (SA insuffisant).

2° Concernant le diagnostic biologique pré- et postnatal de toxoplasmose congénitale, la HAS précise que :

- a) ce diagnostic se compose de :
  - i) la recherche de l'ADN du toxoplasme par amplification génique (de type *Polymerase Chain Reaction* [PCR]) sur liquide amniotique (SA suffisant et ASA de niveau V), en précisant les éléments suivants :
    - l'amniocentèse en vue de cette recherche ne devrait être réalisée qu'après au moins 16-18 semaines de grossesse, et pas moins de quatre semaines depuis la manifestation de l'infection maternelle aiguë suspectée ;
    - le rendu des résultats est qualitatif et précise qu'un résultat négatif de diagnostic prénatal n'exclut pas totalement la possibilité d'une toxoplasmose congénitale ;
  - ii) la recherche de l'ADN du toxoplasme par amplification génique (de type PCR) dans le sang de cordon, le sang périphérique du nouveau-né, le liquide amniotique et le placenta (SA suffisant et ASA de niveau V), en précisant qu'un résultat positif dans le placenta devrait être confirmé par la positivité d'un autre test de diagnostic postnatal pour poser le diagnostic de toxoplasmose congénitale ;
  - iii) la recherche des anticorps sériques anti-Toxoplasma chez le nouveau-né et les enfants de moins d'un an, de la manière suivante :
    - recherche des IgM et/ou IgA spécifiques sur sang de cordon ou sang périphérique entre J0 et J3 de vie, contrôlée entre J10 et J15 en cas de positivité de la première recherche (SA suffisant et ASA de niveau V),
    - recherche d'une néosynthèse d'IgG et/ou d'IgM dans le sang de cordon ou le sang périphérique de l'enfant par comparaison des profils mère-enfant en *immunoblot* ou *enzyme-linked immunofiltration assay* [ELIFA], entre J0 et J3, à J15 et J30 (puis M2 +/- M3 si le diagnostic reste indéterminé à J30) (SA suffisant et ASA de niveau V),
    - suivi du taux d'IgG spécifiques sériques de l'enfant, mesuré entre J0 et J3, à J15 et J30 puis mensuellement jusqu'à disparition des anticorps pour affirmer l'absence d'infection congénitale (SA suffisant et ASA de niveau V) ;
- b) compte tenu de la complexité d'interprétation de certains tests, et afin d'assurer une continuité entre le diagnostic pré- et postnatal, les examens du diagnostic biologique pré- et postnatal de toxoplasmose congénitale sont à réaliser par des laboratoires experts de la toxoplasmose.

3° Concernant le diagnostic biologique de la toxoplasmose oculaire, la HAS précise que :

- a) les indications de ce diagnostic sont les suivantes : sujets séropositifs pour la toxoplasmose présentant des lésions oculaires atypiques, expression fulminante de la maladie, diagnostic différentiel incertain avec d'autres causes de rétinohoréïdite et réponse retardée au traitement d'épreuve anti-toxoplasmique ;
- b) ce diagnostic se compose des tests suivants, dont la mise en œuvre et l'interprétation relèvent de laboratoires experts de la toxoplasmose :
  - i) détection de l'ADN du toxoplasme par amplification génique (de type PCR) dans les liquides oculaires (SA suffisant et ASA de niveau V) ;
  - ii) détection d'une production locale d'IgG par comparaison des charges immunitaires d'échantillons appariés sérum-liquide oculaire (SA suffisant et ASA de niveau V) ;
  - iii) détection d'une production locale d'IgG et/ou IgA par comparaison des profils immunologiques en *immunoblot* d'échantillons appariés sérum-liquide oculaire (SA suffisant et ASA de niveau V).

4° Concernant l'ensemble des contextes cliniques concernés par cette évaluation, la HAS précise que :

- a) la technique d'inoculation de prélèvement biologique à la souris n'a d'intérêt que dans les cas de patients symptomatiques pour lesquels une souche hypervirulente est suspectée, à des fins de typage et d'adaptation de la prise en charge (SA suffisant et ASA de niveau V) ;
- b) la culture cellulaire du toxoplasme ne présente pas d'intérêt (SA insuffisant).

La HAS précise qu'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.

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

Fait le 1<sup>er</sup> février 2017.

Pour le collège :  
*La présidente,*  
PR A. BUZYN  
Signé