



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

# Diagnostic biologique de la toxoplasmose chez les patients immunodéprimés

Patients infectés par le VIH, greffés de cellules souches  
hématopoïétiques et transplantés d'organe

Mai 2017

Cet argumentaire, réalisé en vue d'une prise en charge par l'assurance maladie obligatoire, est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://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 .....	5
<b>1. Demande d'évaluation.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Toxoplasmose chez les patients immunodéprimés .....</b>	<b>8</b>
2.1 Généralités .....	8
2.2 Toxoplasmose du patient infecté par le VIH .....	10
2.3 Toxoplasmose du patient greffé de CSH ou transplanté d'organe.....	13
2.4 Conditions actuelles de la prise en charge des tests diagnostiques par l'Assurance maladie .....	17
<b>3. Méthode.....</b>	<b>20</b>
3.1 Champ et méthode d'évaluation.....	20
3.2 Recherche bibliographique et sélection documentaire .....	20
3.3 Recueil de la position argumentée des organismes professionnels.....	23
<b>4. Résultats de l'évaluation .....</b>	<b>24</b>
4.1 Eléments généraux.....	24
4.2 Diagnostic de toxoplasmose chez le patient infecté par le VIH.....	25
4.3 Diagnostic de toxoplasmose chez les patients greffés/transplantés .....	31
Conclusion .....	45
Annexe 1. Recherche documentaire.....	47
Annexe 2. Compte-rendu (intégral) de l'audition du Centre national de référence (CNR) de la toxoplasmose.....	51
Annexe 3. Compte-rendu (intégral) de l'audition de la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC).....	58
Annexe 4. Compte-rendu (intégral) de l'audition de la Société francophone de transplantation (SFT) .....	62
Annexe 5. Analyse de la littérature portant sur le diagnostic biologique de la toxoplasmose chez le patient infecté par le VIH .....	66
Annexe 6. Analyse de la littérature portant sur les tests diagnostiques de la toxoplasmose chez les patients greffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et transplantés d'organe .....	71
Annexe 7. Résultats d'études mentionnées dans la littérature sélectionnée .....	81
Annexe 8. Listes des tableaux et figures .....	83
Références .....	84
Fiche descriptive .....	86

## Abréviations et acronymes

AAP	..... <i>American Academy of Pediatrics</i>
ADN	.....acide désoxyribonucléique
BDSP	.....Banque de données en santé publique
CCAM	.....Classification commune des actes médicaux
CDC	..... <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CSH	.....cellules souches hématopoïétiques
CNAMTS	.....Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNR	.....Centre national de référence
D+/D-	.....patient donneur séropositif/séronégatif pour la toxoplasmose en pré-greffe (ou pré-transplantation)
EBMT	..... <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
ESCMID	..... <i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease</i>
IgG, IgM	.....immunoglobuline de type G, M
IRM	.....imagerie par résonance magnétique
LBA	.....liquide de lavage broncho-alvéolaire
LCS	.....liquide cébrospinal
LISSa	.....Littérature scientifique en santé
NABM	.....Nomenclature des actes de biologie médicale
PCR	..... <i>Polymerase Chain Reaction</i>
R+/R-	.....patient receveur séropositif/séronégatif pour la toxoplasmose en pré-greffe (ou pré-transplantation)
RBP	.....recommandation de bonne pratique
RIHN	.....Référentiel des actes innovants hors nomenclature
SFGM-TC	.....Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire
SFT	.....Société francophone de transplantation
TC	.....toxoplasmose cérébrale
TDM	.....tomodensitométrie
VIH	.....virus de l'immunodéficience humaine

## Résumé

### Objectif(s)

Cette évaluation correspond au second volet de réponse à une demande de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) qui souhaite actualiser la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour ce qui est des actes relatifs au diagnostic biologique de la toxoplasmose. Cette parasitose, causée par le protozoaire *Toxoplasma gondii*, regroupe des contextes clinico-biologiques très distincts. Un premier volet d'évaluation, validé en février 2017, a porté sur le diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent (dont la femme enceinte), de la toxoplasmose congénitale et de la toxoplasmose oculaire. Ce second volet est dédié aux tests diagnostiques de la toxoplasmose chez les patients immunodéprimés, en particulier patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), patients greffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et transplantés d'organe.

### Méthode

La méthode choisie repose sur une analyse de la littérature synthétique (revues systématiques, méta-analyses, recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique, revues générales), identifiée par une recherche documentaire systématique, conjointement à une interrogation du Centre national de référence de la toxoplasmose, de la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire, et de la Société francophone de transplantation, en tant que parties prenantes.

### Conclusions

L'analyse critique de la littérature et l'interrogation des organismes professionnels ont montré que les données disponibles sont peu nombreuses et les pratiques hétérogènes entre les centres de soins. Dans ces conditions et en prenant en compte la rareté, la diversité et la gravité des situations cliniques dont il est question, les conclusions de la HAS sont les suivantes :

#### ► Diagnostic de toxoplasmose chez le patient infecté par le VIH

- Le dépistage sérologique de la toxoplasmose (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 doit être contrôlée annuellement en cas de séronégativité.
- 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. 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), 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.
- 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.

#### ► Diagnostic de toxoplasmose chez les patients greffés de CSH et transplantés d'organe

#### Dépistage sérologique des sujets donneurs et receveurs

- 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.

- Chez les patients (futurs) receveurs de greffe/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.

### **Diagnostic de toxoplasmose évolutive en présence de symptômes**

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, LBA, LCS, moelle osseuse, biopsie d'organes, autres liquides biologiques...) peut permettre de poser le diagnostic, la nature des prélèvements étant orientée par la symptomatologie. Un résultat négatif de PCR n'exclut cependant pas un diagnostic de toxoplasmose évolutive ;
- les tests sérologiques présentent peu d'intérêt ;
- les techniques d'inoculation à l'animal et de culture cellulaire ne sont pas utiles dans ce contexte.

Lorsque la 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.

### **Suivi biologique post-greffe/transplantation**

- Le suivi systématique par amplification de l'ADN (PCR) 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. 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.
- Le suivi par tests sérologiques peut présenter un intérêt potentiel (non formellement démontré) chez les patients transplantés cardiaques en situation de discordance sérologique (receveur séronégatif pour la toxoplasmose recevant un organe d'un donneur chroniquement infecté). 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.

#### **► Pour tous les contextes cliniques concernés**

- 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/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.
- 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.
- 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.

## 1. Demande d'évaluation

La présente évaluation répond à une demande de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) de septembre 2015, demande qui s'intègre au programme de travail de la HAS. La CNAMTS souhaite actualiser la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), notamment pour ce qui est des actes relatifs au diagnostic biologique de la toxoplasmose (la demande porte sur plus de 20 infections parasitaires et fongiques).

La toxoplasmose est une parasitose ubiquitaire causée par le protozoaire *Toxoplasma gondii*. Cette parasitose regroupe plusieurs grandes entités cliniques correspondant à des situations diagnostiques différentes : toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent (en particulier de la femme enceinte), toxoplasmose congénitale (diagnostic pré- et postnatal), toxoplasmose oculaire et toxoplasmose du patient immunodéprimé.

A l'heure actuelle, le diagnostic biologique de la toxoplasmose repose sur un panel de tests diagnostiques dont certains sont inscrits à la NABM et d'autres relèvent du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) et de sa liste complémentaire. Parmi ces derniers, un certain nombre semble actuellement largement et consensuellement utilisé depuis plusieurs années. Se pose par conséquent la problématique d'intégration de ces tests à la NABM impliquant de définir notamment précisément leurs indications et conditions de réalisation.

Comme indiqué dans la feuille de route préalable à cette évaluation (1), le présent rapport, qui porte sur le diagnostic biologique de la toxoplasmose chez les patients immunodéprimés - en particulier patients infectés par le VIH et patients receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de transplantation d'organe - correspond au second volet de réponse à la demande de la CNAMTS. En effet, le premier volet regroupant le diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent (dont la femme enceinte), de la toxoplasmose congénitale et de la toxoplasmose oculaire a déjà fait l'objet d'un premier rapport d'évaluation validé en février 2017 (2).

## 2. Toxoplasmose chez les patients immunodéprimés

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus essentiellement des revues générales, des recommandations de bonne pratique et des ouvrages didactiques. Les éléments de contexte relatifs à la toxoplasmose chez le sujet immunocompétent (femme enceinte en particulier), la toxoplasmose congénitale et la toxoplasmose oculaire ont été détaillés dans le rapport de février 2017 dédié à ces champs d'évaluation (2). Les éléments de contexte ci-dessous se limitent à poser les bases pour l'évaluation du diagnostic de la toxoplasmose dans le cadre spécifique des patients immunodéprimés. Les populations de patients immunodéprimés concernées ont été identifiées ainsi au stade de la feuille de route (1) : patients infectés par le VIH et patients receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de transplantation d'organe.

### 2.1 Généralités

La toxoplasmose est une anthroponose ubiquitaire due à *Toxoplasma gondii*, protozoaire parasite à développement intracellulaire obligatoire (3).

#### ► Formes parasitaires

*T. gondii* peut se présenter sous trois formes :

- le trophozoïte ou tachyzoïte : forme invasive libre du parasite, qui circule dans le flux sanguin lors de la primo-infestation toxoplasmique et est impliqué chez l'homme dans la transmission materno-fœtale de la toxoplasmose. Le trophozoïte est une forme de multiplication rapide du parasite, capable de se multiplier dans n'importe quelle cellule nucléée, de causer une forte réponse inflammatoire et une destruction cellulaire, et ainsi responsable des manifestations cliniques de la pathologie ;
- les kystes, qui apparaissent lorsque l'hôte infesté développe une réponse immunitaire spécifique. Ils sont formés par l'accolement de quelques centaines à plusieurs milliers de toxoplasmes au métabolisme ralenti : les bradyzoïtes. Ils représentent la forme latente du parasite persistant toute la vie de l'hôte, responsable d'une immunité protectrice mais aussi de la possibilité de réactivation de l'infection en contexte d'immunodépression ;
- l'oocyste, qui résulte du cycle de reproduction sexué de *T. gondii* chez ses hôtes définitifs, les félinés. Emise dans les fèces des félinés, cette forme joue un rôle important dans la dissémination de la maladie (3-6).

#### ► Cycle parasitaire et modes de transmission

Le cycle parasitaire comporte un cycle sexué chez les hôtes définitifs (chats et autres félinés) et une multiplication asexuée, qui s'effectue chez les hôtes intermédiaires (mammifères dont l'homme).

#### Cycle sexué

L'hôte définitif, le chat, s'infeste par ingestion de bradyzoïtes intrakystiques présents chez des proies parasitées (rongeurs, oiseaux). Les bradyzoïtes sont libérés dans la lumière intestinale où ils se transforment en tachyzoïtes qui vont se multiplier dans les cellules intestinales et évoluer pour donner des gamètes mâles et femelles. Ces derniers, une fois fécondés, donnent des oocystes. Après sa primo-infestation, le jeune chat peut rejeter dans son environnement plus de dix millions d'oocystes par jour durant une période d'une quinzaine de jours. Si la température, l'hygrométrie et l'oxygénation dans le milieu extérieur sont favorables, ces oocystes deviennent infestants en deux à cinq jours et peuvent le rester pendant un an.

## Cycle asexué

L'infestation de l'homme (hôte intermédiaire) se fait par ingestion de kystes tissulaires présents dans la viande infectée crue ou insuffisamment cuite (le plus souvent), ou d'oocystes présents sur des végétaux souillés par de la terre ou contaminant de l'eau. Cette ingestion se traduit par la libération dans l'intestin de bradyzoïtes ou de sporozoïtes (issus respectivement des kystes ou oocystes) qui pénètrent dans les cellules de l'épithélium intestinal et se transforment en tachyzoïtes. Les tachyzoïtes peuvent alors induire une infection aiguë au cours de laquelle le toxoplasme dissémine à travers tous les organes puis disparaît de l'organisme en moins d'une semaine sous l'action de l'immunité innée et de l'émergence d'une immunité acquise spécifique, notamment d'une immunité humorale. Dans certains organes, tels que les muscles cardiaques et squelettiques, le cerveau et la rétine, le parasite persiste sous la forme de bradyzoïtes dans des kystes pour le reste de la vie du patient. Une immunodépression importante qu'elle que soit sa cause, en particulier de l'immunité cellulaire T, peut entraîner une réactivation de l'infection latente à partir des kystes toxoplasmiques persistants au décours de l'infection aiguë (3-8).

Il existe trois autres voies de contamination pour l'homme, qui sont la transmission verticale mère-enfant, la transfusion de sang (possible si le donneur était en phase parasitémique d'une toxoplasmose) et la transplantation d'un organe solide d'un donneur séropositif pour la toxoplasmose vers un receveur négatif en pré-greffe (transmission de kystes toxoplasmiques) (9-11).

### ► Données épidémiologiques

Un tiers de la population mondiale est infecté par *T. gondii* (10). La séroprévalence de la toxoplasmose augmente avec l'âge et varie selon la localisation géographique, le niveau socio-économique et les habitudes alimentaires. Dans les pays développés, la contamination est essentiellement liée à la consommation de viande infectée. La prévalence est faible, en général inférieure à 25 %, dans les pays où la viande est consommée bien cuite (Royaume-Uni, Scandinavie, Amérique du Nord). En France, en raison des habitudes de consommation de viandes saignantes ou fumées, les chiffres sont plus élevés, variant de 30 à plus de 50 % en fonction des régions, bien que la prévalence diminue régulièrement depuis les années 60 en raison de l'élévation du niveau général d'hygiène et des nouvelles habitudes alimentaires (congélation des aliments). En Asie du Sud-Est et au Japon, la prévalence est très faible, inférieure à 10 %. Elle est de l'ordre de 20 à 30 % dans le sous-continent indien et au Proche-Orient. Dans les pays tropicaux d'Afrique et d'Amérique, où la contamination est plutôt liée à l'absorption d'oocystes issus de chats domestiques et de félidés sauvages, la prévalence est faible dans les zones où le climat est chaud et sec (peu favorable à la survie des oocystes sur le sol) mais peut être très élevée, jusqu'à 80 % parfois, dans les régions humides (9, 11-13).

### ► Pathogénie chez le patient immunodéprimé

Chez les patients immunodéprimés, la toxoplasmose est une infection opportuniste<sup>1</sup> grave qui peut survenir selon deux modes principaux :

- la réactivation d'une toxoplasmose ancienne chez les patients souffrant d'un déficit important de l'immunité cellulaire T. En pratique, ce phénomène de réactivation d'une toxoplasmose ancienne est principalement observé dans deux contextes cliniques, à savoir chez les patients infectés par le VIH avec des CD4 inférieurs à 100/mm<sup>3</sup> et chez les patients greffés de moelle, en l'absence de prophylaxie anti-toxoplasmique ;
- une primo-infection le plus souvent secondaire à une transmission par le greffon lors de la greffe d'un organe solide d'un donneur infecté par le toxoplasme vers un receveur négatif en pré-transplantation (transmission *via* l'organe transplanté de toxoplasmes enkystés) (6, 8, 14, 15). Les patients receveurs de CSH ou d'organe peuvent également développer une toxoplasmose sévère en cas d'acquisition de l'infection en post-greffe (16).

<sup>1</sup> On parle d'infection opportuniste lorsque l'infection ou sa gravité sont directement dépendantes de l'existence d'un déficit immunitaire sous-jacent (14).

## ► Présentations cliniques chez le patient immunodéprimé

Alors que l'infection à *Toxoplasma gondii* est le plus souvent asymptomatique ou de symptomatologie bénigne chez les personnes immunocompétentes (hors contexte de toxoplasmose congénitale), elle peut présenter des manifestations très graves chez les patients immunodéprimés.

Les descriptions classiques distinguent les formes localisées et les formes disséminées mais la réalité est souvent moins tranchée. Dans les formes localisées, la localisation la plus fréquente de la toxoplasmose est le système nerveux central. La seconde localisation est oculaire, avec une grande variété de lésions cliniques, de type rétinohoréïdite, uni- ou multifocales ou diffuses, parfois bilatérales ; elles sont souvent plus étendues et hémorragiques que chez les patients immunocompétents. On observe également des formes pulmonaires, qui se traduisent par une pneumopathie fébrile dyspnéïsante évoquant la pneumocystose. Enfin, le tachyzoïte de *T. gondii* pouvant pénétrer dans n'importe quel type de cellules, la littérature est riche de cas rapportés dans les localisations les plus diverses (médullaires, musculaires, cutanées, hépatiques, digestives, cardiaques, testiculaires) traduisant, dans la plupart des cas, une dissémination parasitaire par voie hématogène. Dans le cas des formes disséminées, le tableau est celui d'une fièvre isolée dont le diagnostic n'est parfois fait que sur les localisations viscérales secondaires (13-15).

## ► Méthodes de diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de la toxoplasmose repose, selon le contexte clinique et le statut immunitaire du patient, sur la recherche d'anticorps spécifiques anti-Toxoplasma et/ou sur la recherche directe du parasite ou de son ADN. L'ensemble des examens biologiques et techniques actuellement utilisés ont été décrits dans le rapport d'évaluation prémentionné dédié à la toxoplasmose chez le sujet immunocompétent (2). Il est proposé de s'y reporter pour ces éléments généraux de méthodes diagnostiques, communs aux différents contextes clinico-biologiques de la toxoplasmose. Les spécificités d'utilisation des tests diagnostiques liées au contexte des patients immunodéprimés font partie de l'objet de la présente évaluation et sont donc traitées dans la partie « Résultats de l'évaluation » du présent argumentaire.

## 2.2 Toxoplasmose du patient infecté par le VIH

### 2.2.1 Pathogénie et données épidémiologiques

Au cours de l'infection par le VIH, la destruction progressive des lymphocytes T CD4+ en l'absence de traitement conduit, avec le temps, à une augmentation croissante du risque de toxoplasmose opportuniste par réactivation de kystes tissulaires latents (8, 14, 17). Il existe une relation forte entre le taux de cellules T CD4+ et la survenue d'une toxoplasmose cérébrale. Cette manifestation clinique est rare chez les patients infectés par le VIH (dits « patients VIH ») ayant un taux de lymphocytes T CD4+ supérieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> et se manifeste la plupart du temps chez des patients ayant un taux de CD4 inférieur à 100 cellules/mm<sup>3</sup> (13, 17-21).

Chez les patients VIH, l'encéphalite toxoplasmique est une des infections opportunistes les plus fréquentes compliquant l'évolution de la maladie, et la première cause de lésion focale intracérébrale chez ces patients (22). Avant l'ère des thérapies antirétrovirales actuelles, l'incidence annuelle de l'encéphalite toxoplasmique était d'environ 33 % chez les patients séropositifs pour *T. gondii* en immunodépression avancée et ne recevant pas de prophylaxie active contre ce parasite (8, 13, 20). On estime que le risque à vie d'un patient VIH non traité et séropositif pour *T. gondii* de développer une encéphalite toxoplasmique est de l'ordre de 25 % (22). Les thérapies actuelles, qui restaurent la réponse immunitaire T, ont permis une forte diminution de l'incidence de cette infection opportuniste (22).

### 2.2.2 Symptomatologie

Chez les patients VIH, la présentation clinique la plus fréquente de l'infection à *T. gondii* est une encéphalite focale qui associe une fièvre à une symptomatologie neurologique très variée : cépha-

lées, déficits moteurs ou sensitifs, comitialité, troubles psychiatriques. Les signes focaux peuvent inclure une hémiparésie, un déficit du champ visuel, une dysphasie, un syndrome cérébelleux et divers troubles du mouvement, la toxoplasmose ayant une prédilection pour les ganglions de la base. Les anomalies neurologiques focales progressent généralement sur une période de quelques jours à quelques semaines. Certains patients présentent des signes d'encéphalite diffuse avec confusion, convulsions et altération de conscience. Cette situation peut rapidement progresser vers le coma et la mort en l'absence de traitement (14, 15, 17, 18, 22, 23). La seconde localisation la plus fréquente au cours de l'infection par le VIH est oculaire, avec une localisation cérébrale associée dans 10 à 40 % des cas à la localisation oculaire. Les autres manifestations cliniques, plus rarement rencontrées chez le patient VIH, incluent pneumonie, myélite et infection disséminée (8, 18, 22).

### **2.2.3 Traitement et prévention<sup>2</sup>**

#### **► Traitement curatif et prophylaxie secondaire**

##### **Traitements de référence et alternatifs**

De façon consensuelle dans la littérature, le traitement de référence de la toxoplasmose cérébrale est l'association pyriméthamine et sulfadiazine, combinée systématiquement à de l'acide folinique pour prévenir la myélotoxicité de la pyriméthamine (11, 13, 14, 17, 18, 22, 24). Il est à noter que dans 40 à 60 % des cas, l'association pyriméthamine/sulfadiazine est cause d'effets indésirables. En effet, à côté de la toxicité hématologique principalement due à la pyriméthamine, existe la survenue d'exanthème (lié aux sulfonamides) volontiers fébrile, cédant le plus souvent sous traitement symptomatique. Une surveillance clinique rigoureuse est nécessaire du fait du risque de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell (11, 19).

En cas d'intolérance à la sulfadiazine ou de réponse insatisfaisante à l'association pyriméthamine/sulfadiazine/acide folinique, l'association pyriméthamine/clindamycine/acide folinique est le traitement alternatif préférentiellement recommandé (11, 14, 17, 22). L'expérience est dite plus limitée pour les autres thérapies mentionnées dans la littérature, qui sont (i) l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (ou cotrimoxazole), mieux tolérée que l'association pyriméthamine/sulfadiazine, et (ii) l'atovaquone, l'azithromycine, la dapsonne ou la clarithromycine, toutes en combinaison avec la pyriméthamine (17, 18, 22, 24).

##### **Traitements adjuvants**

Un traitement anticonvulsivant est recommandé dans la littérature si le patient présente des crises épileptiques ou a un historique de comitialité. Il doit alors être poursuivi pendant toute la durée du traitement antitoxoplasmique d'attaque (17, 22, 24).

La prescription d'une corticothérapie est indiquée chez les patients présentant des symptômes de pression intracrânienne augmentée (céphalées, vomissements, somnolence...), mais elle n'est pas recommandée systématiquement car toute réponse clinique ou radiologique peut alors être due à la réduction de l'œdème cérébral plutôt qu'à une réponse au traitement d'épreuve antitoxoplasmique. En outre, la corticothérapie présente le risque de rendre non contributive la biopsie cérébrale en cas d'échec du traitement d'épreuve antitoxoplasmique avec suspicion de lymphome cérébral (17, 22, 24).

---

<sup>2</sup> Ce chapitre, ainsi que le chapitre équivalent pour les patients receveurs de CSH ou d'organe, ne constitue pas des recommandations de la HAS ; il se veut une revue générale des recommandations récentes identifiées, revue qui participe à la présentation du contexte.

## Durée de traitement

Le traitement choisi est maintenu en attaque pendant au moins six semaines, jusqu'à réponse clinique et radiologique complète<sup>3</sup> (11, 13, 17, 18, 22, 24). Une réponse clinique et radiologique est normalement obtenue chez 90 % des patients dans les 14 jours suivant l'initiation du traitement (17, 22).

## Traitement de maintenance (prophylaxie secondaire)

A l'issue du traitement initial, tous les patients reçoivent un traitement de maintenance pour prévenir une rechute jusqu'à reconstitution immune sous traitement antirétroviral efficace. La prophylaxie secondaire repose sur la poursuite du traitement initial à doses réduites : pyriméthamine/sulfadiazine/acide folinique préférentiellement, qui assure également la prophylaxie de la pneumocystose, ou pyriméthamine/clindamycine/acide folinique pour les patients intolérants à la sulfadiazine (dans ce cas, un agent additionnel, tel que de la pentamidine en aérosol doit être administré pour prévenir la pneumocystose). Le cotrimoxazole ou l'atovaquone, seule ou associée à la pyriméthamine ou la sulfadiazine, sont des alternatives possibles (efficaces conjointement contre la pneumocystose) mais moins documentées (17, 18, 22, 24).

L'interruption de prophylaxie peut être envisagée si le patient se maintient sans signes radiologiques ni symptômes de toxoplasmose cérébrale à l'issue du succès de la thérapie initiale, et que le taux de CD4 est supérieur à 200/mm<sup>3</sup> pendant au moins six mois en réponse à un traitement antirétroviral efficace (17, 22, 24). Il est recommandé de contrôler la résolution des symptômes par imagerie cérébrale (préférentiellement IRM) avant de stopper le traitement (17, 18).

### ► Prévention primaire

#### Prophylaxie médicamenteuse

Si un patient VIH est séropositif pour la toxoplasmose avec un taux de CD4 inférieur à 100/mm<sup>3</sup> et qu'il ne reçoit pas une prophylaxie efficace conjointement contre la pneumocystose et la toxoplasmose, une prophylaxie primaire spécifique contre la toxoplasmose est recommandée. Actuellement, la prophylaxie primaire préférentiellement préconisée est l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole). La dapsonne en association avec la pyriméthamine et l'acide folinique est une alternative, à réserver aux patients intolérants au cotrimoxazole. L'atovaquone, seule ou en association avec la pyriméthamine et l'acide folinique, peut également être envisagée. Tous ces traitements sont également actifs en prévention de la pneumocystose (14, 17, 18, 21, 22, 24).

La prophylaxie primaire peut être suspendue lorsqu'en réponse à un traitement antirétroviral efficace, le taux de CD4 se maintient supérieur à 200 CD4/mm<sup>3</sup> pendant au moins trois mois (14, 17, 18, 21, 22).

#### Règles hygiéno-diététiques

Chez les patients VIH qui sont séronégatifs pour la toxoplasmose, l'objectif est d'éviter la contamination. Les conseils de prévention sont identiques à ceux donnés aux femmes enceintes séronégatives pour la toxoplasmose (4, 7, 9, 10, 14, 25). Les principales mesures, présentées dans le rapport de février 2017 dédié aux sujets immunocompétents, sont rappelées ci-dessous (2). Elles couvrent les différents modes de contamination.

#### *Pour éviter l'infection par les kystes :*

- ne pas consommer de viande mal cuite, en particulier du porc, du mouton et de l'agneau ;
- la viande doit être cuite au cœur du morceau à 67°C ou avoir été congelée trois jours à -12°C ;

<sup>3</sup> Une imagerie est recommandée vers la fin de la deuxième ou troisième semaine de traitement, puis à nouveau deux à quatre semaines plus tard (18).

- la salaison et le fumage ne détruisent pas les parasites ;
- se laver les mains après avoir manipulé de la viande crue ;
- nettoyer les surfaces et les ustensiles ayant été en contact avec de la viande crue (prévention des contaminations croisées).

*Pour éviter l'infection par les oocystes :*

- la personne non immunisée peut garder son chat, dans la mesure où ce dernier ne rentre pas dans la cuisine, et où sa litière est changée par une autre personne, ou par elle-même, à condition de porter des gants et de se laver les mains ensuite. En outre, il est préconisé de réduire le risque d'exposition des chats domestiques en les gardant à l'intérieur, et en ne leur donnant que des aliments cuits, en conserve ou secs ;
- porter des gants au moment de manipuler des substances (sable, terre, éléments de jardinage) pouvant avoir été contaminées par des selles de chat et bien se laver les mains et les ongles par la suite ;
- bien se laver les mains et bien laver les ustensiles à la suite de la manipulation d'aliments souillés par de la terre ;
- bien peler ou laver les fruits et légumes consommés crus ;
- ne pas consommer d'œufs crus ou de lait cru ;
- consommer de l'eau commercialisée ;
- éviter de consommer des fruits de mer.

## 2.3 Toxoplasmose du patient greffé de CSH ou transplanté d'organe

### Préambule

Une greffe ou transplantation est une opération consistant à remplacer un organe (ou un tissu) malade par un organe (ou tissu) sain, appelé « greffon » ou « transplant », provenant d'un donneur. En toute rigueur, les deux termes ne sont pas synonymes, la différence étant qu'une transplantation est réalisée avec une anastomose chirurgicale des vaisseaux sanguins nourriciers et/ou fonctionnels, alors que la greffe est avasculaire. Par conséquent, font l'objet d'une transplantation les organes tels que le cœur, les poumons, le foie, le pancréas ou les reins, tandis que les greffes concernent les CSH, la cornée ou encore la peau<sup>4</sup>. En pratique, le terme « greffe » est souvent utilisé indifféremment qu'il s'agisse techniquement d'une greffe ou d'une transplantation.

### 2.3.1 Pathogénie et données épidémiologiques

#### ► Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

#### Pathogénie

La greffe de CSH consiste en un transfert de cellules souches<sup>5</sup> d'un individu vers un autre (greffe allogénique) ou à un retour de cellules prélevées d'un individu vers le même individu après un traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie à forte intensité destiné à éliminer les cellules tumorales résiduelles du patient résistantes aux traitements standard (greffe autologue). La grande majorité des receveurs de CSH subit une déplétion lymphocytaire quasi-totale et doit conduire une reconstitution lymphoïde *via* les lymphocytes matures et progéniteurs lymphoïdes contenus dans le greffon. En outre, les cellules progénitrices hématopoïétiques allogéniques requièrent une immunosuppression importante pour prévenir le rejet de greffe (26, 27). La période d'immunodépression commence avec le traitement immunosuppresseur. Le déficit immunitaire, et donc le risque infec-

---

<sup>4</sup> Sources : dictionnaire de Médecine Flammarion, 7<sup>ème</sup> édition, 2001 ; encyclopédie Larousse en ligne : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/greffe/13410>

<sup>5</sup> Les cellules souches peuvent être collectées à partir du sang périphérique, de la moelle osseuse ou du sang de cordon ombilical des nouveau-nés.

tieux, est maximal en début de traitement, dans les semaines ou mois qui suivent la greffe, puis décroît progressivement au fur et à mesure que les traitements immunosuppresseurs diminuent et/ou que la reconstitution immunitaire s'effectue (14).

Dans le contexte des greffes de CSH, la toxoplasmose est une complication qui survient principalement à la suite d'une réactivation d'infection toxoplasmique latente (permise par l'immunosuppression) chez un patient receveur séropositif pour la toxoplasmose en pré-greffe (dit R+) (6, 8, 19, 28, 29). Le mécanisme est comparable à celui observé chez le patient VIH (réactivation des kystes toxoplasmiques présents dans les tissus puis dissémination hématogène du toxoplasme) (19, 26, 30). *A contrario*, le risque de transmission de l'infection entre un donneur séropositif (dit D+) et un receveur séronégatif (dit R-) pour la toxoplasmose en pré-greffe de CSH est théorique mais non confirmé, hormis si l'infection du donneur est récente et active, avec présence de tachyzoïtes dans le sang. On estime en effet qu'il n'y a pas de risque de transmission de kystes toxoplasmiques par les cellules souches hématopoïétiques (8, 19).

Par ailleurs, en dehors de l'exceptionnelle situation d'infection toxoplasmique récente d'un donneur avant synthèse et détectabilité des anticorps anti-Toxoplasma, on peut considérer qu'il n'y a pas de risque de transmission entre un donneur séronégatif en pré-greffe (dit D-) et un receveur R-. Les patients R- restent néanmoins susceptibles d'acquisition de l'infection par ingestion de kystes ou oocystes toxoplasmiques (8, 19).

## Incidence

La toxoplasmose est l'infection parasitaire la plus fréquente en France chez les patients greffés (et transplantés également), même si elle reste une complication rare (14). L'incidence de la toxoplasmose chez les patients greffés de CSH serait en moyenne de 0,8 %, variant de 0,4 % dans les zones géographiques de faible endémie à 2-4 % dans les zones à plus forte séroprévalence, incluant la France (31, 32). Les cas sont essentiellement rapportés chez des patients receveurs d'allogreffe R+ (28, 31, 32). La fréquence de la toxoplasmose est plus faible chez les receveurs autologues, de même que chez les patients receveurs d'allogreffe R-<sup>6</sup> (8, 19, 28, 31).

## ► Transplantation d'organe

### Pathogénie

Le risque de toxoplasmose sévère chez le patient transplanté d'organe est usuellement causé par une discordance (également appelée *mismatch*) entre les statuts sérologiques d'un donneur chroniquement infecté (D+) et d'un receveur séronégatif (R-) qui reçoit un greffon contenant des toxoplasmes enkystés (16, 19, 26, 30, 33, 34). Dans cette situation, l'infection est liée à la réactivation des kystes présents dans le greffon sous l'influence du traitement immunosuppresseur qui favorise l'éclatement des kystes et la diffusion des tachyzoïtes, entraînant une primo-infection sévère chez le receveur R- (16). Le cœur étant un site majeur d'enkystation du parasite, on observe que les transplantations cardiaques et cœur-poumons sont les plus à risque de transmission de l'infection par le greffon (6, 15, 16, 19, 30, 34, 35). La transmission d'un donneur D+ à un receveur R+ par transplantation d'organe semble possible s'ils sont porteurs de souches différentes, mais serait très rare (19).

Dans les transplantations de type D-/R-, il n'y a pas par définition de risque de transmission de l'infection lors de la transplantation, mais les patients R- restent susceptibles d'acquisition de l'infection en post-transplantation (8).

La toxoplasmose du patient transplanté peut être aussi la conséquence d'une réactivation d'infection ancienne (patient R+), quelle que soit la sérologie du donneur (24, 37). Néanmoins, la

---

<sup>6</sup> Dans une revue systématique des cas de toxoplasmose post-greffe de CSH rapportés dans la littérature, qui a identifié 386 cas à date de janvier 2015 (sans limite inférieure de temps), 92 % des cas de toxoplasmose sont survenus chez des sujets allogreffés, parmi lesquels 73 % étaient R+ et 8 % R- (19 % de sérologie pré-greffe inconnue) ; 6 % des cas sont survenus chez des patients autogreffés (type de greffe inconnu dans 2 % des cas) (28).

réactivation de toxoplasmose chronique chez les receveurs R+ est usuellement asymptomatique ou associée à une morbidité minimale dans le cas des transplantations d'organe (16, 33, 36). Les patients R+ semblent en effet généralement protégés de toute toxoplasmose cliniquement expressive par leur l'immunité résiduelle, même lorsque le greffon contient des formes enkystées (37). Les rares cas rapportés de toxoplasmose disséminée liée à une réactivation semblent avoir été favorisés par une intensification du traitement immunosuppresseur (cas de rejet aigu) (30).

## **Incidence**

Dans les cas de discordance sérologique D+/R- en transplantation cardiaque, l'incidence de la toxoplasmose en l'absence de prophylaxie a été rapportée entre 30 et 75 %. Les cas de transmission de l'infection par des organes autres que cœur/cœur-poumon sont beaucoup moins fréquents et concernent principalement le rein et le foie<sup>7</sup> (6, 19, 23, 35, 39).

### **2.3.2 Manifestations cliniques**

Chez les patients receveurs d'allogreffe de CSH, l'apparition des symptômes cliniques survient le plus souvent dans les trois premiers mois suivant la greffe, avec 95 % des cas survenant dans les six mois post-greffe (<10 % des cas avant 30 jours et 15-20 % des cas au-delà de 100 jours) (6, 8, 16, 19, 26, 29, 40). Chez les transplantés d'organe contaminés par un greffon contenant des kystes de *T. gondii*, les manifestations cliniques s'expriment également habituellement dans les trois mois suivant la transplantation.

Le système nerveux central est le principal organe atteint, sous la forme d'une encéphalite avec abcès cérébraux le plus souvent, mais des lésions cérébrales diffuses et des méningites ont également été rapportées. Pneumonie, myocardite, péricardite, hépatite et chorioretinite sont également rencontrées avec fréquemment dissémination et atteinte d'organes multiples (14, 16, 19, 23, 37, 38, 40, 41). Ainsi, chez le patient greffé ou transplanté, une fièvre inexplicée, des manifestations neurologiques, une détresse respiratoire, un abcès du foie, une myocardite ou une chorioretinite peuvent évoquer une toxoplasmose (16).

Le pronostic de ces formes de toxoplasmose est sévère, mortel en l'absence de traitement. Chez les patients allogreffés de CSH, le taux de mortalité est compris entre 60 et 100 % en l'absence d'instauration rapide d'un traitement (8, 28, 29, 32). La mortalité peut néanmoins être significativement diminuée quand la toxoplasmose est détectée précocement et traitée. Si un traitement est institué rapidement, 60 % des patients peuvent survivre. Le facteur le plus important est le site de l'infection, les infections généralisées ayant le plus mauvais pronostic (16, 28).

### **2.3.3 Traitement et prévention<sup>8</sup>**

#### **► Traitement curatif et prophylaxie secondaire**

Le traitement curatif de la toxoplasmose chez le patient greffé ou transplanté repose, en première intention, sur l'association pyriméthamine/sulfadiazine/acide folinique, ou pyriméthamine/clindamycine/acide folinique si la patient est allergique aux sulfamides (14, 16, 29, 33, 36, 42). L'association pyriméthamine/atovaquone/acide folinique est une autre alternative, qui semble moins fréquemment utilisée (42). Le traitement choisi est administré à doses curatives pendant au moins trois à six semaines. Il est suivi par un traitement de maintenance (traitement curatif à doses réduites ou cotrimoxazole) administré tant que persiste l'immunodépression (14, 33, 36, 42).

---

<sup>7</sup> Dans une revue systématique des cas rapportés dans la littérature sur la période 1966-2005, 52 cas de toxoplasmose invasive ont été identifiés chez des receveurs d'organes non cœur/cœur-poumon sur cette période, majoritairement suite à transplantation rénale (66 %) ou hépatique (23 %) (38).

<sup>8</sup> Voir *supra* p.11, note n°2.

## ► Prévention primaire

### Prophylaxie médicamenteuse

#### *Traitements*

La prophylaxie la plus largement utilisée dans les centres de greffe et de transplantation en Europe semble être le cotrimoxazole, traitement actif conjointement contre la toxoplasmose et la pneumocystose<sup>9</sup> (14, 16, 19, 28). Lorsque le cotrimoxazole ne peut pas être utilisé (notamment en raison de son effet myélosuppresseur pouvant être problématique dans le cas des patients greffés de CSH), une stratégie anti-toxoplasmique spécifique est préconisée chez certains patients (cf. ci-dessous) sachant que l'alternative la plus couramment utilisée en prévention de la pneumocystose est inefficace en prévention de la toxoplasmose (aérosol de pentamidine). Différentes alternatives pour lesquelles les connaissances sont plus limitées peuvent alors être proposées, parmi lesquelles atovaquone seule, ou différentes molécules en association avec la pyriméthamine et l'acide folinique : sulfadoxine, sulfadiazine, dapsons, azithromycine ou clindamycine (19, 23, 26, 28).

#### *Patients concernés*

La mise en place d'une prophylaxie anti-toxoplasmique semble communément préconisée dans la littérature chez les patients R+ receveurs d'une allogreffe de CSH (19, 28, 31). L'intérêt d'une telle prophylaxie semble moins consensuel dans les autogreffes, certains auteurs ne la recommandant pas et d'autres proposant de la limiter à certaines situations (par exemple patients ayant un historique de toxoplasmose symptomatique) (26, 28, 31). En pratique, il semble que l'administration ou non d'une prophylaxie chez les patients R+ greffés de CSH, qu'il s'agisse d'allogreffe ou autogreffe, soit fonction des pays et, au sein d'un même pays (y compris en France), des centres de greffe (16, 31). Concernant les patients R+ transplantés d'organe, la très faible incidence des réactivations toxoplasmiques sévères chez ces patients semble ne pas justifier de préconiser un traitement prophylactique anti-toxoplasmique spécifique lorsque ces patients ne peuvent pas recevoir de cotrimoxazole normalement administré en prévention de la pneumocystose (19, 30, 37).

Une chimioprophylaxie semble généralement recommandée également chez les transplantés cardiaques dans les cas de sérodiscordances D+/R-, bien que l'administration systématique ou non d'une prophylaxie semble en pratique également dépendre des centres dans ce cas (6, 14, 16, 19, 36).

#### *Durée de traitement*

Il semble ne pas y avoir de consensus clair concernant le moment d'initiation de la prophylaxie. Dans le cas des greffes de CSH, commencer immédiatement la prophylaxie après la greffe expose le patient à un certain degré de toxicité médicamenteuse à l'égard des cellules greffées et peut retarder la prise de greffe, mais retarder la prophylaxie expose le patient à un risque de toxoplasmose. Le groupe d'étude de parasitologie clinique de l'ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease*) considère qu'un délai de 30 jours après la greffe semble raisonnable avant initiation de la prophylaxie, dans la mesure où 90 % des cas de toxoplasmose surviennent plus de 30 jours après la greffe (19).

La prophylaxie semble généralement préconisée pendant au moins six mois (90 % des cas survenant pendant cette période), ou jusqu'à régression du déficit immunitaire du fait de la reconstitution immunitaire ou de la baisse des traitements immunosuppresseurs (14, 16, 19, 36).

---

<sup>9</sup> Des cas de réactivation toxoplasmique, bien que rares, ont néanmoins été rapportés chez des patients recevant du cotrimoxazole (26, 40).

### Conseils hygiéno-diététiques

De manière générale, une prévention primaire par des conseils hygiéno-diététiques identiques à ceux fournis à la femme enceinte est préconisée dans la littérature si le receveur n'est pas immunisé contre la toxoplasmose en pré-greffe/transplantation (14, 16, 19, 23). Ces conseils, présentés dans le rapport d'évaluation de février 2017 dédié aux sujets immunocompétents, ont également été rappelés plus haut dans le présent document (partie 2.2.3) (2).

## 2.4 Conditions actuelles de la prise en charge des tests diagnostiques par l'Assurance maladie

Les tests diagnostiques de la toxoplasmose actuellement pris en charge par l'Assurance maladie *via* leur inscription à la NABM sont listés et commentés dans le Tableau 1. Globalement, sont actuellement inscrits :

- les tests permettant le diagnostic sérologique d'infection toxoplasmique (à l'exception du test de mesure d'avidité des IgG) ;
- les méthodes de recherche directe du parasite permettant le diagnostic prénatal de toxoplasmose congénitale ;
- les tests sérologiques de diagnostic néonatal de toxoplasmose congénitale.

Sont également inscrits à la NABM les examens microbiologiques permettant la recherche directe du parasite sur des prélèvements biologiques divers, notamment le LBA (code 5230) et le LCS (code 5231).

Dans l'état actuel de la nomenclature, le test de mesure d'avidité des IgG anti-Toxoplasma, la recherche de l'ADN du toxoplasme par PCR dans des prélèvements biologiques autres que le liquide amniotique, ainsi que les examens de profils immunologiques comparés compartiment/sérum et de recherche de synthèse locale d'anticorps dans des compartiments autres que le sang ne sont pas inscrits à la NABM, mais ils sont inscrits sur le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) ou sur sa liste complémentaire, ce qui permet leur prise en charge au titre de la Mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) G03 lorsqu'ils sont réalisés en établissement de santé (cf. Tableau 2). Les conclusions du rapport d'évaluation de février 2017 dédié aux sujets immunocompétents et à la toxoplasmose oculaire ont proposé l'inscription à la NABM de plusieurs de ces examens dans certains contextes clinico-biologiques : test de mesure d'avidité des IgG, de la recherche par PCR de l'ADN du toxoplasme dans différents prélèvements néonataux (placenta, sang de cordon, sang périphérique du nouveau-né, liquide amniotique), des profils immunologiques comparés mère-enfant et des tests diagnostiques sérologiques et moléculaire (PCR) de la toxoplasmose sur liquides oculaires. La HAS a précisé en outre que tous ces examens devraient relever préférentiellement de laboratoires experts de la toxoplasmose, un laboratoire expert étant défini notamment 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 les différents cliniciens et d'autres laboratoires experts (2).

Il est à noter également que la recherche du toxoplasme par examen immunohistochimique sur biopsie cérébrale est inscrite à la Classification commune des actes médicaux (CCAM, section 17.02.06.01, intitulée « Examen immunologique de prélèvement cellulaire ou tissulaire »).

Enfin, il semble important de rappeler que les patients VIH, receveurs de greffe de CSH et transplantés d'organe sont régulièrement suivis dans le cadre de visites hospitalières au cours desquelles la prise en charge financière de leurs examens diagnostiques entre dans le cadre de la T2A.

**Tableau 1. Tests diagnostiques de la toxoplasmose inscrits à la NABM en mars 2017.**

Code	Libellé	Description
1420	Toxoplasmose cas général : dépistage : SD initial (2 isotypes différents).	Tests permettant le diagnostic sérologique d'infection toxoplasmique, en particulier chez la femme enceinte.  La prise en charge de ces tests est prévue dans différentes conditions de réalisation : dépistage/suivi, test initial/contrôle du test initial.  Deux contextes cliniques sont distingués : "grossesse" et "cas général" avec des examens associés identiques.
1421	Toxoplasmose cas général : dépistage : contrôle du SD initial sur autre prél.	
1422	Toxoplasmose cas général : suivi : SD de surveillance (2 isotypes différents).	
1423	Toxoplasmose cas général : suivi : SD de contrôle (2 sérums en parallèle).	
1430	Toxoplasmose grossesse : dépistage : SD initial (2 isotypes différents).	
1431	Toxoplasmose grossesse : dépistage : contrôle du SD initial sur autre prél.	
1432	Toxoplasmose grossesse : suivi : SD de surveillance (2 isotypes différents).	
1433	Toxoplasmose grossesse : suivi : SD de contrôle (2 sérums en parallèle).	Recherche directe du parasite par deux techniques d'isolement, sans type(s) de prélèvement(s) précisé(s).  Deux contextes cliniques sont distingués : "grossesse" et "cas général" avec des examens associés identiques.
1424	Toxoplasmose cas général : culture cellulaire.	
1425	Toxoplasmose cas général : inoculation souris.	
1426	Toxoplasmose cas général : culture et inoculation.	
1434	Toxoplasmose grossesse : culture cellulaire.	
1435	Toxoplasmose grossesse : inoculation souris.	Tests permettant le diagnostic sérologique de toxoplasmose congénitale chez le nouveau-né.
1436	Toxoplasmose grossesse : culture et inoculation.	
1437	Toxoplasmose nouveau-né : SD de surveillance par plusieurs techniques.	
4060	DPN : toxoplasmose : culture cellulaire.	Diagnostic prénatal - recherche directe du parasite dans le liquide amniotique par trois techniques possibles.
4061	DPN : toxoplasmose : inoculation à souris.	
4062	DPN : toxoplasmose : culture cellulaire + inoculation à souris.	
4063	DPN : recherche de l'ADN toxoplasmose.	

*SD, sérodiagnostic ; DPN, diagnostic prénatal.*

**Tableau 2. Tests diagnostiques de la toxoplasmose inscrits sur le RIHN ou sa liste complémentaire en mars 2017.**

Code RIHN ou liste complémentaire	Libellé
G114	Toxoplasmose : recherche d'autres marqueurs de toxoplasmose évolutive pour datation et évaluation du risque si sérologie de dépistage évoquant une infection évolutive : IgG.
G115	Toxoplasmose : recherche d'autres marqueurs de toxoplasmose évolutive pour datation et évaluation du risque si sérologie de dépistage évoquant une infection évolutive : IgM.
G116	Toxoplasmose : recherche d'autres marqueurs de toxoplasmose évolutive pour datation et évaluation du risque si sérologie de dépistage évoquant une infection évolutive : IgA.
G117	Toxoplasmose : avidité IgG.
G118	Toxoplasmose : dépistage chez nouveau-né d'une mère à risque toxoplasmique : profils immunologiques comparés mère-enfant, enfant-enfant,... par <i>Enzyme-Linked-Immunofiltration Assay</i> (ELIFA) ou par immunoempreinte (WB) pour un isotype.
G119	Toxoplasmose : suivi du nourrisson ou du jeune enfant né d'une mère à risque toxoplasmique : suivi : SD de surveillance avec titrage des IgG et recherche de 2 autres isotypes dont obligatoirement IgM.
G120	Toxoplasmose : suivi du nourrisson ou du jeune enfant né d'une mère à risque toxoplasmique : SD de surveillance avec titrage des IgG et recherche de 2 autres isotypes dont obligatoirement IgM.
G122	Toxoplasmose : autres liquides biologiques (humeur aqueuse, LCR.....) : deux techniques décelant des anticorps de 2 isotypes dont IgG.
G123	Toxoplasmose : charge immunitaire.
G124	Toxoplasmose : profils immunologiques comparés compartiment/sérum par <i>Enzyme-Linked-Immunofiltration Assay</i> (ELIFA) ou par immunoempreinte (WB) pour un isotype.
N151	Détection par PCR classique ou temps réel simplex de champignons ou parasites (hors diagnostic prénatal de la toxoplasmose et hors les microorganismes inscrits à la NABM).

### 3. Méthode

#### 3.1 Champ et méthode d'évaluation

##### 3.1.1 Champ d'évaluation

L'objectif de la présente évaluation est l'actualisation de la NABM pour ce qui est des actes relatifs au diagnostic biologique de la toxoplasmose dans leur ensemble chez les patients immunodéprimés. Par conséquent, sont considérés comme entrant dans le champ de l'évaluation tous les tests diagnostiques identifiés dans la littérature comme étant actuellement utilisés pour réaliser le diagnostic de toxoplasmose dans les principaux contextes cliniques concernés d'immunosuppression, contextes identifiés ainsi au stade de la feuille de route (1) : patients infectés par le VIH, patients receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques et patients transplantés d'organe.

##### 3.1.2 Méthode d'évaluation

Conformément à la feuille de route (1), la méthode mise en œuvre pour la présente évaluation repose sur deux axes complémentaires :

- analyse critique de la littérature synthétique (revues systématiques, méta-analyses, recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique, revues générales), identifiée par une recherche documentaire systématique ;
- recueil de la position argumentée du Centre national de référence de la toxoplasmose, de la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire, et de la Société francophone de transplantation, interrogés en tant que parties prenantes sur les pratiques professionnelles actuelles en matière d'utilisation des différents tests à évaluer et leurs points de vue sur les examens diagnostiques à réaliser.

#### 3.2 Recherche bibliographique et sélection documentaire

##### 3.2.1 Recherche bibliographique

La stratégie de recherche documentaire est présentée dans le Tableau 3 ci-dessous.

**Tableau 3. Stratégie de recherche bibliographique.**

<b>Bases de données interrogées</b>	<i>Medline</i> , <i>Cochrane Library</i> , Pascal, BDSP (Banque de données en santé publique), LiSSa (Littérature scientifique en santé)
<b>Recherches complémentaires</b>	Sites internet d'agences d'évaluation de technologies de santé, de structures gouvernementales et de sociétés savantes compétentes dans les domaines étudiés (françaises et étrangères) ; références des publications identifiées
<b>Période de recherche</b>	Recherche initiale sur la période janvier 2000 à décembre 2016, puis veille réalisée jusqu'à la validation du document par le Collège de la HAS
<b>Langues</b>	Français ou anglais

##### ► Recherche sur bases de données bibliographiques

La recherche bibliographique initiale a été menée sur les bases de données *Medline* et *Cochrane Library*, en se limitant à la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique, méta-analyses, revues systématiques), en incluant également les revues générales comme prévu initialement dans la feuille de route, compte tenu d'une part du caractère tenu de la littérature dans le champ des patients immunodéprimés, en particulier dans le

contexte des greffes et transplantations, et d'autre part de la faible qualité globale de la littérature portant sur les tests diagnostiques de la toxoplasmose quel que soit le contexte clinique.

En outre, l'analyse préliminaire des résultats de cette recherche a suggéré que les pratiques professionnelles concernant ces tests semblaient dépendre des pays, voire des centres, et que le référencement par type de publication sur *Medline* était parfois insuffisant dans le présent champ d'évaluation. Pour ces raisons, des recherches complémentaires sur bases de données ont été menées visant à identifier exhaustivement toutes les données de pratique française. Ces recherches ont été menées sur les bases de données *Medline*, Pascal, BDSF (Banque de données en santé publique) et LiSSa (Littérature scientifique en santé), indépendamment du type de publication.

La stratégie de recherche dans les bases de données est détaillée dans les tableaux en Annexe 1.

Le nombre total de références obtenu par la recherche dans les bases de données (recherche initiale et veille) est 164.

#### ► Recherches sur sites internet

La recherche sur bases de données a été complétée par une recherche de recommandations de bonne pratique (RBP), rapports d'évaluation de technologie de santé, méta-analyses ou revues systématiques publiés sur les sites internet de différents organismes (agences d'évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, ministère de la santé ...) (détail de la recherche et liste des sites internet consultés présentés en Annexe 1).

Cette recherche (recherche initiale et veille) a identifié 19 publications.

#### ► Recherches complémentaires

Afin d'identifier les publications susceptibles d'être contributives à l'évaluation mais qui n'auraient été identifiées ni par la recherche sur les bases, ni par celle sur sites internet, il a été réalisé une recherche dans les listes de références des publications déjà identifiées par ces précédentes recherches (et répondant aux critères de sélection de l'évaluation, voir ci-dessous), visant à identifier des références mentionnées de façon itérative, donc possiblement considérées comme « clés » pour justifier du rationnel d'utilisation des tests concernés par la présente évaluation.

Les sommaires de cinq revues francophones de biologie clinique ou maladies infectieuses ont également été examinés tout au long du projet (détails en Annexe 1).

Ces recherches complémentaires ont identifié 27 publications.

### 3.2.2 Sélection de la littérature

#### ► Critères de sélection

L'analyse initiale globale des 210 publications identifiées par la recherche documentaire décrite ci-dessus a confirmé la rareté des informations recherchées (*i.e.*, sur les actes diagnostiques préconisés) et la faible qualité des publications supports, confirmant l'analyse réalisée au stade de la feuille de route, mais a montré en outre que les pratiques apparaissaient parfois peu consensuelles. Aussi, afin que l'analyse critique de la littérature puisse prendre en compte l'ensemble des informations disponibles dans ce contexte de manque d'informations et d'hétérogénéité des pratiques, il n'a été réalisé aucune sélection sur critères méthodologiques. La sélection a ainsi été limitée aux critères suivants :

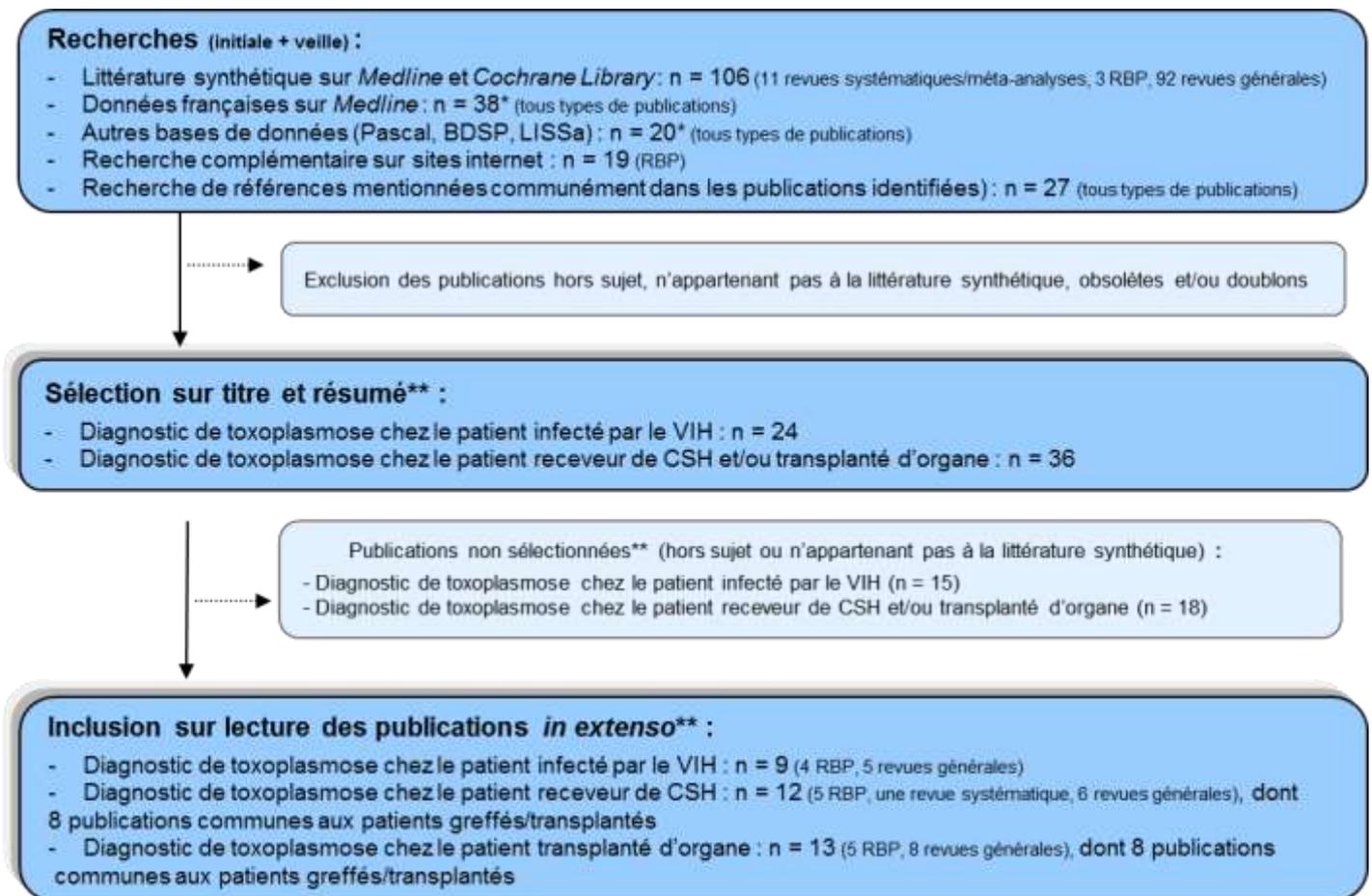
- exclusion des références ne se révélant pas *in fine* être une RBP, un rapport d'évaluation technologique, une méta-analyse, une revue systématique ou une revue générale ;
- inclusion des publications apportant des informations (nature des tests utilisés, techniques mises en œuvre, conditions de réalisation, stratégie diagnostique...) sur le diagnostic biologique de la toxoplasmose chez le patient immunodéprimé, en particulier dans les contextes suivants : patients infectés par le VIH, patients receveurs de CSH et patients transplantés d'organe ;

- exclusion des versions de RBP pour lesquelles il existait des versions plus récentes actualisées (publiées par les mêmes auteurs).

### ► Résultats de la recherche documentaire et de la sélection

Le processus de sélection est illustré dans le *flow chart* présenté en Figure 1 ci-dessous. Ce processus de sélection a abouti à retenir :

- neuf publications (quatre RBP, cinq revues générales) pour le diagnostic de toxoplasmose chez le patient VIH ;
- douze publications (cinq RBP, une revue systématique, six revues générales) pour le diagnostic de toxoplasmose chez le patient receveur de CSH ;
- treize publications (cinq RBP, huit revues générales) pour le diagnostic de toxoplasmose chez le patient transplanté d'organe.



**Figure 1. Processus de sélection documentaire pour l'évaluation des tests diagnostiques de la toxoplasmose dans les contextes cliniques concernés par l'évaluation.**

Légende : (\*), nombre de publications après exclusion des doublons identifiés avec la recherche de littérature synthétique sur *Medline* et *Cochrane Library* ; (\*\*), une même publication peut avoir été sélectionnée pour l'évaluation des tests diagnostiques dans plusieurs contextes cliniques de patients immunodéprimés ; BDSP, Banque de données en santé publique ; CSH, cellules souches hématopoïétiques, LISSa, Littérature scientifique en santé ; RBP, recommandations de bonne pratique.

### **3.3 Recueil de la position argumentée des organismes professionnels**

Le Centre national de référence de la toxoplasmose (CNR), la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), et la Société francophone de transplantation (SFT), ont été interrogés en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013, dans le cadre d'auditions. Les représentants, désignés par le CNR ou les présidents de société savante, ont eu à répondre à des questions qui leur avaient été précédemment envoyées par la HAS. Suite à ces auditions, la HAS a rédigé des comptes-rendus qui ont été soumis à relecture et validation par les parties prenantes. Les comptes-rendus intégraux de ces auditions figurent en Annexe 2, Annexe 3 et Annexe 4. Les résumés des positions de ces organismes ainsi recueillies, figurant dans le chapitre 4 de ce rapport « Résultats de l'évaluation » ont été rédigés par la HAS.

## 4. Résultats de l'évaluation

### Note de rédaction

Dans la suite du document :

- les anticorps (IgM et IgG) dont il est question dans ce rapport étant tous dirigés contre le toxoplasme, cette spécificité « anti-Toxoplasma » n'a pas été systématiquement précisée ;
- les termes « séropositif » et « séronégatif » font référence au statut du patient pour la présence ou l'absence respectivement d'IgG anti-Toxoplasma lorsque cela n'est pas précisé ;
- les sujets donneurs de CSH ou d'organe, séropositifs (présence d'IgG anti-Toxoplasma) ou séronégatifs (absence d'IgG anti-Toxoplasma) pour la toxoplasmose en pré-greffe sont nommés respectivement D+ et D-. Les sujets receveurs, séropositifs ou séronégatifs pour la toxoplasmose en pré-greffe sont nommés respectivement R+ et R-.

### 4.1 Eléments généraux

Au cours de leurs auditions (cf. compte-rendus en Annexe 2, Annexe 3 et Annexe 4), les organismes professionnels ont confirmé et précisé plusieurs points importants d'ordre général suggérés par l'analyse bibliographique. Ces points sont listés ci-dessous :

- les parties prenantes ont confirmé que les **données** disponibles concernant les tests diagnostiques de la toxoplasmose chez le patient immunodéprimé sont **peu nombreuses et hétérogènes**, la principale raison étant que la toxoplasmose survenant chez le patient immunodéprimé est un évènement rare qui concerne donc très peu de patients, regroupant de plus des situations hétérogènes : patients infectés par le VIH, patients receveurs de greffe de CSH (autogreffes/allogreffes, différentes sources de CSH...), patients transplantés d'organes (différents organes transplantés, plus ou moins à risque de contenir du toxoplasme enkysté), avec quatre types de situations de concordance/discordance d'immunité anti-toxoplasmique entre le donneur et le receveur<sup>10</sup> associés à des risques différents de développement d'une toxoplasmose évolutive dans les greffes/transplantations. Ces situations sont par ailleurs complexes. Les parties prenantes ont également confirmé que du fait du peu de données disponibles, les performances diagnostiques et l'utilité clinique de ces tests ne sont pas précisément connues ;
- l'analyse de la littérature n'a pas identifié de recommandations consensuellement établies quant aux indications et modalités de mise en œuvre de ces tests, et suggère que les pratiques professionnelles varient en fonction des pays, voire des centres de soins (centres de greffe/transplantation en particulier). Les organismes professionnels ont confirmé l'existence d'une forte **hétérogénéité des pratiques** de prise en charge des patients immunodéprimés à l'égard de la toxoplasmose, en particulier concernant les modalités de suivi biologique et de traitement (prophylactique ou préemptif) post-greffe, aussi bien au niveau international que national, les modalités de suivi apparaissant varier en France entre les centres de soins, voire les équipes médicales ;
- les organismes professionnels ont confirmé que les suspicions de toxoplasmose chez les patients immunodéprimés sont quasi-exclusivement prises en charge par des **équipes clinico-biologiques très spécialisées** dans ce domaine, généralement hospitalo-universitaires, compte tenu de la rareté et de la complexité des cas, avec des examens de biologie médicale réalisés dans des laboratoires experts de la toxoplasmose (cf. rapport de février 2017 dédié aux sujets immunocompétents, ou partie 2.4 du présent document pour la définition d'un laboratoire expert) ;
- les organismes professionnels s'accordent également sur le fait que, dans le contexte des patients immunodéprimés, il semble **parfois raisonnable de réaliser certains tests** malgré l'absence d'un niveau de preuve satisfaisant de leur intérêt, dans la mesure où ces tests sont

<sup>10</sup> Quatre situations possibles en pré-greffe : D+/R-, D+/R+, D-/R+, D-/R-.

parfois contributifs dans un faisceau de données, et où il s'agit d'un petit nombre de patients, fragiles et susceptibles de présenter une infection engageant le pronostic vital, mais qu'il est possible de traiter lorsque le diagnostic est posé. Ces tests semblent ainsi peu coûteux en regard de l'investissement humain et financier important globalement engagé en particulier dans la prise en charge lourde d'une greffe ou transplantation.

## 4.2 Diagnostic de toxoplasmose chez le patient infecté par le VIH

Il est rappelé (cf. contexte) que chez le patient VIH et séropositif pour la toxoplasmose, la réactivation du toxoplasme se traduit généralement par une encéphalite toxoplasmique. En lien avec ce constat, on observe que les publications portant sur le diagnostic de la toxoplasmose chez le patient VIH sont généralement dédiées au diagnostic d'une forme cérébrale de toxoplasmose chez ces patients.

L'analyse des neuf publications sélectionnées se rapportant aux tests diagnostiques de la toxoplasmose chez le patient VIH est résumée dans le tableau présenté en Annexe 2. Ces publications sont les suivantes :

### Recommandations de bonne pratique

- « *Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents* » - Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health (NIH) and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (HIVMA-IDSA) - 2016 (17) ;
- « *Red Book : 2015 Report of the committee on infectious diseases – Toxoplasma gondii Infections (Toxoplasmosis)* » - American Academy of Pediatrics (AAP) - 2015 (23) ;
- « *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2013* » - Ministère des affaires sociales et de la santé, Conseil national du Sida et Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales - 2013 (24)<sup>11</sup> ;
- « *British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals 2011* » - British HIV Association and British Infection Association - 2011 (22).

### Revue générale

- « *Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immunocompromised patients* » - Robert-Gangneux et al - 2016 (43) ;
- « *Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis* » - Robert-Gangneux et al. - 2012 (34) ;
- « *Human toxoplasmosis: which biological diagnostic tests are best suited to which clinical situations?* » - Murat et al. - 2009 (6) ;
- « *Toxoplasma gondii infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients* » - Pereira-Chioccia et al. - 2009 (20) ;
- « *Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient* » - Contini et al. - 2008 (13).

### 4.2.1 Préambule

#### ► Diagnostic présomptif

Dans ce contexte, la littérature sélectionnée s'accorde sur le fait que le diagnostic est le plus souvent souvent présomptif, reposant sur des bases sérologiques (séropositivité pour les IgG anti-Toxoplasma), un syndrome clinique en cohérence, des anomalies typiques en neuro-imagerie, et

<sup>11</sup> Des actualisations du rapport 2013 ont été publiées pour certains chapitres en 2014, 2015 et 2017 mais elles ne concernent pas la prise en charge de la toxoplasmose chez le patient VIH. La révision complète du rapport est prévue pour l'été 2017.

la confirmation par la réponse à un traitement empirique anti-toxoplasmique (réponse favorable clinique et radiologique attendue dans les sept à quatorze jours de traitement), ceci en l'absence de diagnostic alternatif probable (13, 17, 18, 20, 22, 23).

En radiologie, la tomodensitométrie et/ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM<sup>12</sup>) montrent habituellement typiquement des lésions multiples avec effet de masse dont la périphérie prend fortement le produit de contraste (prise de contraste annulaire), préférentiellement localisées dans la substance grise du cortex ou des ganglions de la base, et souvent associées à de l'œdème (13, 14, 17, 18, 22). La toxoplasmose peut aussi se manifester par une lésion cérébrale unique ou une encéphalite diffuse sans mise en évidence de lésions focales cérébrales en imagerie, cette dernière présentation tendant à être rapidement progressive et fatale (17).

**D'autres pathologies pouvant affecter le système nerveux central peuvent néanmoins partager des signes cliniques et radiologiques similaires à ceux de la toxoplasmose cérébrale, amenant à devoir rechercher dans certains cas une confirmation biologique de l'étiologie des signes neurologiques.** Le diagnostic différentiel de maladie neurologique focale chez les patients VIH inclut le plus souvent le lymphome primitif du système nerveux central et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP). En l'absence de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, la LMP (mais pas le lymphome) peut être distinguée à l'imagerie<sup>13</sup>. Par ailleurs, chez les patients présentant des lésions avec effet de masse et prise de contraste annulaire, la détection du virus *Epstein-Barr* ou du virus JC est hautement suggestive d'un lymphome du système nerveux central ou d'une LMP respectivement (17, 18). D'autres causes moins fréquentes de maladie neurologique focale chez les patients VIH sont les infections mycobactériennes (en particulier la tuberculose), les infections fongiques (telle que la cryptococcose), la maladie de Chagas et les abcès cérébraux pyogéniques, en particulier chez les usagers de drogues par voie intraveineuse (13, 17).

#### ► Indications du diagnostic définitif sur biopsie cérébrale

La littérature sélectionnée s'accorde à considérer que chez un patient VIH présentant un tableau clinique et radiologique compatible avec une encéphalite toxoplasmique, le diagnostic définitif repose sur la mise en évidence directe de la forme tachyzoïte du parasite par immunohistochimie sur biopsie cérébrale (préférentiellement par technique d'immunopéroxydase), examen inscrit à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) et réalisé par les laboratoires d'anatomocytopathologie (6, 13, 17, 18, 20, 22).

Compte tenu du risque substantiel lié à l'invasivité de l'acte de prélèvement associé<sup>14</sup>, la recherche d'une confirmation sur biopsie cérébrale ne semble préconisée dans la littérature que dans certaines situations, en particulier chez les patients en échec du traitement empirique d'encéphalite toxoplasmique, échec défini comme une détérioration clinique ou radiologique pendant la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement ou comme une absence d'amélioration clinique dans les dix à quatorze jours de traitement. La littérature préconise également la réalisation plus précoce d'une biopsie lorsque les résultats d'imagerie, de sérologie ou de PCR suggèrent la possibilité d'une étiologie autre que la toxoplasmose : présence d'une lésion sans prise de contraste annulaire, présentation clinique ou radiologique à l'IRM atypique, PCR suggérant une étiologie autre que la toxoplasmose, bonne observance du patient à une prophylaxie anti-Pneumocystis active conjointement contre le toxoplasme, taux de CD4 supérieur à 200/mm<sup>3</sup> ou sérologie IgG anti-Toxoplasma négative (13, 17, 18, 20, 22).

<sup>12</sup> Selon la littérature, l'IRM aurait une sensibilité supérieure à la tomodensitométrie pour le diagnostic radiologique d'encéphalite toxoplasmique (13, 17, 22, 23).

<sup>13</sup> Les lésions de LMP impliquent typiquement la substance blanche plutôt que la substance grise, n'ont pas de prise de contraste annulaire et ne génèrent pas d'effet de masse. La tomographie par émission monophotonique (ou *single-photon emission computed tomography*, SPECT) peut être utile pour distinguer encéphalite toxoplasmique et lymphome primitif du système nerveux central (17, 22).

<sup>14</sup> Chez les patients VIH, il a été rapporté une mortalité à 30 jours de 3 % pour les biopsies liées à des lésions focales cérébrales (13, 29).

## 4.2.2 Recherches sérologiques (IgG et IgM anti-Toxoplasma)

### ► Analyse de la littérature

#### Détermination initiale (et suivi) du statut sérologique pour la toxoplasmose

La littérature sélectionnée préconise consensuellement que le dépistage sérologique de la toxoplasmose soit intégré au bilan initial de synthèse du patient faisant suite à la découverte d'une séropositivité pour le VIH (6, 8, 17, 23, 24, 34). Ainsi :

- si la sérologie IgG est positive, le patient est chroniquement infecté par le toxoplasme, donc porteur de kystes et susceptible de réactiver son infection en cas d'évolution vers un déficit immunitaire. L'identification de ces patients permet de leur proposer une chimioprophylaxie anti-toxoplasmique spécifique si leur taux de CD4 devient inférieur à  $100/\text{mm}^3$  et qu'ils ne sont déjà pas protégés par une prophylaxie administrée pour la pneumocystose et active sur le toxoplasme (cf. partie 2.2.3) (8, 17) ;
- si la sérologie IgG est négative, des conseils hygiéno-diététiques identiques à ceux proposés à la femme enceinte séronégative peuvent être rappelés au patient pour éviter une contamination par le parasite (8, 17, 24). Par ailleurs, les recommandations françaises pour la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH préconisent que suite à un résultat négatif, la sérologie anti-Toxoplasma soit par la suite contrôlée annuellement dans le cadre d'un « bilan annuel de synthèse hospitalière » (24, 44).

#### Diagnostic de toxoplasmose cérébrale

Selon la littérature sélectionnée, les patients VIH ayant une toxoplasmose cérébrale sont quasiment toujours séropositifs pour les IgG anti-Toxoplasma. Ainsi, l'absence d'IgG anti-toxoplasma constitue un argument fort d'exclusion d'une réactivation toxoplasmique en cours, sans en exclure néanmoins totalement le diagnostic (6, 17, 20). En effet, certaines publications rapportent des cas de toxoplasmose cérébrale confirmée chez des patients VIH présentant une sérologie toxoplasmique négative au moment du développement des symptômes (5 à 16 % des patients). Deux hypothèses sont proposées pour expliquer ces cas de séronégativité : prélèvement en phase aiguë de primo-infection (avant apparition des IgG) ou perte de séropositivité consécutive à l'altération de l'immunité humorale (13, 20, 22).

En dehors de ce rôle d'argument d'exclusion, la littérature semble attribuer peu d'intérêt aux tests sérologiques pour le diagnostic de toxoplasmose évolutive chez le sujet VIH. Dans ce contexte de déficience immunitaire, il semblerait que les IgM soient souvent absentes à la phase aiguë, de même que l'augmentation des IgG (6, 13, 17, 22, 23).

### ► Audition du CNR de la toxoplasmose

En accord avec la littérature, le CNR considère que l'intérêt des tests sérologiques dans le cadre du diagnostic de toxoplasmose cérébrale chez le patient VIH réside uniquement dans la possibilité d'exclure ce diagnostic en présence d'une sérologie négative pour la toxoplasmose. Plus précisément, le CNR considère qu'il n'y a pas lieu d'entreprendre de rechercher l'ADN du toxoplasme par PCR chez un patient VIH présentant des manifestations neurologiques sans sérologie anti-toxoplasmique positive antérieurement connue ou associée à la demande.

Le CNR a également confirmé que, selon son expérience, les patients VIH, séronégatifs pour la toxoplasmose se voient proposer un contrôle annuel systématique de cette sérologie (visant à détecter une potentielle séroconversion) conformément aux recommandations françaises pour la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH (24).

### 4.2.3 Recherche de l'ADN du parasite par PCR dans le liquide cébrospinal et le sang

#### ► Analyse de la littérature

Comme expliqué en préambule, le diagnostic de toxoplasmose cérébrale chez le patient VIH est le plus souvent présomptif. Néanmoins, la littérature identifie certaines situations où une confirmation biologique peut être nécessaire, confirmation qui peut être réalisée de façon minimalement invasive (au regard du diagnostic sur biopsie cérébrale) par **recherche de l'ADN du parasite par PCR sur liquide cébrospinal (LCS)**, s'il n'y a pas de contre-indication à réaliser une ponction lombaire<sup>15</sup>, et/ou sur **sang périphérique** (13, 17, 20, 22, 23).

Les **indications** identifiées pour cette recherche dans la littérature sont d'une part une présentation clinique et/ou radiologique initiale source d'incertitude diagnostique (notamment en cas d'encéphalite diffuse) et d'autre part l'absence de réponse clinique au traitement empirique anti-toxoplasmique dans les sept à quatorze jours de traitement (17, 23). Il est à noter que les prélèvements de LCS et sang permettent non seulement la recherche de l'ADN du toxoplasme par PCR, mais également la recherche de différents autres agents infectieux pouvant constituer des diagnostics différentiels (cryptocoque, *Mycobacterium tuberculosis*, virus *Epstein-Barr*, virus JC...) (17).

En matière de performances diagnostiques, la sensibilité de la PCR toxoplasmose a été estimée dans le LCS et le sang dans le cadre d'études portant sur des petites séries de patients VIH avant l'ère des thérapies antirétrovirales hautement actives actuelles et la disponibilité de la PCR en temps réel. Ainsi, obtenues avec des techniques « maison » hétérogènes de PCR classique et en l'absence de standard international, les données de sensibilité rapportées sont très variables (34). La sensibilité de la **PCR dans le LCS** pour le diagnostic de toxoplasmose cérébrale a été estimée en moyenne de l'ordre de 40-50 %, avec des valeurs comprises entre 12 et 100 % en fonction des études. Cette recherche a par contre une spécificité élevée (comprise entre 96 et 100 %), suggérant qu'une PCR positive dans le LCS signe un diagnostic de toxoplasmose cérébrale (43). La sensibilité de la **PCR dans le sang** pour le diagnostic de toxoplasmose cérébrale chez les patients VIH est rapportée en moyenne de l'ordre de 30 % ou moins, avec des estimations également néanmoins très variables en fonction des études (entre 16 et 86 %). Compte tenu de cette sensibilité très médiocre, il semble consensuellement considéré que la négativité d'une PCR dans le LCS et/ou le sang ne doit pas exclure le diagnostic de toxoplasmose cérébrale (13, 17, 20, 22, 29, 32, 34, 43). Il est par ailleurs à noter que la sensibilité de la technique (sur sang et LCS) semble dépendre, entre autres facteurs, du temps écoulé entre le début du traitement anti-toxoplasmique et le prélèvement, et qu'elle diminuerait particulièrement après la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement. Pour cette raison, Pereira-Chiocola *et al.* précisent que les échantillons cliniques devraient être prélevés avant ou jusqu'à trois jours maximum après la mise en place du traitement (20).

#### ► Audition du CNR de la toxoplasmose

Selon le CNR, la recherche d'une confirmation diagnostique par PCR toxoplasmose dans le LCS et/ou le sang en présence d'une suspicion de toxoplasmose cérébrale chez le patient VIH n'est pas consensuellement réalisée, les pratiques dépendant des centres et, en particulier, des infectiologues. La recherche par PCR sur LCS ne serait *a priori* pas systématiquement réalisée en présence d'un tableau clinique et radiologique typique de toxoplasmose cérébrale chez un patient sans prophylaxie (la clinique et la radiologie étant souvent suffisantes), mais serait plutôt réservée aux situations de doute diagnostique. La PCR sur sang serait plus communément demandée en présence d'une suspicion de toxoplasmose cérébrale, le prélèvement devant être réalisé avant de débiter le traitement anti-toxoplasmique empirique. Le CNR note que, lorsque la PCR sur sang périphérique est positive, certaines équipes suivent sa négativation pour attester de l'efficacité du traitement anti-toxoplasmique, mais selon lui, l'utilité de ce suivi n'est pas démontrée par des études probantes.

<sup>15</sup> L'hypertension intracrânienne en présence de lésions cérébrales étendues est une contre-indication majeure à la ponction lombaire (20, 22).

Le CNR a confirmé la difficulté à estimer précisément la sensibilité diagnostique de la PCR dans le LCS et le sang chez le patient VIH compte tenu de la variabilité de nombreux facteurs entre les études, parmi lesquels le niveau de prise en charge des populations pour l'infection VIH (la sensibilité de l'examen étant supérieure dans une population de patients non suivis révélant leur statut VIH par une toxoplasmose cérébrale), la prise d'un traitement (qui diminue la sensibilité), ou encore la qualité de la technique de PCR. Selon le CNR, la sensibilité de la PCR sur LCS et sang pour le diagnostic de toxoplasmose cérébrale peut néanmoins être considérée comme relativement faible, le CNR l'estimant de l'ordre de 50 % pour le LCS et 30-40 % pour le sang, en soulignant la faiblesse des données soutenant ces estimations. Selon le CNR, l'intérêt de cet examen réside essentiellement dans sa bonne valeur prédictive positive. Ainsi, un résultat négatif de PCR toxoplasmose dans le LCS (ou le sang) n'exclut pas le diagnostic de toxoplasmose cérébrale en présence de symptômes compatibles, mais un résultat positif peut permettre d'éviter le recours à une biopsie cérébrale en apportant la confirmation biologique du diagnostic.

D'un point de vue technique, le CNR considère que les kits commerciaux de PCR disponibles actuellement ne sont fiables que dans le liquide amniotique, prélèvement pour lequel ils ont été initialement développés. Chez les patients immunodéprimés, il préconise donc à l'heure actuelle la mise en œuvre de techniques de PCR « maison » validées pour les autres types de prélèvements utilisés (sang, LCS) par des laboratoires experts de la toxoplasmose. En outre, considérant que les résultats de quantification de charge toxoplasmique sont encore très variables d'un laboratoire à un autre à l'heure actuelle, le CNR préconise un rendu qualitatif des résultats aux cliniciens (positif/négatif).

Interrogé sur la place de la PCR sur biopsie cérébrale dans la stratégie diagnostique de la toxoplasmose cérébrale chez le patient VIH, le CNR a expliqué recevoir très peu de demandes sur échantillon biopsique cérébral, ce type de prélèvement étant très invasif et sa réalisation assez dépendante des équipes médicales (neurochirurgiens plus ou moins interventionnistes).

#### **4.2.4 Recherche du parasite par culture cellulaire et inoculation à l'animal**

##### **► Analyse de la littérature**

Les techniques de culture cellulaire et inoculation à l'animal ne sont mentionnées dans aucune des publications sélectionnées comme étant utilisées dans le cadre du diagnostic de toxoplasmose chez le patient VIH.

##### **► Audition du CNR de la toxoplasmose**

Le CNR a confirmé que les techniques de culture cellulaire et inoculation à l'animal n'ont pas (plus) d'intérêt à des fins diagnostiques pour la toxoplasmose chez le patient immunodéprimé<sup>16</sup>.

#### **4.2.5 Recherche d'une synthèse locale d'anticorps dans le LCS**

##### **► Analyse de la littérature**

L'intérêt potentiel de la recherche d'une synthèse intrathécale d'IgG anti-Toxoplasma est évoqué dans deux publications, dont l'une d'elle précise qu'il existe peu de cas rapportés montrant l'intérêt de cette recherche pour le diagnostic de toxoplasmose cérébrale chez le patient VIH. Cette synthèse pourrait être recherchée par le calcul d'un index d'anticorps selon la formule de Reiber<sup>17</sup> ou par immunoblot (recherche de bandes oligoclonales dans le LCS) (13, 20).

---

<sup>16</sup> Le CNR a précisé que l'inoculation à l'animal peut présenter un intérêt épidémiologique en permettant d'isoler les souches à des fins de génotypage ou de conservation pour études ultérieures, par exemple de chimiosensibilité.

<sup>17</sup> Formule de Reiber :  $\text{index IgG} = (\text{IgG LCS/IgG sérum}) / (\text{albumine LCS/albumine Sérum})$ . En l'absence de lésion de la barrière hémato-encéphalique, un index IgG supérieur à 0,7 évoquerait une synthèse *in situ* d'IgG (45).

### ► Audition du CNR de la toxoplasmose

Selon le CNR, la recherche d'une synthèse locale d'anticorps anti-Toxoplasma dans le LCS n'est généralement plus réalisée depuis l'utilisation courante de la PCR toxoplasmose sur LCS. En outre, le CNR considère qu'il est préférable de réserver l'utilisation du LCS, échantillon précieux disponible en faible quantité, à la recherche (si nécessaire) d'autres micro-organismes opportunistes du sujet infecté par le VIH.

### 4.2.6 Conclusions

Les données de la littérature confirmées et complétées par les précisions et préconisations du CNR amènent aux conclusions suivantes concernant le diagnostic biologique de toxoplasmose chez le patient VIH :

#### Tests sérologiques

- le dépistage sérologique de la toxoplasmose 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 doit être contrôlée annuellement en cas de séronégativité ;
- 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 (les autres éléments étant un syndrome clinique en cohérence, des anomalies typiques en neuro-imagerie, et la confirmation par la réponse à un traitement empirique anti-toxoplasmique, ceci en l'absence de diagnostic alternatif probable).

#### Recherche de l'ADN du parasite par PCR

- en présence d'une suspicion de toxoplasmose cérébrale, la recherche de l'ADN du toxoplasme par PCR sur sang périphérique et/ou LCS peut apporter une confirmation biologique diagnostique, 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 ;
- le rendu de résultats de PCR toxoplasmose sur sang périphérique et/ou LCS devrait préciser qu'un résultat négatif n'exclut pas un diagnostic de toxoplasmose évolutive ;
- la recherche de l'ADN du toxoplasme par PCR sur sang périphérique et/ou LCS relève de laboratoires experts de la toxoplasmose.

#### Autres tests

- les techniques d'inoculation à l'animal et de culture cellulaire, ainsi que la recherche d'une synthèse locale d'anticorps dans le LCS, n'apparaissent pas utiles dans ce contexte.

### 4.3 Diagnostic de toxoplasmose chez les patients greffés/transplantés

L'analyse des publications sélectionnées se rapportant aux tests diagnostiques de la toxoplasmose chez les patients greffés et transplantés est résumée dans le tableau présenté en Annexe 6. Ces publications sont les suivantes :

#### Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques

##### Recommandations de bonne pratique

- « Conduite à tenir devant une anomalie biologique découverte lors du bilan pré-don de cellules souches hématopoïétiques : sérologie IgM positive pour le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, la toxoplasmose, ou la syphilis » - Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) - 2013 (46) ;
- « *Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective* » - Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), National Marrow Donor Program (NMDP), European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT), American Society for Blood and Marrow Transplant (ASBMT), Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG), Infectious Diseases Society of America (IDSA), Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases (AMMI), Center for Disease Control and Prevention (CDC) - 2016 (26).

##### Revue systématique

- « *Toxoplasmosis prophylaxis in HCT recipients: a review of littérature and recommendations* » - Gajurel et al. - 2015 (28).

##### Revue générale

- « *PCR for the diagnosis of toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation* » - Lewis et al. - 2002 (29).

#### Patients transplantés d'organe

##### Recommandations de bonne pratique

- « *Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections* » - ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease) - 2014 (35) ;
- « *Parasitic Infections* » - American Society of Transplantation (AST) - 2004 (42).

##### Revue générale

- « Kyste toxoplasmique et transplant cardiaque : cas d'une réactivation sérologique dans un contexte de rejet de greffe » - Desoubieux et al. - 2012 (revue générale associée à un rapport de cas) (37) ;
- « *Correlation of parasite load determined by quantitative PCR to clinical outcome in a heart transplant patient with disseminated toxoplasmosis* » - Patrat-Delon et al. - 2010 (revue générale associée à un rapport de cas) (30) ;
- « *Toxoplasmosis* » - Montoya et al. - 2004 (33).

#### Publications communes aux patients greffés et transplantés

##### Recommandations de bonne pratique

- « *Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection. Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis* » - CNR de la toxoplasmose - 2016 (8) ;
- « *Red Book : 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases* » - American Academy of Pediatrics (AAP) - 2015 (23) ;

- « *Prevention of toxoplasmosis in transplant patients* » - ESCMID Study Group on Clinical Parasitology - 2008 (19).

### Revue générale

- « *Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immunocompromised patients* » - Robert-Gangneux et al. - 2016 (43) ;
- « *Human toxoplasmosis: which biological diagnostic tests are best suited to which clinical situations?* » - Murat et al. - 2013 (6) ;
- « *Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis* » - Robert-Gangneux et al. - 2012 (34) ;
- « Les infections parasitaires chez les transplantés - 2. Toxoplasmose, paludisme, trypanosomiase, anguillulose et protozooses intestinales » - Bessières et al. - 2008 (16) ;
- « *Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient* » - Contini et al. - 2008 (13).

### 4.3.1 Détermination pré-greffe du statut sérologique des donneurs et receveurs (CSH ou organe)

#### ► Dépistage sérologique des sujets donneurs

#### Réglementation française

La réglementation française impose le dépistage de la toxoplasmose (sans précision des tests à mettre en œuvre) chez le donneur pour tout prélèvement d'organe ou de cellules d'origine humaine conformément à l'article 3 de l'arrêté du 23 décembre 2010<sup>18</sup> (pris en application de l'article R. 1211-16 du Code de la santé publique). Ce texte précise que les analyses peuvent être réalisées en différé, dans les heures suivant le prélèvement, sans que l'absence de leur résultat ne fasse obstacle à la réalisation de la greffe.

#### Analyse de la littérature

Deux RBP, l'une publiée par le Groupe d'étude de parasitologie clinique de l'ESCMID (19) et l'autre par la SFGM-TC (46), s'intéressent au fait que, bien que rares, des cas de transmission de toxoplasmose par le greffon ou les produits sanguins ont été rapportés chez des patients greffés de CSH séronégatifs pour la toxoplasmose en pré-greffe, vraisemblablement du fait de donneurs récemment infectés par le parasite. Dans ces RBP, le dépistage de la toxoplasmose chez le donneur repose initialement sur la recherche des IgG et IgM anti-Toxoplasma. A l'issue de cette recherche, ces RBP formulent des propositions quant à la procédure à suivre en présence d'un profil sérologique d'infection toxoplasmique récente chez le donneur, caractérisé par la présence d'IgM anti-Toxoplasma seules et/ou d'IgG anti-Toxoplasma de faible avidité. Dans ce contexte, l'ESCMID propose de (i) traiter si possible le donneur, (ii) contrôler par PCR les cellules souches hématopoïétiques collectées, et (iii) initier une prophylaxie chez le receveur en post-greffe. Dans ce même contexte, la SFGM-TC propose quant à elle de rechercher l'ADN du toxoplasme par PCR sur le sang du donneur, en précisant que la valeur du résultat repose sur peu de données chez le sujet immunocompétent, puis (i) si la PCR est négative, la greffe peut être réalisée, et (ii) si la PCR est positive, la SFGM-TC préconise, en fonction du degré d'urgence de la greffe, de rechercher un donneur alternatif, attendre que la PCR se négative ou réaliser la greffe sous couvert d'une surveillance rapprochée par PCR chez le receveur après greffe, associée ou non à une prophylaxie.

<sup>18</sup> Arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du Code de la santé publique (paru au Journal officiel de la République française le 26 décembre 2010, NOR : ETSP1033205A).

## Audition des organismes professionnels

Interrogé sur la situation particulière où la présence d'IgM anti-Toxoplasma est détectée lors du dépistage d'un donneur de CSH, le CNR estime que la réalisation d'une PCR visant à confirmer la présence d'une toxoplasmose aiguë est d'un intérêt limité. Les raisons données sont d'une part la très faible probabilité d'obtenir une PCR positive à ce stade d'apparition des anticorps et d'autre part le fait que, quel qu'en soit le résultat, la greffe sera très certainement réalisée avec la possibilité de traiter préventivement et/ou surveiller étroitement le receveur.

Lors de son audition, la SFGM-TC n'a pas confirmé la pertinence de rechercher une infection aiguë en cours par PCR dans le sang du donneur en présence d'IgM, tel que proposé dans la RBP publiée par cette même société savante. Les arguments proposés par la SFGM-TC au cours de son audition sont que (i) les IgM persistent longtemps après la contamination et que la phase septicémique est très courte et généralement terminée lorsque les anticorps apparaissent (argument en accord avec le CNR), et (ii) la sensibilité limitée de la PCR toxoplasmose dans le sang ne permettrait pas d'affirmer l'absence de parasite circulant sur la base d'un résultat de PCR négatif.

## Conclusion

Le dépistage de la toxoplasmose est une obligation réglementaire en France pour les sujets donneurs de CSH ou d'organe. Il repose initialement sur la recherche des IgG et IgM anti-Toxoplasma. Les rares données de la littérature et la position des parties prenantes 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 chez le donneur.

### ► Dépistage sérologique des patients receveurs

#### Analyse de la littérature

##### *Greffe de CSH*

Chez les patients futurs receveurs de CSH, la littérature sélectionnée est consensuelle quant à l'intérêt de déterminer le statut pour la présence ou non des IgG anti-Toxoplasma, cette démarche permettant en particulier d'identifier les patients receveurs chroniquement infectés (R+) pour lesquels il existe un risque de réactivation d'infection latente en post-greffe. Selon la littérature, l'identification de ces patients peut permettre de leur proposer, en fonction des centres, en post-greffe, une prophylaxie médicamenteuse et/ou une surveillance biologique de réactivation toxoplasmique (6, 8, 13, 16, 19, 23, 26, 28, 29, 33, 34, 46).

##### *Transplantation d'organe*

Chez les patients futurs receveurs d'organe, le dépistage sérologique de la toxoplasmose est également consensuellement préconisé en pré-transplantation dans la littérature sélectionnée, afin d'identifier les patients à risque de complication toxoplasmique en post-transplantation, les principaux risques étant les suivants : (i) risque de transmission de toxoplasmes enkystés, en particulier dans les transplantations cardiaques, en cas de discordance (*mismatch*) sérologique entre un donneur chroniquement infecté (D+) et un receveur séronégatif (R-), (ii) risque de réactivation d'infection latente chez les patients immunisés en pré-greffe (R+) (6, 8, 13, 16, 23, 30, 33-35, 37). Selon la littérature, ce dépistage peut permettre, en fonction des centres, de proposer en post-transplantation aux patients receveurs les plus à risque (transplantation cardiaque avec discordance D+/R-) une prophylaxie médicamenteuse anti-toxoplasmique et/ou une surveillance biologique de transmission de l'infection *via* l'organe transplanté (8, 13, 23, 30, 35).

Qu'il s'agisse de greffe de CSH ou transplantation d'organe, il existe un faible risque de primo-infection toxoplasmique par ingestion de kystes ou oocystes contaminés chez les patients futurs receveurs non immunisés (R-). L'identification de ces patients permet de leur proposer des conseils préventifs hygiéno-diététiques afin d'éviter une contamination (6, 8, 13, 16, 19, 23, 26, 28-30, 33-35, 46).

## Audition des organismes professionnels

La SFGM-TC et le CNR ont confirmé que le dépistage sérologique de la toxoplasmose (recherche des IgG et IgM anti-Toxoplasma) est essentiel chez le futur receveur de greffe de CSH, principalement parce qu'il permet d'identifier les patients R+ à risque de réactivation.

La SFT a confirmé que, même s'il ne s'agit pas d'une obligation réglementaire, le dépistage sérologique de la toxoplasmose est fortement préconisé chez les patients futurs receveurs d'organe, et largement réalisé en France, l'objectif étant de stratifier le risque toxoplasmique du patient. La SFT a confirmé également que, dans le contexte des transplantations d'organe, le risque le plus élevé concerne les couples sérodiscordants D+/R-, en particulier dans les greffes cardiaques<sup>19</sup>. Elle a signalé également le risque de réactivation chez le patient transplanté R+, risque qui augmente avec l'intensité de l'immunosuppression.

## Conclusion

Les données de la littérature et celles apportées par les organismes professionnels sont consensuelles quant à la nécessité du dépistage sérologique de la toxoplasmose (recherche des IgG et IgM anti-Toxoplasma) chez les patients futurs receveurs en pré-greffe/transplantation, l'objectif étant principalement d'identifier les patients chroniquement infectés à risque de réactivation et, dans le cas des transplantations d'organe (cardiaques en particulier), les patients non immunisés à risque de transmission de l'infection par transplantation d'un organe infecté. L'identification de ces patients permet de mettre en œuvre, le cas échéant, des mesures de prévention (prophylaxie médicamenteuse et/ou surveillance biologique post-greffe/transplantation).

### 4.3.2 Diagnostic de toxoplasmose évolutive en présence de symptômes chez le patient greffé/transplanté

#### ► Préambule - Distinction entre toxoplasmose infection (forme latente) et toxoplasmose maladie (forme évolutive)

En 2000, sur la base d'une étude des cas de toxoplasmose diagnostiqués parmi les patients receveurs de greffe de CSH (4 391 allogreffes et 7 097 autogreffes) identifiés sur la période 1994-1998 dans 52 centres de greffe de 18 pays européens, le groupe de travail sur les maladies infectieuses (*Infectious Disease Working Party*) de l'EBMT a proposé de distinguer plusieurs « niveaux » de diagnostic clinico-biologique de toxoplasmose chez le patient greffé (31, 47). Ils distinguent ainsi la « **toxoplasmose maladie** », **forme évolutive** où des signes cliniques et/ou radiologiques évocateurs de toxoplasmose sont associés ou non à des signes biologiques, de la « **toxoplasmose infection** », **forme latente** caractérisée par des signes biologiques isolés de toxoplasmose (PCR positive dans le sang ou séroconversion toxoplasmique) sans signes cliniques (hors fièvre) ni radiologiques évocateurs de cette infection. En outre, l'EBMT distingue trois niveaux de certitude diagnostique pour la toxoplasmose maladie : toxoplasmose maladie certaine (présence de tachyzoïtes démontrée en histologie ou cytologie), probable (au moins un résultat de PCR toxoplasmose positif à partir du sang, du LCS ou du LBA) ou possible (imagerie suggestive de toxoplasmose cérébrale et efficacité du traitement empirique) (définitions détaillées dans le tableau en Annexe 6).

---

<sup>19</sup> La SFT a rappelé que dans le cadre des transplantations, la problématique de la toxoplasmose concerne essentiellement le transplanté cardiaque, en mentionnant notamment Campbell *et al.* qui, sur la base d'une revue systématique des cas sur environ 40 ans de littérature, ont identifié « seulement » 52 cas rapportés de toxoplasmose chez des patients transplantés non cardiaques (38).

## ► Méthodes de recherche directe

### Analyse de la littérature

Chez un patient greffé/transplanté présentant de façon inexplicée une fièvre, des symptômes neurologiques ou des troubles respiratoires, il est consensuellement préconisé dans la littérature sélectionnée de procéder à une **recherche directe du parasite ou de son ADN** sur des prélèvements biologiques appropriés. Les **prélèvements** pouvant être utilisés sont orientés par les arguments cliniques et radiologiques d'atteinte d'un organe et/ou de dissémination du parasite. Ainsi, en fonction du contexte, les prélèvements mentionnés sont le sang périphérique, le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), la moelle osseuse et/ou des échantillons biopsiques pour le diagnostic d'une localisation de toxoplasmose extracérébrale ; le LCS et/ou la biopsie cérébrale pour une localisation cérébrale (6, 16, 19, 23, 26, 30, 34, 42).

Les **méthodes** de recherche directe mentionnées dans cette littérature pour la réalisation de ce diagnostic sont :

- la recherche de tachyzoïtes par **examen microscopique** après coloration dans des liquides biologiques (principalement LBA et LCS), ou sur des échantillons de biopsie tissulaire (généralement transbronchiale, endomyocardique ou cérébrale, avec marquage préférentiel à l'immunopéroxydase)<sup>20</sup>. La littérature précise que cette observation apporte la preuve formelle de l'infection mais qu'elle est peu fréquemment réalisée car elle requiert des lecteurs entraînés et est de faible sensibilité (nécessité de charges parasitaires élevées) (6, 16, 19, 23, 29, 33, 34, 42, 43) ;
- la recherche de l'ADN du toxoplasme par **PCR en temps réel** dans différents types de prélèvements (sang périphérique, LCS, LBA, moelle osseuse et/ou échantillons biopsiques). Il s'agit de la **méthode préférentielle** car rapide, spécifique, plus sensible que les autres techniques de diagnostic direct, permettant de quantifier l'ADN amplifié et d'estimer la charge parasitaire (6, 16, 19, 23, 26, 29, 30, 33, 34, 42, 43). Il est à noter que la RBP conjointe de neuf organismes professionnels préconise que la PCR dans ce contexte soit réalisée dans un laboratoire expert (26) ;
- **les techniques d'isolement** du parasite (culture cellulaire ou inoculation à l'animal). Il est toutefois rappelé par la littérature sélectionnée que ces techniques sont très spécifiques mais peu sensibles, ont des délais de résultats importants et sont logistiquement complexes (nécessité d'une animalerie notamment). Pour ces raisons, ces techniques ne seraient plus utilisées à des fins diagnostiques dans le contexte des patients greffés/transplantés depuis le développement des techniques de PCR. La culture cellulaire est considérée comme abandonnée et l'inoculation à l'animal comme aujourd'hui réservée au génotypage de souche (6, 13, 19, 23, 29).

### Interprétation des résultats de PCR

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature sélectionnée de données quantitatives de performances diagnostiques (sensibilité en particulier) de la PCR réalisée dans le contexte de diagnostic de toxoplasmose évolutive chez les patients greffés/transplantés. En cohérence avec ce constat, Robert-Gangneux *et al.* expliquent, dans une revue très récente (2016), que les rares données disponibles portant sur les performances diagnostiques de la PCR chez les patients immunodéprimés ont été obtenues dans le cadre du diagnostic de toxoplasmose cérébrale chez le patient VIH (43). Néanmoins, il semble admis que, comme chez le patient VIH, la PCR serait peu sensible pour le diagnostic de toxoplasmose évolutive chez le patient greffé/transplanté (en particulier dans les localisations cérébrales<sup>21</sup>) et que la négativité d'une PCR toxoplasmose, notamment dans le sang et/ou le LCS, ne devrait exclure en aucun cas le diagnostic de toxoplasmose évolutive chez un patient greffé/transplanté ayant un tableau clinique compatible (16, 19, 28, 32, 42). En l'occurrence, selon les définitions proposées par l'EBMT, un diagnostic de toxoplasmose maladie

---

<sup>20</sup> Il est rappelé que l'examen microbiologique direct sur LBA et LCS est inscrit à la NABM et que la recherche du parasite par immunohistochimie sur biopsie tissulaire relève de la CCAM (cf. partie 2.4).

<sup>21</sup> Selon Bessières *et al.*, la PCR serait plus sensible sur des prélèvements de sang ou de LBA dans les cas de toxoplasmoses disséminées, que sur le sang et le LCS dans les cas de toxoplasmose cérébrale (16).

« possible » ou « certaine » peut être posé chez le patient greffé en présence d'un tableau clinique compatible indépendamment des résultats de PCR (47).

### **Audition des organismes professionnels**

Le CNR, la SFGM-TC et la SFT ont confirmé que le diagnostic de toxoplasmose en présence de symptômes repose essentiellement sur les méthodes de diagnostic direct, la PCR (en temps réel) étant la méthode préférentielle car considérée la plus sensible, même si la sensibilité de la technique n'est pas précisément connue chez les patients greffés/transplantés (littérature insuffisante expliquée notamment par la rareté des cas). Les trois parties prenantes ont également confirmé l'utilisation possible des prélèvements suivants : sang périphérique, LBA, LCS, moelle osseuse, ganglions et biopsies d'organes. La SFT a ajouté que, dans certains cas, les prélèvements oculaires (humeur vitrée ou aqueuse), le liquide pleural et le liquide péritonéal peuvent également présenter un intérêt. Le SFGM-TC a précisé que, selon elle, le sang périphérique serait un prélèvement de choix car simple à réaliser, sans risque, et attestant de la présence anormale d'ADN parasitaire circulant. Ainsi, en présence d'une méningo-encéphalite toxoplasmique, la PCR sur sang périphérique serait souvent positive dans le sang avant les signes neurologiques. En outre, lorsque la PCR est positive dans le LCS ou le LBA, elle le serait généralement simultanément dans le sang circulant.

En présence de manifestations neurologiques, la SFT a rappelé que ce type de manifestations est souvent moins typique chez les patients greffés/transplantés que chez le patient VIH, et que, contrairement au patient VIH, la toxoplasmose atteint volontiers d'autres organes que le système nerveux central (voire est disséminée). Dans ce contexte, la mise en œuvre d'un traitement empirique serait moins courante chez les patients greffés/transplantés que chez le patient VIH, et une confirmation biologique plus couramment recherchée. Les parties prenantes s'accordent sur la rareté de la recherche sur biopsie cérébrale (comme chez le patient VIH), la recherche sur LCS étant priorisée car moins invasive. La SFGM-TC et la SFT précisent que la biopsie cérébrale est un prélèvement neurochirurgical présentant un risque substantiel pour le patient, et qu'elle est donc réservée aux situations d'errance diagnostiques (PCR infectieuses toutes négatives sur prélèvements moins invasifs, pas de diagnostic alternatif évident...). Concernant la PCR toxoplasmose dans le LCS, la SFT a expliqué que cet examen peut permettre l'obtention d'un résultat rapide avec une bonne spécificité (conférant à un test positif la capacité d'apporter une bonne conviction diagnostique), tout en rappelant que la ponction lombaire n'est pas toujours réalisable (contre-indiquée notamment en présence d'une hypertension intracrânienne) et que la PCR sur LCS est un examen considéré comme manquant de sensibilité. Sur ce point, la SFT a confirmé que les données actuelles de la littérature concernant la sensibilité de la PCR sur le LCS ont été obtenues dans le contexte de toxoplasmose cérébrale chez les patients VIH et avant la diffusion de la PCR en temps réel. Par conséquent, la sensibilité de l'examen chez le patient transplanté avec des techniques de PCR ayant évolué est susceptible d'être différente des valeurs connues (sensibilité estimée de l'ordre de 50 %). En outre, en accord avec le CNR (cf. plus haut), la SFT a souligné que la PCR toxoplasmose n'est à l'heure actuelle pas standardisée (cibles et amorces variables) et qu'il est donc probable que la sensibilité de la technique varie d'un laboratoire à un autre. Le CNR a précisé que, selon lui, l'utilisation de cette technique dans le contexte des patients greffés/transplantés relève des laboratoires experts de la toxoplasmose.

Le CNR a confirmé que les techniques d'inoculation à l'animal et culture cellulaire n'ont pas (plus) d'intérêt pour le diagnostic de toxoplasmose chez le sujet immunodéprimé (incluant les patients greffés/transplantés).

### **Conclusion**

Chez un patient greffé/transplanté présentant des symptômes cliniques et/ou radiologiques de toxoplasmose évolutive, les données de la littérature et celles apportées par les organismes professionnels sont consensuelles quant à l'intérêt de rechercher l'ADN par PCR sur des prélèvements biologiques appropriés (sang périphérique, LBA, LCS, moelle osseuse, biopsie d'organes,

autres liquides biologiques...), la nature des prélèvements étant orientée par la symptomatologie. Il doit être précisé qu'un résultat négatif de PCR n'exclut pas un diagnostic de toxoplasmose évolutive, du fait de la probable faible sensibilité de cet examen. La réalisation de cet examen relève des laboratoires experts de la toxoplasmose.

### ► Tests sérologiques (recherche des IgG et IgM anti-Toxoplasma)

#### Analyse de la littérature

##### *Greffe de CSH*

La littérature sélectionnée attribue peu d'intérêt aux tests sérologiques pour le diagnostic de réactivation de toxoplasmose chez les **patients receveurs R+ de CSH**, compte tenu de l'altération majeure de la synthèse et cinétique des anticorps chez ces patients fortement immunodéprimés (6, 8, 13, 19, 30, 34). La littérature rapporte en effet la négativation de la sérologie IgG anti-Toxoplasma chez une majorité de greffés de moelle dans l'année suivant la greffe. Si la sérologie pré-greffe n'est pas connue, l'absence d'IgG n'exclut donc pas une infection évolutive (16, 29, 34). Par ailleurs, lorsque les IgG sont détectées, la réactivation symptomatique de toxoplasmose ne s'accompagne le plus souvent pas d'une évolution de leur titre. *A contrario*, une augmentation du taux des IgG peut être observée sans signification clinique (19, 23). En outre, les IgM sont généralement absentes au cours des réactivations (13, 19).

Chez les **patients receveurs R- de CSH**, l'intérêt des tests sérologiques apparaît également limité car il semble que la primo-infection toxoplasmique s'accompagne rarement d'une séroconversion avec apparition d'IgG et IgM (16, 19, 23). En outre, les perfusions d'immunoglobulines thérapeutiques (qui peuvent contenir des anticorps anti-Toxoplasma) dont bénéficient souvent ces patients, peuvent entraîner des faux positifs chez ces patients (8, 16).

##### *Transplantation d'organe*

Selon la littérature sélectionnée, dans les cas de *mismatch* avec **donneur d'organe D+ et receveur R-** (risque de contamination par le greffon), la sérologie peut permettre d'identifier une séroconversion des IgG faisant suite à une apparition d'IgM (éventuellement avec un retard d'apparition des IgG dû au traitement immunosuppresseur). Cette séroconversion, lorsqu'elle survient précocement après la transplantation, devrait être considérée comme un fort indicateur d'infection acquise (probablement transmise) avec un risque de toxoplasmose maladie, et inciter à la recherche directe du parasite (13, 16, 19, 37, 42).

Par contre, l'intérêt de la sérologie semble être limité pour le diagnostic de réactivation de toxoplasmose chez les patients transplantés d'organes R+ car il peut être observé une réactivation sérologique en post-greffe portant sur les IgG anti-Toxoplasma (taux croissants d'anticorps d'avidité élevée), parfois accompagnée de la réapparition d'IgM, sans qu'il y ait nécessairement une reprise évolutive de la maladie (16, 19, 23, 30, 33, 37, 39). Selon l'AST et Patrat-Delon *et al.*, le taux des IgG anti-Toxoplasma devrait néanmoins être considéré comme un indicateur d'alerte, et une augmentation forte de ce taux (d'un facteur 4 selon l'AST) devrait entraîner rapidement une recherche plus poussée d'infection évolutive à toxoplasme (30, 42).

#### Audition des organismes professionnels

Le CNR, la SFGM-TC et la SFT s'accordent sur le faible intérêt des tests sérologiques<sup>22</sup> pour le diagnostic de toxoplasmose évolutive chez les patients greffés/transplantés du fait notamment de nombreux problèmes d'interprétation (faux-positifs et faux-négatifs) dans le contexte de ces patients fortement immunodéprimés. Les problèmes suivants ont été détaillés :

<sup>22</sup> Le CNR a précisé que les techniques sérologiques utilisées chez le patient immunodéprimé sont les mêmes que chez le sujet immunocompétent.

- les titres d'anticorps anti-Toxoplasma peuvent fortement diminuer voire devenir négatifs chez les patients greffés R+ du fait du traitement immunosuppresseur ; ainsi, dans les situations où la sérologie pré-greffe est réalisée après la mise en route des traitements immunosuppresseurs, le CNR signale l'existence de receveurs « faussement séronégatifs » ;
- chez un patient greffé de CSH ayant des signes cérébraux, la détection d'un titre élevé d'anticorps anti-Toxoplasma n'est pas fiable pour affirmer que la symptomatologie puisse être causée par une réactivation toxoplasmique ;
- il existe des réactivations sérologiques (augmentation du titre des IgG anti-Toxoplasma) sans traduction clinique chez le patient greffé de CSH ;
- chez les patients transplantés, la primo-infection d'un receveur R- (notamment en situation de sérodiscordance D+/R-) ne s'accompagne pas toujours d'une séroconversion observable, ou celle-ci peut être retardée par rapport aux symptômes. Sur ce point, le CNR confirme l'existence rapportée dans la littérature de séroconversions sans traduction clinique chez le sujet transplanté d'organe, en précisant que ces séroconversions asymptomatiques se produisent généralement à distance de la transplantation (au-delà de six mois), alors que les séroconversions précoces post-greffe sont plus communément associées à des manifestations cliniques ;
- les transfusions récentes et traitements par immunoglobulines polyvalentes (qui peuvent contenir des anticorps anti-Toxoplasma) peuvent occasionner des faux-positifs chez les patients greffés/transplantés ;
- le CNR signale également que le test d'avidité peut être difficile à interpréter (ou ininterprétable) chez les sujets immunodéprimés car l'immunodépression est susceptible de perturber la maturation des IgG.

Malgré ces limitations, selon la SFT, il semble raisonnable comme expliqué plus haut (partie 4.1), de pratiquer ces tests car ils peuvent être parfois contributifs dans le faisceau de données, tout en étant peu coûteux, ceci dans le contexte d'une infection opportuniste potentiellement grave survenant chez un patient ayant bénéficié d'une transplantation. La SFT précise que, dans le contexte des transplantations, l'utilisation des tests sérologiques est *a priori* la plus pratiquée chez les transplantés cardiaques, ce qui s'explique par la localisation privilégiée des kystes de toxoplasmes dans le muscle cardiaque. Le manque de données montrant cet intérêt ne permet cependant pas à la société savante d'émettre la moindre recommandation.

## Conclusion

Les données de la littérature, confirmées par les parties prenantes, attribuent peu d'intérêt aux tests sérologiques (recherche des IgG et IgM anti-Toxoplasma) pour le diagnostic de toxoplasmose évolutive en présence de symptômes évocateurs chez les patients greffés et transplantés, compte tenu de nombreux problèmes d'interprétation de ces tests chez ces patients.

Néanmoins, la contribution ponctuelle au diagnostic de ces tests, peu coûteux et faciles à réaliser, dans le contexte de patients ayant bénéficié d'une greffe/transplantation, peut justifier leur mise en œuvre, à réserver aux laboratoires experts de la toxoplasmose compte tenu des difficultés d'interprétation rapportées dans le contexte de ces patients.

### 4.3.3 Suivi biologique des patients greffés/transplantés

#### ► Préambule

La littérature et les organismes professionnels auditionnés font état (sans préconisation formelle) de la mise en œuvre dans certains centres d'un suivi biologique de la toxoplasmose chez certains patients, réalisé à intervalles réguliers, par PCR sur sang périphérique et/ou tests sérologiques. L'objectif présenté comme justifiant la mise en œuvre de ce type de suivi serait de détecter le plus précocement possible la présence de parasite circulant ou une séroconversion, afin de mettre en place un traitement préemptif de la toxoplasmose au stade de toxoplasmose infection et de prévenir ainsi le développement d'une toxoplasmose maladie, souvent fatale en l'absence de diagnostic

précoce. Néanmoins, comme signalé plus haut en partie 4.1, l'analyse de la littérature, confirmée par les organismes professionnels, fait apparaître que :

- les données sur lesquelles repose le rationnel de ce suivi sont peu nombreuses ;
- il ne semble pas exister de recommandations consensuelles quant à la mise en œuvre de ce suivi ;
- la mise en œuvre ou non en pratique de ce suivi semble être hétérogène d'un pays à un autre<sup>23</sup> et, pour un même pays, d'un centre de soins à un autre, voire entre les équipes médicales.

En outre, concernant l'hétérogénéité des pratiques professionnelles, le CNR a précisé que les modalités de ce suivi biologique étaient parfois motivées par des contextes locaux (politique de maîtrise budgétaire amenant à limiter l'utilisation de ces tests aux situations considérées comme « les plus à risque », ou au contraire survenue d'un événement dramatique « traumatisant » [décès par toxoplasmose d'un patient greffé] amenant à les utiliser très largement par précaution). Ainsi, selon le CNR, une enquête nationale des pratiques serait nécessaire afin d'établir un état des lieux qui pourrait servir de base à l'établissement de recommandations.

### ► Suivi sérologique (recherche des IgG et IgM anti-Toxoplasma)

#### Analyse de la littérature

##### *Greffe de CSH*

Une seule publication (publiée par le CNR de la toxoplasmose) parmi les treize sélectionnées abordant le diagnostic biologique de toxoplasmose dans le contexte de greffe de CSH mentionne l'intérêt de réaliser un suivi sérologique en post-greffe chez les patients receveurs d'allogreffe de CSH considérés « à risque de toxoplasmose », sans identifier précisément ces patients, ni en préciser les modalités de mise en œuvre (8). Il est à noter que dans cette publication, l'intérêt attribué au suivi sérologique repose sur une seule référence mentionnée. Il s'agit d'une étude portant chez 70 patients receveurs de greffe de CSH suivis par PCR sur sang périphérique et sérologie en post-greffe, dans laquelle des résultats positifs d'IgM anti-Toxoplasma ont été retrouvés chez trois patients parmi les quatre ayant développé des signes cliniques de toxoplasmose. En outre, un de ces trois patients avait des résultats de PCR sanguine négatifs (41).

##### *Transplantation d'organe*

Trois publications parmi treize sélectionnées abordant le diagnostic biologique de toxoplasmose dans le contexte de transplantation d'organe rapportent qu'un suivi sérologique régulier serait réalisé dans certains centres après transplantation cardiaque (6, 30, 34). Seule l'une des trois publications propose des modalités de mise en œuvre, avec un suivi sérologique basé sur deux ou trois contrôles pendant la 1<sup>ère</sup> année et une fois par an par la suite (30).

#### Audition des organismes professionnels

Chez le patient receveur de CSH, le suivi sérologique en post-greffe n'a, selon la SFGM-TC, pas d'intérêt pour les raisons déjà évoquées dans le cadre du diagnostic de toxoplasmose en présence de symptômes. Le CNR explique que, dans sa pratique, la mise en œuvre ou non d'un suivi sérologique des patients greffés de CSH est fonction des centres, certains centres suivant tous les patients (R+ et R-), d'autres ne suivant que les patients R-. Il précise que ce suivi sérologique est réalisé (lorsqu'il a lieu) dans le cadre des visites de suivi hospitalier post-greffe du patient. Ces centres considèrent que les tests sérologiques ont peu d'intérêt pour détecter une réactivation chez les sujets R+, ce diagnostic relevant selon eux de la PCR.

<sup>23</sup> L'incidence des cas de toxoplasmose chez les sujets greffés/transplantés est liée à la séroprévalence de l'infection dans la population générale, qui est très variable d'un pays à un autre (cf. partie 2.1). Selon certains auteurs, les différences d'incidence expliqueraient en partie l'hétérogénéité des pratiques entre les pays, constatée dans la littérature, en matière de suivi biologique et de chimioprophylaxie anti-toxoplasmique post-transplantation (19, 30, 31).

Chez les patients transplantés, la SFT confirme que l'intérêt de réaliser ou non ce suivi repose sur très peu de données, contexte ne lui permettant pas de préconiser ou, *a contrario*, de déconseiller ce type de suivi chez ces patients. En outre, la SFT considère que, si ce suivi devait être préconisé, la place de ces tests résiderait *a priori* plutôt dans les situations ayant le plus « haut risque », c'est-à-dire dans les greffes cardiaques avec discordance sérologique D+/R- (recherche d'une séroconversion précoce). La SFT précise également que ce suivi devrait alors être réalisé dans un même laboratoire, et donc avec les mêmes techniques, afin que les résultats successifs puissent être comparés et que les cinétiques soient interprétables. Le CNR explique que, comme pour les patients greffés de CSH, les populations suivies, fréquences de prélèvement et durées de suivi sérologique sont variables en fonction des centres. Ainsi, concernant les populations suivies, le suivi sérologique peut concerner selon les centres uniquement les patients R- ou bien tous les patients, R- et R+.

## Conclusion

L'analyse critique de la littérature et les organismes professionnels s'accordent sur l'absence ou la rareté des données permettant de statuer sur l'intérêt d'un suivi systématique par tests sérologiques (recherche des IgG et IgM anti-Toxoplasma) chez respectivement les patients receveurs de CSH et transplantés d'organe. S'il devait être préconisé, l'intérêt de ce suivi semblerait *a priori* alors limité aux patients transplantés cardiaques dans les situations de discordance sérologique (receveur séronégatif pour la toxoplasmose recevant un organe d'un donneur chroniquement infecté), sans possibilité de préciser des modalités de mise en œuvre.

### ► Suivi par PCR sur sang périphérique

#### Analyse de la littérature

La littérature sélectionnée fait assez largement état (sept publications) de l'intérêt de suivre par PCR toxoplasmose sur sang périphérique certains patients receveurs de CSH considérés comme « à haut risque » de complication toxoplasmique, sans que soient clairement définis les critères déterminant ce « haut risque » (6, 8, 13, 26, 28, 29, 43). Il semble néanmoins exister un consensus concernant les patients R+ ne pouvant pas recevoir de prophylaxie efficace contre la toxoplasmose (intolérance, problèmes d'absorption gastro-intestinale), l'objectif étant de détecter précocement chez ces patients les réactivations toxoplasmiques afin d'instaurer un traitement préemptif, l'approche préemptive constituant dans ce cas une alternative à la prophylaxie (6, 19, 26, 28, 29). Les receveurs R+ de greffe issue de sang de cordon sont également identifiés dans deux publications comme étant une population qui pourrait bénéficier de ce type de suivi (26, 28).

Aucune publication sélectionnée ne mentionne l'intérêt d'un suivi systématique par PCR dans le contexte de transplantation d'organe<sup>24</sup>.

#### Données disponibles et limites de cette approche

L'intérêt attribué à cette approche repose sur l'hypothèse que la positivité de la PCR (présence d'ADN toxoplasmique circulant) précéderait la survenue des symptômes et pourrait ainsi permettre la mise en place précoce d'un traitement préemptif visant à éviter la survenue d'une toxoplasmose maladie. Quelques références soutenant cette hypothèse sont mentionnées de façon itérative dans la littérature sélectionnée et ont également été évoquées par les parties prenantes au cours des auditions. Elles correspondent à des petites études non comparatives chez des patients greffés de CSH (Bretagne *et al.* [2000], Martino *et al.* [2000 et 2005], Robert-Gangneux *et al.* [2015], Fricker-Hidalgo *et al.* [2009]) (32, 41, 47-49). Les principaux résultats (et/ou principales conclusions) de ces études sont détaillés dans le tableau en Annexe 7.

<sup>24</sup> Dans le cadre d'une enquête de pratiques françaises réalisée auprès de 15 laboratoires de CHU appartenant au réseau du CNR, Robert-Gangneux *et al.* ont rapporté qu'un centre sur dix réalisant des transplantations cardiaques effectuait un suivi répété par PCR sur sang périphérique des patients transplantés cardiaques (en cas de discordance sérologique D+/R-) (48).

Dans ce contexte de données rares et de faible niveau de preuve, les limites de cette approche sont soulignées par certains auteurs (19, 28, 29) :

- la sensibilité de la PCR toxoplasmose dans le sang chez le patient greffé/transplanté n'est pas précisément connue. En outre, elle varie vraisemblablement d'un laboratoire à un autre compte tenu de l'absence de standardisation des méthodes, et serait altérée sous traitement ;
- la valeur prédictive d'une PCR positive pour la survenue d'une toxoplasmose maladie chez le patient receveur de CSH n'est pas précisément connue. L'hypothèse selon laquelle la positivité de la PCR dans le sang périphérique précéderait la survenue des symptômes repose sur de rares données et les études concernées montrent également que certains patients asymptomatiques présentent une PCR transitoirement positive pouvant disparaître spontanément (en l'absence de traitement) sans évolution vers une toxoplasmose maladie ;
- en lien avec le point précédent, il n'y a pas de seuil de charge parasitaire identifié qui justifierait la mise en place d'un traitement préemptif du fait du risque associé de développement d'une toxoplasmose maladie ;
- l'efficacité de la stratégie consistant à intervenir précocement par un traitement préemptif au stade de toxoplasmose infection pour éviter la survenue d'une toxoplasmose maladie n'a, à ce jour, pas été établie (aucune étude comparative notamment). En d'autres termes, l'utilité clinique de cette stratégie n'est pas connue.

### *Fréquence et durée de suivi*

Dans les publications sélectionnées mentionnant l'intérêt de réaliser un suivi systématique par PCR sur sang périphérique chez certains patients receveurs de CSH, la fréquence des prélèvements associée à ce suivi est hebdomadaire (6, 19, 28, 43), bimensuelle (29) ou non précisée (8, 13, 26). La durée de réalisation de ce suivi est rarement mentionnée et variable en fonction des auteurs : plusieurs mois (43), six mois (29) ou pendant toute la période sans prophylaxie (19). Il est à noter que la durée de six mois proposée par Lewis *et al.* est justifiée par le fait que 95 % des cas de toxoplasmose maladie surviennent dans les six mois suivant la procédure (cf. partie 2.3.2).

Il est à noter que, parmi les études mentionnées plus haut et détaillées en Annexe 7, certaines études apportent des renseignements plus précis sur les pratiques françaises. Ainsi, sur la base d'une enquête conduite auprès de 15 laboratoires de CHU appartenant au réseau du CNR, Robert-Gangneux *et al.* rapportent que huit centres sur treize ayant réalisé des greffes de CSH entre 2009 et 2011 pratiquaient un suivi systématique par PCR sur sang périphérique des patients en post-greffe, avec des fréquences de prélèvements variables en fonction des centres, allant de deux fois par semaine à une fois par mois (une fois par semaine en majorité), et des durées de suivi de trois à six mois, voire à vie dans certains cas de maladie chronique du greffon contre l'hôte (48). Fricker-Hidalgo *et al.* rapportent un suivi des patients greffés par PCR sur sang périphérique dans leur centre réalisé toutes les deux semaines en post-greffe (avec rapprochement des prélèvements tous les deux jours en présence d'une suspicion de réactivation).

## **Audition des organismes professionnels**

### *Greffe de CSH*

Concernant l'identification des patients receveurs de CSH dits « à haut risque » pour lesquels un suivi régulier systématique par PCR pourrait être utile, le CNR pointe l'absence de consensus entre les centres de soins, illustrée par le fait que certains centres semblent limiter ce suivi aux patients R+ alors que d'autres suivent tous les patients, R+ et R-. Le CNR précise également que, dans certains centres pratiquant ce suivi systématique, les patients sont suivis par PCR qu'ils aient ou non une prophylaxie. Interrogée sur ce même point, la SFGM-TC explique que, selon elle, seuls les patients R+ ne recevant pas de cotrimoxazole (prescrit pour la prévention de la pneumocystose et également efficace contre la réactivation du toxoplasme), ou peu ou pas compliants, sont des patients « à haut risque », et qu'il n'y a pas d'utilité à suivre les sujets R-. La SFGM-TC estime en

effet que le risque de primo-infection par voie alimentaire d'un sujet R- pendant les six mois post-greffe est infime, d'autant plus que la prévalence de la toxoplasmose a diminué fortement en France ces dernières années (population de moins de 40 ans séropositive de l'ordre de 30-40 %). Elle explique également qu'il est possible que certains des cas publiés comme étant des primo-infections chez des sujets R- (ces cas étant très peu nombreux) soient en fait des cas de réactivation chez des patients immunodéprimés en réalité R+ mais dont la sérologie proche du seuil aurait été rendue négative par absence d'analyse spécifique. Ainsi, le recours à la PCR ne serait justifié chez les patients greffés R- qu'en présence d'une fièvre inexpliquée ou de signes cliniques évocateurs de toxoplasmose. Par ailleurs, il n'y aurait pas non plus d'indication à un tel suivi systématique lors des autogreffes de moelle. Néanmoins, la SFGM-TC observe que certains centres suivent systématiquement tous les patients greffés indépendamment de la sérologie toxoplasmose en pré-greffe. Dans ce contexte d'hétérogénéité des pratiques entre les centres, la position de la SFGM-TC est, comme déjà évoqué plus haut (cf. partie 4.1), de considérer que la réalisation de certains tests (sérologiques et/ou PCR) peut parfois être décidée malgré l'absence d'un niveau de preuve satisfaisant de leur intérêt dans le contexte particulier de la prise en charge globale d'une greffe.

Interrogé sur la valeur prédictive d'une PCR positive au regard de la survenue d'une toxoplasmose maladie chez le patient greffé, le CNR considère qu'il n'existe pas de données suffisantes pour l'estimer. La SFGM-TC, quant à elle, explique que cette valeur prédictive n'est pas connue précisément mais que presque tous les patients développant une maladie toxoplasmique ont eu une PCR positive avant de développer les symptômes quand cette analyse a pu être faite. Pour cette raison, en présence d'un résultat de PCR positif dans le sang, strictement isolé sans signes cliniques et après avoir vérifié l'absence de maladie (en particulier par un scanner cérébral et un fond d'œil), la SFGM-TC préconise clairement soit la mise en place d'un traitement préemptif anti-toxoplasmose spécifique, soit au minimum la reprise d'une prophylaxie par cotrimoxazole, et le contrôle de la négativation de la PCR. Selon la SFGM-TC, deux raisons principales peuvent expliquer que certains patients ayant une réactivation ne développent pas de toxoplasmose maladie : la restauration progressive de leur immunité qui permet de contrôler suffisamment la réactivation et/ou l'instauration ou la reprise d'une prophylaxie par cotrimoxazole. Selon la SFGM-TC, il existe une corrélation entre le niveau de charge parasitaire mesurée par PCR et l'évolution d'une infection toxoplasmique vers une maladie toxoplasmique dans la mesure où une charge parasitaire augmentant fortement entre deux PCR chez un patient s'associe généralement à une mauvaise évolution sur le plan clinique.

Concernant les modalités de mise en œuvre de ce suivi (fréquence des prélèvements, durée de suivi) chez les patients greffés, le CNR et la SFGM-TC expliquent qu'elles varient également en fonction des centres. A titre d'exemple, le CNR rapporte l'expérience d'un centre suivant les patients par PCR une fois par semaine le temps de l'hospitalisation (deux fois par semaine en cas de greffe issue de sang de cordon), puis espaçant les contrôles en fonction des visites de suivi, la période la plus à risque étant considérée comme les trois premiers mois post-greffe (période d'aplasie et de recouvrement d'immunité). La SFGM-TC estime qu'un contrôle par semaine semble une fréquence appropriée, avec un suivi jusqu'à reconstitution immunitaire.

### *Transplantation d'organe*

La SFT considère qu'aucune donnée ne soutient la réalisation d'un suivi systématique prospectif par PCR chez les patients transplantés d'organe. En l'occurrence, la SFT et le CNR expliquent conjointement que les patients pour lesquels ce suivi pourrait être susceptible de présenter un intérêt sont les patients transplantés cardiaques en situation de discordance sérologique D+/R- ne recevant pas de prophylaxie anti-toxoplasmique mais qu'en pratique, (quasiment) tous ces patients en reçoivent une<sup>25</sup>. Ainsi, selon le CNR, la recherche du toxoplasme par PCR sur sang périphé-

<sup>25</sup> La SFT explique plus précisément que, de manière générale, les patients transplantés d'organe reçoivent très largement une prophylaxie par cotrimoxazole pour prévention de la pneumocystose indépendamment de la problématique de

rique n'aurait lieu d'être préconisée chez les transplantés d'organe que sur indication clinique et/ou signe d'appel sérologique (observation d'une séroconversion chez un sujet R- ou d'une réactivation sérologique chez un sujet R+). Néanmoins, le CNR observe que ce suivi est réalisé de manière systématique dans certains centres.

Concernant la valeur prédictive de toxoplasmose maladie d'une PCR positive chez un patient transplanté, la SFT considère qu'une PCR sanguine positive atteste *a priori* d'une infection active et qu'il est donc logique de traiter systématiquement dans ce contexte, la toxoplasmose ayant une mortalité considérée à 100 % chez le patient transplanté non traité. En effet, il n'y a pas, selon la SFT, d'étude qui rapporte un suivi de patients transplantés par PCR permettant de documenter si certains patients auraient des PCR positives transitoires qui se négativeraient spontanément, comme cela a pu être rapporté dans le cas des greffes de CSH. La SFT a néanmoins souligné qu'en l'absence de standardisation des techniques de PCR utilisées, la variabilité des résultats entre les laboratoires rend impossible la détermination d'un seuil de charge parasitaire à partir duquel il devrait être préconisé de traiter le patient. Elle a également souligné à ce niveau l'importance de réaliser le suivi biologique du patient (lorsqu'il est réalisé) dans un même laboratoire, et donc avec les mêmes techniques, afin que les résultats successifs puissent être comparés.

## Conclusions

Concernant le suivi systématique par PCR sur sang périphérique en post-greffe/transplantation, l'analyse critique de la littérature et les organismes professionnels s'accordent à considérer que :

- sur la base de peu de données, ce suivi aurait essentiellement un intérêt 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. La mise en œuvre et, le cas échéant, les modalités de conduite de ce suivi semblent fonction des centres. La fréquence de prélèvements la plus souvent rapportée est hebdomadaire et ce suivi pourrait constituer une alternative à la prophylaxie jusqu'à reconstitution immunitaire ;
- aucune donnée ne soutient la réalisation d'un suivi systématique par PCR chez les patients receveurs d'organe. En l'absence de données, la littérature et les parties prenantes limitent l'intérêt potentiel de cette pratique aux patients transplantés cardiaques en situation de discordance sérologique D+/R- ne recevant pas de prophylaxie efficace contre la toxoplasmose, en précisant que cette situation est exceptionnelle.

Qu'il s'agisse du suivi sérologique ou par PCR du patient greffé/transplanté (lorsqu'il est réalisé), il apparaît souhaitable que ce suivi soit réalisé dans un même laboratoire expert de la toxoplasmose, donc avec les mêmes techniques, afin que les résultats successifs puissent être comparés.

### 4.3.4 Suivi d'efficacité de traitement anti-toxoplasmique (préemptif ou curatif) par PCR

#### ► Analyse de la littérature

Seules deux revues de la littérature sélectionnée mentionnent l'intérêt de suivre l'efficacité d'un traitement anti-toxoplasmique (curatif ou préemptif) par PCR sur sang périphérique. Dans le cas d'un traitement en présence de symptômes (curatif), la diminution jusqu'à négativation de la charge parasitaire attesterait selon ces revues, de l'efficacité du traitement, si la clinique et la radiologie s'améliorent conjointement (29, 43). L'intérêt potentiel de cette pratique repose sur peu de références bibliographiques citées, correspondant à des rapports ou petites séries de cas. En outre, deux limites à cette approche sont relevées par les auteurs eux-mêmes, qui sont d'une part le fait que la sensibilité de la PCR toxoplasmose semble diminuer sous traitement, et d'autre part

---

la toxoplasmose. En outre, dans les situations les plus à risque de toxoplasmose (patients transplantés cardiaques en situation de discordance sérologique D+/R-), une prophylaxie active contre le toxoplasme est préconisée et des alternatives au cotrimoxazole (atovaquone, pyriméthamine à doses prophylactiques) sont donc proposées lorsque celle-ci ne peut pas être utilisée.

l'absence de standardisation des méthodes de PCR dont résultent des différences importantes dans la quantification des charges parasitaires entre les laboratoires.

### ► **Audition des parties prenantes**

Selon la SFGM-TC, une PCR toxoplasmose positive sur sang périphérique chez le patient receveur de CSH permet d'utiliser cet examen pour suivre l'efficacité du traitement anti-toxoplasmique. Contrairement au CNR (cf. plus haut, partie 4.2.3), la société savante préconise un rendu quantitatif des résultats, sous réserve qu'une technique de PCR quantitative validée soit utilisée, et en proposant de laisser au laboratoire le choix de l'unité étant donnée l'absence de consensus sur l'unité à utiliser. La SFGM-TC souligne que la diminution de la charge parasitaire sur sang périphérique, qui signe le contrôle microbiologique de l'infection, est souvent rapide après l'instauration du traitement mais qu'elle n'est pas automatiquement corrélée à l'amélioration des signes cliniques, les lésions cérébrales pouvant persister, indépendamment de la diminution puis négativation de la charge parasitaire.

Le CNR observe que le suivi de l'efficacité du traitement par PCR est demandé par certaines équipes de cliniciens chez les patients greffés, en particulier dans les centres de soins pratiquant le suivi systématique par PCR de ces patients. Dans les centres où le suivi n'est pas systématique, l'indication serait plutôt réservée aux situations d'évolution clinique défavorable. Selon le CNR, ce suivi ne peut pas être en toute rigueur préconisé ni déconseillé compte tenu du manque de données probantes sur le sujet.

Concernant le patient transplanté, la SFT considère également qu'il n'est pas possible de formuler des recommandations quant à l'intérêt de suivre ou non l'efficacité d'un traitement anti-toxoplasmique par PCR sachant que d'une part, il existe des cas de toxoplasmose où la PCR sanguine est négative chez le patient transplanté et d'autre part, sur la base de rapports de cas, il semble que la PCR puisse rester positive dans certains cas pendant plusieurs semaines malgré un traitement bien suivi et efficace.

### ► **Conclusions**

Les rares données de la littérature et positions contrastées des organismes professionnels ne permettent pas de statuer sur l'intérêt ou non de suivre l'efficacité d'un traitement anti-toxoplasmique par PCR dans le sang périphérique chez un patient greffé ou transplanté.

La problématique de la variabilité interlaboratoire des résultats de quantification parasitaire est à nouveau relevée dans la littérature et soulignée par les organismes professionnels, suggérant la nécessité de réaliser ce suivi au sein du même laboratoire (laboratoire expert de la toxoplasmose). Il est relevé que la position des parties prenantes diverge sur le mode de rendu des résultats, qualitatif ou quantitatif, et que la littérature ne permet pas de clarifier ce point.

## Conclusion

Au total, en se fondant sur l'analyse critique des données de la littérature synthétique (essentiellement constituée de quelques RBP et revues générales reposant de plus sur les mêmes rares données), complétée par la position argumentée des organismes professionnels auditionnés (CNR, SFGM-TC et SFT) et en prenant en compte la rareté, la diversité et la gravité des situations cliniques dont il est question, les conclusions de la HAS quant au diagnostic biologique de la toxoplasmose chez le patient immunodéprimé sont les suivantes :

### ► Diagnostic de toxoplasmose chez le patient infecté par le VIH

- Le dépistage sérologique de la toxoplasmose (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 doit être contrôlée annuellement en cas de séronégativité.
- 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. Une confirmation diagnostique peut être apportée par la recherche de l'ADN du toxoplasme par PCR sur sang périphérique et/ou LCS, 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.
- 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.

### ► Diagnostic de toxoplasmose chez les patients greffés de CSH et transplantés d'organe

#### Dépistage sérologique des sujets donneurs et receveurs

- 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.
- Chez les patients (futurs) receveurs de greffe/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.

#### Diagnostic de toxoplasmose évolutive en présence de symptômes

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, LBA, LCS, moelle osseuse, biopsie d'organes, autres liquides biologiques...) peut permettre de poser le diagnostic, la nature des prélèvements étant orientée par la symptomatologie. Un résultat négatif de PCR n'exclut cependant pas un diagnostic de toxoplasmose évolutive ;
- les tests sérologiques présentent peu d'intérêt ;
- les techniques d'inoculation à l'animal et de culture cellulaire ne sont pas utiles dans ce contexte.

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.

### **Suivi biologique post-greffe/transplantation**

- Le suivi systématique par amplification de l'ADN (PCR) 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. 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.
- 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). 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.

#### **► Pour tous les contextes cliniques concernés**

- 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/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.
- 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.
- 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.

## Annexe 1. Recherche documentaire

### Bases de données bibliographiques

Les bases bibliographiques suivantes ont été interrogées :

- la base de données *Medline* ;
- la *Cochrane Library* ;
- la base de données Pascal ;
- la Banque de données en santé publique (BDSP) ;
- la base de données LiSSa (Littérature scientifique en santé).

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. La recherche initiale a porté sur la période janvier 2000 à décembre 2016, puis une veille a été réalisée jusqu'à la validation du document par le Collège de la HAS.

La stratégie de recherche dans les bases de données est détaillée dans le Tableau 4 et le Tableau 5 ci-dessous.

Le nombre total de références obtenu par la recherche dans les différentes bases de données est 163.

**Tableau 4. Stratégie de recherche dans la base de données *Medline*.**

Type d'étude / sujet Termes utilisés		Période
<b>Recommandations</b>		01/2000 – 12/2016
Etape 1	(toxoplasmosis/diagnosis/mot-clé sans son arborescence OR toxoplasmosis, cerebral/diagnosis OR toxoplasmosis, ocular/diagnosis)/de OR (((toxoplasmosis OR toxoplasmosis, cerebral OR toxoplasmosis, ocular)/de OR toxoplasm*/ti) AND (diagnosis/de OR (detect* OR diagnos* OR test OR tests* OR testing)/ti))	
ET		
Etape 2	(immunocompromised host OR HIV infections OR neoplasms OR transplantation)/de OR (immunocompromised OR hiv OR aids OR cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR transplant*/ti,ab	
ET		
Etape 3	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	
<b>Méta-analyses et revues systématiques</b>		01/2000 – 12/2016
Etape 1 ET Etape 2		
ET		
Etape 4	(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	

Type d'étude / sujet Termes utilisés		Période
<b>Reuves</b>		01/2000 – 12/2016
Etape 1 ET Etape 2		
ET		
Etape 5	review/ti OR review/pt	
<b>Données françaises</b>		01/2000 – 12/2016
Etape 1 ET Etape 2		
ET		
Etape 6	(french OR france)/ti,ab OR france/de OR france/affiliation OR france/country of publication	

**Tableau 5. Stratégie de recherche dans les bases de données Pascal, BDSP et LISSa.**

Type d'étude / sujet Termes utilisés		Période
<b>Données francophones complémentaires</b>		01/2000 – 12/2016
Etape 1	toxoplasmose/de OR toxoplasm/ti	
ET		
Etape 2	toxoplasmose/diagnostic/de OR diagnostic/de OR (diagnos* OR detect*)/ti	
ET		
Etape 3	(infections opportunistes liées au SIDA OR transplantation OR infections à VIH)/de OR immunodep*/ti,ab OR (greffe* OR VIH OR SIDA OR syndrome d'immunodéficience acquise OR transplant*)/ti	

### Sites internet

Ont été recherchés sur les sites internet concernés (liste ci-dessous) les revues systématiques, les méta-analyses, les rapports d'évaluation de technologie de santé ou les recommandations de bonne pratique publiés par différents organismes (agences d'évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, ministère de la santé ...).

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 le mot-clé suivant : toxoplasmosis, toxoplasmose.

La recherche initiale a été réalisée en décembre 2016. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'à la validation du document par le Collège de la HAS. Cette recherche a permis d'identifier 19 documents.

### Sites internet consultés

- 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
  - Centre national de référence toxoplasmose
  - Haut conseil de la santé publique - HCSP
  - Haute Autorité de santé - HAS
  - Institut national de la transfusion sanguine - INTS
  - Institut Pasteur
  - Ministère en charge de la santé
  - Santé publique France
  - Société de pathologie infectieuse de langue française - SPILF
  - Société française de biologie clinique - SFBC
  - Société française de médecine générale - SFMG
  - Société française de microbiologie - SFM
- 
- Agence de la santé publique du Canada
  - *Agency for Healthcare Research and Quality* - AHRQ
  - *AIDS Action Committee* - AAC
  - *American Academy of Family Physicians* - AAFP
  - *American Academy of Ophthalmology* - AAO
  - *American Association for Clinical Chemistry* - AACC
  - *American Board of Clinical Chemistry* - ABCC
  - *American College of Physicians* - ACP
  - *American Society for Blood and marrow Transplantation* - ASBMT
  - *American Society for Microbiology* - ASM
  - *American Society of Transplantation* - AST
  - *American Society of Tropical Medicine and Hygiene* - ASTMH
  - *Asian and Pacific Federation of Clinical Biochemistry* - APFCB
  - *Asia-Pacific Society of Clinical Microbiology and Infection* - APSCMI
  - *Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine* - ACB
  - *Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada* - AMMI
  - *Australasian Association of Clinical Biochemists* - AACB
  - *BMJ Clinical Evidence*
  - *British Association for Sexual Health and HIV* - BASHH
  - *British HIV Association* - BHIVA
  - *British Infection Association* - BIA
  - *British Transplantation Society* - BTS
  - *Canadian Academy of Clinical Biochemistry* - CACB
  - *Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* - CACMID
  - *Canadian Foundation for Infectious Diseases*
  - *Canadian Society for Medical Laboratory Science* - CSMLS
  - *Canadian Society of Clinical Chemists* - CSCC
  - *Canadian Society of Microbiologists* - CSM
  - *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*
  - *Clinical Practice Guidelines Portal* - CPGP
  - *CMA Infobase*
  - *Cochrane Library*
  - Collège des médecins du Québec
  - *College of Physicians and Surgeons of Alberta* - CPSA
  - *Department of Health*
  - *Department of Health, Government of South Australia*

- *European Academy of Neurology* - EAN
- *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* - EFLM
- *European Society for Blood and Marrow Transplantation* - EBMT
- *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* - ESCMID
- *Guidelines and Audit Implementation Network* - GAIN
- *Guidelines International Network* - GIN
- *Infectious Diseases Society of America* - IDSA
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
- *Institute for Clinical Systems Improvement* - ICSI
- *International Haemovigilance Network* - IHN
- *International Society for Infectious Diseases* - ISID
- *Medical Services Advisory Committee* - MSAC
- *National Blood Authority* - NBA
- *National Comprehensive Cancer Network* - NCCN
- *National Electronic Library of Infection* - NELI
- *National Guideline Clearinghouse* - NGC
- *National Health Services*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* - NICE
- *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* - NIAID
- *National Institutes of Health* - NIH
- *New Zealand Guidelines Group* - NZGG
- *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
- *Society for Healthcare Epidemiology of America* - SHEA
- *The Transplantation Society*
- *Toward Optimized Practice*
- *Tripdatabase*
- *UK Blood Transfusion & Tissue Transplantation Services*
- *Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines*
- *World Health Organization* - WHO

### **Autres recherches**

Ont aussi été consultées un certain nombre de références apparaissant mentionnées de manière itérative par plusieurs publications correspondant aux critères de sélection de l'évaluation.

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

- annales de biologie clinique ;
- revue francophone des laboratoires ;
- pathologie biologie ;
- immunoanalyse & biologie spécialisée ;
- médecine et maladies infectieuses.

## Annexe 2. Compte-rendu (intégral) de l'audition du Centre national de référence (CNR) de la toxoplasmose

### COMPTE-RENDU

---

**Type de réunion :** Audition de partie prenante – CNR de la Toxoplasmose

**Titre :** Tests diagnostiques de la toxoplasmose chez le patient immunodéprimé

**Date :** 14/02/2017

**Participants :**

Pr Isabelle VILLENA, coordinatrice et responsable du pôle Epidémiologie du CNR de la Toxoplasmose

Pr Ermanno CANDOLFI, responsable du pôle Sérologie du CNR de la Toxoplasmose

Pr Patrick BASTIEN, responsable du pôle Biologie moléculaire du CNR de la Toxoplasmose

Dr Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service SEAP

Dr Carole GIRAUD, chef de projet SEAP

---

#### ► Points généraux

Au cours de son audition, le CNR a confirmé et précisé plusieurs points d'ordre général suggérés par l'analyse bibliographique réalisée à ce stade sur les tests diagnostiques de la toxoplasmose chez le patient immunodéprimé. Ces points sont listés ci-dessous.

- Le CNR a confirmé que les **données** disponibles concernant les tests susmentionnés sont **peu nombreuses et hétérogènes**, la principale raison étant que la toxoplasmose survenant chez le sujet immunodéprimé est un événement rare qui concerne très peu de patients, regroupant en outre des situations hétérogènes complexes : patients infectés par le VIH, patients greffés de cellules souches hématopoïétiques [CSH] (autogreffes/allogreffes, différentes sources de CSH...), patients transplantés d'organes (différents organes transplantés, plus ou moins à risque de contenir du toxoplasme enkysté), avec quatre types de situations de concordance/discordance d'immunité anti-toxoplasmique entre le donneur et le receveur associés à des risques différents de développement d'une toxoplasmose évolutive dans les greffes/transplantations<sup>26</sup>. Le CNR a également confirmé que du fait du peu de données disponibles, les performances diagnostiques et l'utilité clinique de ces tests ne sont pas précisément connues.
- L'analyse de la littérature à ce stade laisse penser qu'il n'existe pas de recommandations consensuellement établies (et appliquées) quant aux indications et modalités de mise en œuvre de ces tests, et suggère que les pratiques professionnelles varient en fonction des pays, voire des centres de soins (centres de greffe/transplantation). Le CNR a confirmé l'existence d'une forte **hétérogénéité des pratiques** de prise en charge des patients immunodéprimés à l'égard de la toxoplasmose concernant les modalités de suivi biologique et de traitement (prophylactique ou préemptif) post-greffe, aussi bien au niveau international que national. Ainsi, les modalités du suivi biologique apparaissent varier en fonction des centres de soins<sup>27</sup>, voire des équipes médi-

<sup>26</sup> Le donneur peut être séropositif (D+) (considéré donc comme infecté chroniquement par le toxoplasme) ou séronégatif (D-) pour la toxoplasmose avant la greffe. Il en est de même pour le receveur (R+ ou R-). Il en résulte quatre situations possibles en pré-greffe : D+/R-, D+/R+, D-/R+, D-/R-.

<sup>27</sup> Le CNR a fourni à titre informatif à la HAS les préconisations de surveillance d'infection toxoplasmique post-greffe établies et appliquées localement dans le cadre de l'un de ses centres (CHU de Strasbourg).

cales, et sont parfois motivées par des contextes locaux (politique de maîtrise budgétaire amenant à limiter l'utilisation de ces tests aux situations considérées comme « les plus à risque », ou au contraire survenue d'un évènement dramatique « traumatisant » [décès par toxoplasmose d'un patient greffé] amenant à les utiliser très largement par précaution). Selon le CNR, une enquête nationale des pratiques serait nécessaire afin d'établir un état des lieux qui pourrait servir de base à l'établissement de recommandations.

- Le CNR a confirmé que les greffes et transplantations ne sont réalisées en France que par des équipes très spécialisées dans les centres hospitalo-universitaires. Il a précisé que les patients sont ensuite régulièrement suivis dans le cadre de **visites hospitalières** au cours desquelles la prise en charge financière des examens diagnostiques entre donc généralement dans le cadre de la T2A.
- En lien avec le point précédent, le CNR a rappelé que la complexité de la prise en charge des patients immunodéprimés implique que leur suivi clinique et biologique soit assuré par des centres experts. Ainsi, concernant plus spécifiquement la biologie, le CNR considère que les examens de biologie moléculaire et tests sérologiques de la toxoplasmose chez le sujet immunodéprimé devraient relever uniquement de **laboratoires experts** compte tenu notamment de leur difficulté d'interprétation. En pratique, ces examens sont réalisés par les laboratoires experts des centres hospitaliers où sont régulièrement suivis ces patients ; ces laboratoires appartiennent généralement au réseau du CNR de la toxoplasmose.

### ► Diagnostic biologique de toxoplasmose cérébrale, en particulier chez le patient infecté par le VIH

#### Recherches sérologiques

Selon le CNR, l'intérêt des tests sérologiques dans le cadre du diagnostic de toxoplasmose cérébrale chez un patient infecté par le VIH (dit "patient VIH") réside uniquement dans la possibilité d'exclusion de ce diagnostic en présence d'une sérologie négative pour la toxoplasmose chez ce patient. En d'autres termes, le CNR considère qu'il n'y a pas lieu d'entreprendre de rechercher l'ADN du toxoplasme par PCR chez un patient VIH présentant des manifestations neurologiques sans sérologie anti-toxoplasmique positive antérieurement connue ou associée à la demande.

Le CNR a par ailleurs confirmé que, selon son expérience dans les centres français, les patients VIH séronégatifs pour la toxoplasmose ont un contrôle annuel systématique de cette sérologie pour dépister une potentielle séroconversion.

#### Diagnostic direct

##### *PCR sur liquide cébro-spinal (LCS)*

Selon le CNR, la recherche d'une confirmation diagnostique par PCR toxoplasmose dans le LCS n'est pas consensuelle en présence d'une suspicion clinique et radiologique de toxoplasmose cérébrale chez le patient VIH. Cette pratique dépendrait des centres et en particulier des infectiologues. Il semble néanmoins que, de manière générale, cette recherche ne soit pas systématiquement réalisée en présence d'un tableau clinique et radiologique typique de toxoplasmose cérébrale (la clinique et la radiologie étant souvent suffisantes) chez un patient sans prophylaxie, mais qu'elle serait plutôt réservée aux situations de doute diagnostique.

Le CNR précise que la sensibilité de la PCR sur LCS pour le diagnostic de toxoplasmose cérébrale est relativement faible, estimée de l'ordre de 50 %, et que l'intérêt de cet examen réside essentiellement dans sa bonne valeur prédictive positive. Ainsi, un résultat négatif de PCR n'exclut pas le diagnostic de toxoplasmose cérébrale mais un résultat positif permet de poser un diagnostic de certitude, pouvant permettre d'éviter le recours à une biopsie cérébrale.

### *PCR sur biopsie cérébrale*

Selon le CNR, la positivité de la PCR sur biopsie réalisée au niveau d'une lésion cérébrale d'allure toxoplasmique en radiologie chez un sujet immunodéprimé (en particulier VIH) pose avec certitude le diagnostic de toxoplasmose cérébrale<sup>28</sup>. Néanmoins, le CNR précise recevoir très peu de demandes sur ce type de prélèvement très invasif et note que le recours à ce type de prélèvement est notamment fonction des équipes médicales (neurochirurgiens plus ou moins interventionnistes).

Le CNR confirme que cette recherche par PCR sur biopsie est réalisée par les laboratoires de biologie médicale (plus particulièrement par les laboratoires experts de la toxoplasmose) alors que la recherche du parasite par immunohistochimie relève des cabinets d'anatomocytopathologie. Concernant cette dernière recherche (immunohistochimie sur biopsie cérébrale), le CNR précise qu'il s'agit selon lui d'une méthode devenue historique et obsolète pour le diagnostic de toxoplasmose cérébrale (car notamment moins sensible que la PCR).

### *PCR sur sang périphérique*

Selon l'expérience du CNR, la demande (par les cliniciens) de recherche du toxoplasme par PCR dans le sang en présence d'une suspicion de toxoplasmose cérébrale chez le sujet VIH dépend également des centres de soins. Il semble néanmoins que cet examen soit généralement demandé en présence d'une suspicion de toxoplasmose cérébrale avant de débiter le traitement anti-toxoplasmique empirique. En outre, le CNR relève que certaines équipes suivent la négativation de la PCR sur sang périphérique pour attester de l'efficacité du traitement anti-toxoplasmique, mais que l'utilité de ce suivi n'est pas démontrée par des études probantes. D'autres paramètres (en particulier l'amélioration clinique et l'évolution radiologique) peuvent attester de l'efficacité du traitement.

La littérature rapporte des estimations très variables pour la sensibilité diagnostique de cet examen. Le CNR confirme la difficulté à estimer précisément cette sensibilité compte tenu de la variabilité de nombreux facteurs entre les études, parmi lesquels le niveau de prise en charge des populations pour l'infection VIH (la sensibilité de l'examen étant supérieure dans une population de patients non suivis révélant leur statut VIH par une toxoplasmose cérébrale), la prise d'une prophylaxie ou d'un traitement (qui diminue la sensibilité), ou encore la qualité de la technique de PCR. Le CNR estime cette sensibilité de l'ordre de 30-40 % pour les patients pris en charge en France, mais souligne la faiblesse des données soutenant cette estimation.

### *Rendu des résultats de PCR*

Selon le CNR, il n'existe pas données démontrant une éventuelle corrélation entre la charge parasitaire et le pronostic de la toxoplasmose cérébrale.

Le CNR souligne que les résultats de quantification de charge toxoplasmique sont encore très variables d'un laboratoire à un autre à l'heure actuelle. Par conséquent, le CNR préconise un rendu qualitatif des résultats de PCR aux cliniciens (positif/négatif).

### **Autres recherches**

Concernant l'intérêt potentiel de la recherche d'une synthèse locale d'anticorps anti-*Toxoplasma* dans le LCS, méthode ponctuellement évoquée dans la littérature analysée à ce stade, le CNR explique que cette technique n'est généralement plus réalisée depuis l'utilisation courante de la PCR toxoplasmose sur LCS. Selon le CNR, il est préférable de réserver l'utilisation du LCS, échantillon précieux disponible en faible quantité, à la réalisation (si nécessaire) d'un panel de recherches moléculaires et/ou de cultures de micro-organismes opportunistes du sujet infecté par le VIH.

<sup>28</sup> Le CNR considère que la probabilité d'une PCR positive en l'absence de toxoplasmose cérébrale, du fait de la présence de kystes chez le sujet chroniquement infecté, est infime.

## ► Diagnostic biologique de toxoplasmose chez le sujet greffé de CSH

Dans la suite du compte-rendu, les sujets donneurs de CSH ou organe séropositifs et séronégatifs pour la toxoplasmose sont nommés respectivement D+ et D-. Les sujets receveurs séropositifs ou séronégatifs pour la toxoplasmose sont nommés respectivement R+ et R-.

### Dépistage pré-greffe chez le donneur

Interrogé sur la situation particulière où la présence d'IgM anti-*Toxoplasma* est détectée lors du dépistage d'un donneur de CSH, suggérant la possibilité d'une toxoplasmose aiguë, le CNR estime que la réalisation d'une PCR<sup>29</sup> visant à confirmer la présence d'une toxoplasmose aiguë est d'un intérêt limité. Les raisons données sont d'une part la très faible probabilité de détecter une PCR positive à ce stade d'apparition des anticorps et d'autre part le fait que, quel qu'en soit le résultat, la greffe sera réalisée avec la possibilité de traiter préventivement et/ou surveiller étroitement le receveur.

### Dépistage pré-greffe chez le receveur

Dans le cadre des greffes de CSH, le CNR considère que l'intérêt des tests sérologiques réside essentiellement dans l'identification en pré-greffe des sujets à risque de complication toxoplasmique, à savoir essentiellement les patients R+ susceptibles de réactivation de l'infection.

### Diagnostic de toxoplasmose en présence de symptômes

Selon le CNR, la méthode privilégiée pour le diagnostic de toxoplasmose évolutive chez le sujet greffé de CSH est la recherche de l'ADN du parasite par **PCR**. Cette technique est en effet considérée comme étant la plus sensible même si le CNR souligne qu'il existe trop peu de cas pour estimer précisément les performances diagnostiques de ce test chez le sujet greffé de CSH.

Selon le CNR, la recherche du parasite par **examen direct** (examen microscopique après coloration) peut être réalisée lorsqu'il existe suffisamment de matériel biologique, notamment dans le liquide broncho-alvéolaire (LBA). Il précise qu'il s'agit d'une méthode peu sensible mais qui peut permettre d'identifier d'autres pathogènes présents.

Concernant les **tests sérologiques**, le CNR considère que leur intérêt est limité pour diagnostiquer une toxoplasmose évolutive, l'interprétation des résultats étant très complexe dans le contexte de ces sujets greffés fortement immunodéprimés. Plusieurs éléments rendant l'interprétation difficile ont été mentionnés :

- les titres d'anticorps anti-*Toxoplasma* peuvent fortement diminuer voire devenir négatifs chez un receveur R+ en pré-greffe du fait du traitement immunosuppresseur ; ainsi, dans les situations où la sérologie pré-greffe est réalisée après la mise en route des traitements immunosuppresseurs, le CNR signale l'existence de "receveurs faussement séronégatifs" ;
- les transfusions récentes et traitements par immunoglobulines polyvalentes (qui contiennent le plus souvent des anticorps anti-*Toxoplasma*) peuvent occasionner des "receveurs faussement séropositifs" ;
- chez un sujet greffé de CSH ayant des signes cérébraux, la détection d'un titre élevé d'anticorps anti-*Toxoplasma* n'est pas fiable pour affirmer que la symptomatologie puisse être causée par une réactivation toxoplasmique (la PCR étant dans ce cas la seule technique considérée comme fiable par le CNR) ;
- il existe des réactivations sérologiques (augmentation du titre des IgG anti-*Toxoplasma*) sans traduction clinique chez le sujet greffé de CSH. L'administration d'un traitement sur la base de cette seule réactivation sérologique est susceptible d'occasionner inutilement un risque de toxicité hématologique médicamenteuse chez un sujet déjà fragile sur ce plan.

<sup>29</sup> Préconisée par Duléry *et al.* au nom de la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (1).

### Suivi systématique post-greffe (sans symptômes)

Interrogé sur les modalités de suivi biologique (sérologique et/ou moléculaire) de complication toxoplasmique potentielle en post-greffe, le CNR a souligné la rareté des données publiées et l'hétérogénéité des pratiques professionnelles observées entre les centres de soins, qu'il s'agisse des patients greffés de CSH ou transplantés d'organe (cf. ci-dessous). Dans ce contexte, il n'a pas pu être apporté par le CNR de réponse précise et/ou consensuelle concernant certaines interrogations de la HAS visant à clarifier la littérature (population cible des tests, fréquence des prélèvements, durée de suivi).

#### *Suivi par PCR sur sang périphérique*

La littérature fait état de l'intérêt potentiel de suivre par PCR systématique certains patients greffés de CSH considérés comme « à haut risque » de complication toxoplasmique, en particulier lorsqu'ils ne peuvent pas recevoir de prophylaxie active contre la toxoplasmose. Néanmoins, l'identification des patients à considérer comme « à haut risque », qu'il serait souhaitable de suivre par cette technique, n'apparaît pas très claire. Interrogé sur ce point, le CNR pointe l'absence de consensus entre les centres de soins, illustré par le fait que certains centres semblent limiter ce suivi aux patients R+ (risque de réactivation) alors que d'autres suivent tous les patients, R+ et R-. Le CNR précise également que, dans certains centres pratiquant ce suivi systématique, les patients considérés à risque sont suivis par PCR qu'ils aient ou non une prophylaxie.

Concernant les modalités de mise en œuvre de ce suivi (fréquence des prélèvements, durée de suivi), le CNR explique qu'elles sont également centre-dépendantes. À titre d'exemple, le CNR rapporte l'expérience d'un centre suivant les patients par PCR deux fois par semaine en cas de greffe issue de sang de cordon, sinon toutes les semaines le temps de l'hospitalisation, puis espaçant les contrôles en fonction des visites de suivi. La période la plus à risque est considérée pendant les trois premiers mois post-greffe (période d'aplasie et de recouvrement d'immunité). Le CNR mentionne par ailleurs l'étude rétrospective multicentrique de Robert-Gangneux *et al.* (2015), reposant sur une collecte des données de suivi de patients immunodéprimés auprès de quinze laboratoires appartenant au réseau du CNR. Dans cette étude, les centres pratiquant un suivi systématique par PCR des patients greffés de CSH en post-greffe (huit centres sur les quinze) ont rapporté des fréquences de suivi variant en fonction des centres et du niveau d'immunosuppression des patients, allant de deux fois par semaine à une fois par mois (2).

Concernant la valeur prédictive d'une PCR positive au regard de la survenue d'une maladie toxoplasmique, le CNR considère qu'il n'existe pas de données suffisantes pour l'estimer. Il mentionne l'étude de Fricker-Hidalgo *et al.* (2009)<sup>30</sup> dans laquelle plusieurs patients ont présenté des PCR positives sans évolution vers une maladie toxoplasmique (et ce, sans instauration d'un traitement préemptif anti-toxoplasmique) (3). En outre, le CNR signale que l'attitude thérapeutique (mise en œuvre ou non d'un traitement préemptif) face à une PCR positive dépend également des centres.

#### *Suivi sérologique*

Le CNR explique que la mise en œuvre ou non d'un suivi sérologique post-greffe des patients greffés des CSH est aussi fonction des centres, certains centres suivant tous les patients (R+ et R-), d'autres ne suivant que les patients R-<sup>31</sup>.

Le CNR précise que ce suivi sérologique est réalisé (lorsqu'il a lieu) dans le cadre des visites de suivi hospitalier post-greffe du patient.

---

<sup>30</sup> Étude rétrospective portant chez 70 receveurs de greffe de CSH, suivis par PCR sur sang périphérique toutes les deux semaines en post-greffe.

<sup>31</sup> Ces centres considèrent que les tests sérologiques ont peu d'intérêt pour détecter une réactivation chez les sujets R+, ce diagnostic relevant selon eux de la PCR.

## Suivi d'efficacité du traitement

Le CNR rapporte que le suivi de l'efficacité du traitement anti-toxoplasmique par PCR est communément demandé par les cliniciens chez le patient greffé de CSH. Selon le CNR, ce suivi aurait peu d'intérêt lorsqu'il s'agit d'un traitement curatif, une bonne évolution clinique attestant le mieux de l'efficacité, mais il aurait un intérêt potentiel lorsque l'évolution clinique n'est pas satisfaisante ainsi que pour suivre l'efficacité d'un traitement préemptif.

Le CNR observe que le suivi de l'efficacité du traitement par PCR est demandé par certaines équipes de cliniciens chez les patients greffés, en particulier dans les centres de soins pratiquant le suivi systématique par PCR de ces patients. Dans les centres où le suivi n'est pas systématique, l'indication serait plutôt réservée aux situations d'évolution clinique défavorable. Selon le CNR, ce suivi ne peut pas être en toute rigueur préconisé ni déconseillé compte tenu du manque de données probantes sur le sujet.

### ► Diagnostic biologique de toxoplasmose chez le transplanté d'organe

#### Suivi sérologique

Comme pour les greffés de CSH, le CNR explique que les populations suivies, fréquences de prélèvement et durées de suivi sérologique sont variables en fonction des centres. Ainsi, concernant les populations suivies, le suivi sérologique peut concerner selon les centres uniquement les patients R- ou bien tous les patients, R- et R+.

Le CNR confirme l'existence (rapportée dans la littérature) de séroconversions sans traduction clinique chez le sujet transplanté d'organe, en précisant que ces séroconversions asymptomatiques se produisent généralement à distance de la transplantation (au-delà de six mois), alors que les séroconversions précoces post-greffe sont plus communément associées à des manifestations cliniques et peuvent susciter la mise en place d'un traitement curatif.

#### Suivi par PCR sur sang périphérique

À la différence du sujet greffé de CSH, il semble que la recherche du toxoplasme par PCR sur sang périphérique chez les transplantés d'organe soit surtout préconisée sur indication clinique et/ou signe d'appel sérologique (observation d'une séroconversion chez un sujet R- ou d'une réactivation sérologique chez un sujet R+). Néanmoins, ce suivi serait réalisé de manière systématique dans certains centres dans le cadre des visites de suivi post-greffe.

Le CNR relève que dans le cadre des transplantations d'organe, les patients les plus à risque sont les patients receveurs R- d'un organe de donneur D+ et que, dans ce contexte, une prophylaxie anti-toxoplasmique est le plus souvent préconisée (généralement Bactrim® pendant six mois), amenant à s'interroger sur la pertinence d'une multiplication des examens sérologiques et moléculaires de dépistage de complication toxoplasmique chez ces patients.

### ► Points divers

- Le CNR précise que les techniques sérologiques utilisées chez le sujet immunodéprimé sont les mêmes que chez le sujet immunocompétent.
- Le CNR signale que le test d'avidité peut être difficile à interpréter (ou ininterprétable) chez les sujets immunodéprimés car le contexte d'immunodépression est susceptible de perturber la maturation des IgG.
- Selon le CNR, la technique d'inoculation à l'animal et la culture cellulaire n'ont pas d'intérêt pour le diagnostic de toxoplasmose chez le sujet immunodéprimé. L'inoculation à l'animal peut présenter un intérêt épidémiologique à des fins de génotypage. En effet, le CNR précise que le génotypage de souches est possible sans isolement du parasite par typage sur l'ADN amplifié lorsque les charges parasitaires sont suffisamment élevées, même s'il est plus efficace (sensibilité augmentée du génotypage) lorsque les souches de toxoplasmes sont isolées. Ces tech-

niques offrent par ailleurs l'avantage de pouvoir conserver les souches ayant été isolées afin d'effectuer des études ultérieures (chimiosensibilité par exemple).

- Selon le CNR, les kits commerciaux de PCR disponibles actuellement ne sont fiables que dans le liquide amniotique mais ne le sont pas dans le sang. Le CNR préconise à l'heure actuelle l'utilisation de techniques de PCR maison validées dans le sang chez les sujets immunodéprimés.

#### **Références citées dans le compte-rendu**

1. Duléry R, Giraud C, Beaumont JL, Bilger K, Borel C, Dhedin N, et al. Conduite à tenir devant une anomalie biologique découverte lors du bilan pré-don cellules souches hématopoïétiques : sérologie IgM positive pour le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, la toxoplasmose, ou la syphilis. *Pathol Biol* 2013;61(4):155-7.
2. Robert-Gangneux F, Sterkers Y, Yera H, Accoceberry I, Menotti J, Cassaing S, et al. Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immunocompromised patients: a 3-year multicenter retrospective study. *J Clin Microbiol* 2015;53(5):1677-84.
3. Fricker-Hidalgo H, Bulabois CE, Brenier-Pinchart MP, Hamidfar R, Garban F, Brion JP, et al. Diagnosis of toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation: results of DNA detection and serological techniques. *Clin Infect Dis* 2009;48(2):e9-e15.

## Annexe 3. Compte-rendu (intégral) de l'audition de la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

### COMPTE-RENDU

---

**Type de réunion :** Audition de partie prenante – Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

**Titre :** Tests diagnostiques de la toxoplasmose chez le patient greffé de cellules souches hématopoïétiques

**Date :** 28/02/2017

**Participants :**

Pr Stéphane BRETAGNE, Laboratoire de parasitologie-mycologie - Hôpital Saint-Louis, Paris

Dr Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service SEAP

Dr Carole GIRAUD, chef de projet SEAP

---

La SFGM-TC a été sollicitée *via* son président, le Pr Jacques-Olivier Bay. La société savante a désigné le Pr Stéphane Bretagne pour la représenter dans le cadre de la présente audition par la HAS, en tant que référent des tests diagnostiques et de suivi de la toxoplasmose chez le patient immunodéprimé. Lors de l'audition, le Pr Bretagne a précisé ne pas être clinicien greffeur mais biologiste médical, et avoir préparé l'audition en collaboration avec le Pr Catherine Cordonnier, hématologue, référente pour les maladies infectieuses du patient greffé au sein de la SFGM-TC. Le Pr Bretagne a indiqué qu'il validerait le compte-rendu de l'audition conjointement avec le Pr Cordonnier.

Dans le présent document, les sujets donneurs de greffe séropositifs et séronégatifs pour la toxoplasmose en pré-greffe ont été nommés respectivement D+ et D-. Les sujets receveurs séropositifs ou séronégatifs pour la toxoplasmose en pré-greffe ont été nommés R+ et R-.

#### ► Dépistage sérologique pré-greffe

Selon la SFGM-TC, seule la sérologie du receveur est essentielle dans le contexte de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), car elle permet d'identifier le risque de réactivation de toxoplasmose du receveur. La SFGM-TC signale néanmoins que le risque de réactivation semble supérieur chez le receveur R+ lorsque le donneur est D- (en comparaison d'un donneur D+) sans cependant de démonstration formelle publiée.

Interrogé sur les recommandations publiées par Duléry *et al.* en 2013 (1) au nom de la SFGM-TC, portant sur la conduite à tenir en cas de détection d'IgM anti-*Toxoplasma* dans le sang du donneur, la SFGM-TC n'a pas confirmé la pertinence de rechercher une infection aiguë en cours chez le donneur par PCR en expliquant que les IgM persistent longtemps après la contamination et que la phase septicémique est très courte et généralement terminée lorsque les anticorps apparaissent. De plus, la sensibilité limitée de la PCR toxoplasmose dans le sang ne permettrait pas d'affirmer l'absence de parasite circulant sur la base d'un résultat de PCR négatif si pratiquée chez un donneur D+ présentant des IgM.

#### ► Diagnostic de toxoplasmose en présence de symptômes

La SFGM-TC considère que les tests sérologiques n'ont pas d'intérêt pour le diagnostic de toxoplasmose évolutive en post-greffe du fait notamment de nombreux problèmes d'interprétation (ré-

ponse immunitaire altérée, interférence avec les immunoglobulines apportées par les transfusions...). Selon la SFGM-TC, le seul intérêt de ces tests réside dans la distinction en pré-greffe des patients receveurs à risque de complication toxoplasmique, notamment les patients R+, à risque de réactivation.

Concernant le diagnostic direct, la SFGM-TC explique que l'ADN du toxoplasme peut être recherché par PCR sur tout matériel biologique envoyé au laboratoire (sang, liquide cérébro-spinal [LCS], liquide broncho-alvéolaire [LBA], biopsie...) mais que le prélèvement de choix est le sang périphérique car simple à réaliser, sans risque, et attestant de la présence anormale d'ADN parasitaire circulant. Ainsi, en présence d'une méningo-encéphalite toxoplasmique, la PCR sur sang périphérique serait souvent positive dans le sang avant les signes neurologiques. En outre, lorsque la PCR est positive dans le LCS ou le LBA, elle l'est généralement simultanément dans le sang circulant. De plus, lorsque la PCR sur sang périphérique est positive, elle peut être utilisée pour suivre l'efficacité du traitement sous réserve qu'une technique de PCR quantitative validée soit utilisée (de nombreuses techniques sont disponibles dans la littérature). Il est donc impératif que les résultats soient exprimés quantitativement, le choix de l'unité étant laissé au laboratoire en l'absence de consensus sur l'unité à utiliser. Il est souhaitable que le laboratoire réalisant ces tests adhère à des contrôles de qualité externes réguliers. La SFGM-TC souligne que la diminution de la charge parasitaire sur sang périphérique, qui signe le contrôle microbiologique de l'infection, est souvent rapide après l'instauration du traitement mais n'est pas automatiquement corrélée à l'amélioration des signes cliniques. Des lésions cérébrales peuvent évoluer pour leur propre compte indépendamment de la diminution de la charge parasitaire voire de la disparition du parasite du sang circulant.

Selon la SFGM-TC, en présence d'une localisation cérébrale, la biopsie cérébrale n'est quasiment jamais réalisée en raison de ses risques et de la complexité de son organisation chez des patients fragiles, la recherche sur LCS étant priorisée. La biopsie cérébrale ne serait réalisée qu'en dernier recours lorsque le diagnostic reste inconnu (PCR infectieuses toutes négatives, pas de diagnostic alternatif évident...). Selon la SFGM-TC, ce prélèvement est généralement adressé au service d'anatomocytopathologie, et il est plutôt réalisé à la recherche de diagnostics alternatifs (lymphome par exemple). De plus, il est rare d'observer le toxoplasme sur un échantillon biopsique car la probabilité que la biopsie contienne des kystes est faible. La biopsie peut aussi être adressée au laboratoire de parasitologie pour recherche de l'ADN du toxoplasme par PCR si le diagnostic de toxoplasmose est évoqué, soit en 1<sup>ère</sup> intention, soit après examen anatomopathologique. Il est important que l'intégralité de la biopsie ne soit pas fixée dans du formol qui altère considérablement l'ADN et qu'une partie de cette biopsie soit simplement congelée dans la perspective de recherches ultérieures par PCR. La SFGM-TC alerte sur le fait qu'il est souhaitable de disposer des résultats de PCR sur le sang pour l'interprétation de la PCR sur biopsie cérébrale sachant que la biopsie contient du sang. Un résultat positif sur biopsie ne signera donc pas automatiquement la nature toxoplasmique de la lésion cérébrale si le sang est en parallèle PCR positif.

## ► Suivi post-greffe

### Suivi systématique par PCR sur sang périphérique

La littérature fait état de l'intérêt potentiel d'effectuer un suivi régulier systématique par PCR chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH) « à haut risque » de développement de complication toxoplasmique (Martino *et al.*, 2000 (2)). Une étude prospective européenne ayant inclus 106 patients a montré que 38 % des 16 patients avec prélèvements sanguins PCR positifs ont développé une toxoplasmose contre 0 % des 90 patients PCR négatifs (Martino *et al.*, 2005 (3)). Interrogée sur ce point, la SFGM-TC explique que, selon elle, seuls les patients R+ ne recevant pas de Bactrim® (prescrit pour la prévention de la pneumocystose et également efficace contre la réactivation du toxoplasme), ou peu ou pas compliants, sont des patients « à haut risque », et qu'il n'y a pas d'utilité à suivre les sujets R-. Elle mentionne la RBP de Tomblyn *et al.*

(2009) en soutien sur ce point (4)<sup>32</sup>. La SFGM-TC estime que le risque de primo-infection par voie alimentaire d'un sujet R- pendant les six mois post-greffe est infime, d'autant plus que la prévalence de la toxoplasmose a diminué fortement en France ces dernières années (population de moins de 40 ans séropositive de l'ordre de 30-40 %). Elle explique également qu'il est possible que certains des cas publiés comme étant des primo-infections chez des sujets R- (ces cas étant très peu nombreux) soient en fait des cas de réactivation chez des sujets immunodéprimés en réalité R+ mais dont la sérologie proche du seuil aurait été rendue négative par absence d'analyse spécifique<sup>33</sup>. Ainsi, selon la SFGM-TC, bien que certains centres suivent systématiquement tous les patients greffés indépendamment de la sérologie toxoplasmose pré-greffe, le suivi par PCR ne serait pas utile chez les patients greffés R-. Le recours à la PCR ne serait justifié chez les patients R- qu'en présence d'une fièvre inexplicée ou de signes cliniques évocateurs de toxoplasmose. Par ailleurs, il n'y aurait pas non plus d'indication à un tel screening lors des autogreffes de moelle.

Concernant les modalités de mise en œuvre de ce suivi chez les patients greffés R+ (fréquence des prélèvements, durée de suivi), la SFGM-TC explique qu'elles varient en fonction des centres. Elle estime qu'un contrôle par semaine semble une fréquence appropriée, avec un suivi jusqu'à reconstitution immunitaire.

Concernant la diffusion en France de ce type de suivi, la SFGM-TC mentionne l'étude rétrospective multicentrique de Robert-Gangneux *et al.* (2015), reposant sur une collecte des données de suivi de patients immunodéprimés auprès de quinze laboratoires appartenant au réseau du Centre national de référence (CNR) de la toxoplasmose. Dans cette étude, huit centres sur quinze ont indiqué pratiquer un suivi systématique par PCR des patients allogreffés de CSH en post-greffe (5).

Concernant la valeur prédictive d'une PCR positive au regard de la survenue d'une maladie toxoplasmique, la SFGM-TC explique qu'elle n'est pas connue précisément mais que presque tous les patients développant une maladie toxoplasmique ont eu une PCR positive avant de développer les symptômes quand cette analyse a pu être faite<sup>34</sup>. Pour cette raison, en présence d'un résultat de PCR positif dans le sang, strictement isolé sans signes cliniques et après avoir vérifié l'absence de maladie (en particulier par un scanner cérébral et un fond d'œil), la SFGM-TC préconise clairement soit la mise en place d'un traitement préemptif anti-toxoplasmose spécifique, soit au minimum la reprise d'une prophylaxie anti-*Pneumocystis* avec le Bactrim®, et le contrôle de la négativation de la PCR. La diminution de la charge parasitaire voire sa disparition est en général rapide après l'instauration du traitement (<7-15 jours). Selon la SFGM-TC, deux raisons principales peuvent expliquer que certains patients ayant une réactivation ne développent pas de toxoplasmose maladie : la restauration progressive de leur immunité qui permet de contrôler suffisamment la réactivation et/ou l'instauration ou la reprise d'une prophylaxie anti-*Pneumocystis* avec le Bactrim®.

Selon la SFGM-TC, il existe une corrélation entre le niveau de charge parasitaire (mesurée par PCR) et l'évolution d'une infection toxoplasmique vers une maladie toxoplasmique dans la mesure où une charge parasitaire augmentant fortement entre deux PCR chez un patient s'associe généralement à une mauvaise évolution sur le plan clinique.

### Suivi sérologique

Selon la SFGM-TC, le suivi sérologique n'a pas d'intérêt chez le sujet greffé de CSH pour les raisons déjà évoquées ci-dessus.

<sup>32</sup> Dans cette RBP, il est préconisé un suivi systématique par PCR chez les patients R+ dits « à haut risque », avec trois facteurs de « haut risque » mentionnés : greffe issue de sang de cordon, réaction du greffon contre l'hôte requérant un traitement immunosuppresseur et absence de prophylaxie anti-toxoplasmique (4).

<sup>33</sup> La SFGM-TC explique que chez la femme enceinte, le risque étant la primo-infection, les sérologies proches du seuil sont rendues négatives pour poursuivre la surveillance, alors que pour le sujet immunodéprimé, des sérologies proches du seuil devraient être considérées comme positives pour inclure le patient dans le groupe à risque R+.

<sup>34</sup> La SFGM-TC mentionne ici Martino *et al.*, 2000, Martino *et al.*, 2005 et Matsuo *et al.*, 2007 (2, 3, 6).

Concernant l'hétérogénéité des pratiques entre les centres voire équipes médicales, qu'il s'agisse du suivi par PCR ou par sérologie, la SFGM-TC explique également que la réalisation de certains tests peut parfois être décidée malgré l'absence d'un niveau de preuve satisfaisant de leur intérêt, compte tenu du coût relativement faible de ces tests par rapport à l'investissement humain et financier très important que représente une greffe.

#### Références citées dans le compte-rendu

1. Duléry R, Giraud C, Beaumont JL, Bilger K, Borel C, Dhedin N, et al. Conduite à tenir devant une anomalie biologique découverte lors du bilan pré-don cellules souches hématopoïétiques : sérologie IgM positive pour le cytomegalovirus, le virus d'Epstein-Barr, la toxoplasmose, ou la syphilis. *Pathol Biol* 2013;61(4):155-7.
2. Martino R, Maertens J, Bretagne S, Rovira M, Deconinck E, Ullmann AJ, et al. Toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1188-95.
3. Martino R, Bretagne S, Einsele H, Maertens J, Ullmann AJ, Parody R, et al. Early detection of *Toxoplasma* infection by molecular monitoring of *Toxoplasma gondii* in peripheral blood samples after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005;40(1):67-78.
4. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(10):1143-238.
5. Robert-Gangneux F, Sterkers Y, Yera H, Accoceberry I, Menotti J, Cassaing S, et al. Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immunocompromised patients: a 3-year multicenter retrospective study. *J Clin Microbiol* 2015;53(5):1677-84.
6. Matsuo Y, Takeishi S, Miyamoto T, Nonami A, Kikushige Y, Kunisaki Y, et al. Toxoplasmosis encephalitis following severe graft-vs.-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 17 yr experience in Fukuoka BMT group. *Eur J Haematol* 2007;79(4):317-21.

## Annexe 4. Compte-rendu (intégral) de l'audition de la Société francophone de transplantation (SFT)

### COMPTE-RENDU

---

**Type de réunion :** Audition de partie prenante – Société francophone de transplantation (SFT)

**Titre :** Tests diagnostiques de la toxoplasmose chez le patient transplanté d'organe

**Date :** 08/03/2017

**Participants :**

Dr Julien COUSSEMENT, Clinique des maladies infectieuses et tropicales - ULB-Hôpital Erasme

Dr Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service SEAP

Dr Carole GIRAUD, chef de projet SEAP

---

La SFT a été sollicitée *via* son Président, le Pr Alain Le Moine. Elle a désigné le Dr Julien Coussement pour la représenter dans le cadre de la présente audition par la HAS, en tant que référent en matière d'infections opportunistes chez le patient transplanté d'organe. Le Dr Coussement a indiqué que le compte-rendu sera diffusé au sein de la société savante, qui en fera une validation au nom de cette société.

Dans le présent document, les sujets donneurs d'organe séropositifs et séronégatifs pour la toxoplasmose ont été nommés respectivement D+ et D-. Les patients receveurs séropositifs ou séronégatifs pour la toxoplasmose ont été nommés R+ et R-.

#### ► Dépistage sérologique pré-transplantation

La SFT a rapporté avoir contacté l'Agence de la biomédecine qui a confirmé que, contrairement aux sujets donneurs pour lesquels le dépistage est une obligation réglementaire en France, il n'y a pas d'obligation réglementaire au dépistage sérologique des patients receveurs d'organe en France, mais que ce dépistage est largement réalisé. Selon la SFT, le dépistage des patients receveurs d'organe est en effet à recommander fortement compte tenu d'un intérêt médical évident qui est de permettre de stratifier le risque toxoplasmique du patient. La SFT a rappelé que, dans le contexte des transplantations d'organe, le risque le plus élevé concerne les couples sérodiscordants D+/R-, en particulier dans les greffes cardiaques<sup>35</sup>. Elle a signalé également le risque de réactivation chez le patient transplanté R+, qui augmente avec l'intensité de l'immunosuppression. Le risque est considéré comme étant le plus faible dans le cas des couples D-/R-, risque néanmoins existant compte tenu de la possibilité d'une primo-infection du receveur en post-transplantation (du fait de l'ingestion de kystes ou oocystes toxoplasmiques).

#### ► Diagnostic de toxoplasmose en présence de symptômes

La SFT a confirmé que le diagnostic de toxoplasmose en présence de symptômes repose essentiellement sur des méthodes de diagnostic direct (recherche du parasite ou de son ADN) et qu'en fonction du contexte, les prélèvements suivants (relevés aussi dans la littérature) peuvent être

<sup>35</sup> La SFT a rappelé que dans le cadre des transplantations, la problématique de la toxoplasmose concerne essentiellement le transplanté cardiaque, en mentionnant notamment Campbell *et al.* qui, sur la base d'une revue systématique de la littérature sur environ 40 ans, ont identifié (seulement) 52 cas rapportés de toxoplasmose chez des patients transplantés non cardiaques (Campbell AL, Goldberg CL, Magid MS, Gondolesi G, Rumbo C, Herold BC. *First case of toxoplasmosis following small bowel transplantation and systematic review of tissue-invasive toxoplasmosis following noncardiac solid organ transplantation. Transplantation* 2006;81(3):408-17).

utilisés : sang périphérique, liquide broncho-alvéolaire (LBA), liquide cébrospinal (LCS), moelle osseuse, ganglions et biopsies d'organes. Elle a précisé que, dans certains cas, les prélèvements oculaires (humeur vitrée ou aqueuse), le liquide pleural et le liquide péritonéal peuvent également présenter un intérêt. La SFT a précisé également que la recherche directe du parasite par microscopie optique et la PCR sont des examens demandés conjointement lors de la transmission d'un de ces prélèvements au laboratoire pour suspicion diagnostique de toxoplasmose.

Interrogée sur la stratégie de prise en charge du patient en présence d'une suspicion de toxoplasmose cérébrale chez un patient transplanté, la SFT a rappelé que les manifestations neurologiques de la toxoplasmose sont souvent moins typiques chez le patient transplanté que chez le patient VIH, et que, contrairement au patient VIH, la toxoplasmose atteint volontiers d'autres organes que le système nerveux central (voire est disséminée). Dans ce contexte, la SFT a expliqué que plusieurs options existent en fonction des situations, qui sont considérées au cas par cas :

- réalisation d'une ponction lombaire pour recherche du parasite ou de son ADN sur le LCS. La SFT a expliqué qu'il s'agit d'un geste relativement simple (au regard de la biopsie cérébrale) et que la PCR peut alors permettre l'obtention d'un résultat rapide avec une bonne spécificité (conférant à un test positif la capacité d'apporter une bonne conviction diagnostique). La SFT a rappelé néanmoins que ce prélèvement n'est pas toujours réalisable (contre-indiqué notamment en présence d'une hypertension intracrânienne) et que la PCR sur LCS est un examen considéré comme manquant de sensibilité. Sur ce point, la SFT a rappelé que les données disponibles concernant la sensibilité de la PCR sur le LCS, rapportée autour de 50 %, ont été obtenues dans le contexte de toxoplasmose cérébrale chez le patient infecté par le VIH et avant la diffusion de la PCR en temps réel. La sensibilité de l'examen chez le patient transplanté avec des techniques de PCR ayant évolué est donc susceptible d'être différente des valeurs connues. En outre, la SFT a relevé que la PCR toxoplasmose n'étant à l'heure actuelle pas standardisée (cibles et amorces variables), il est probable que la sensibilité de la technique soit variable d'un laboratoire à un autre ;
- réalisation d'une biopsie cérébrale. La SFT a rappelé qu'il s'agit d'un prélèvement neurochirurgical présentant un risque substantiel pour le patient et qu'il est donc réservé aux situations d'errance diagnostique. Selon la SFT, ce prélèvement permet néanmoins de coupler plusieurs techniques (microscopie optique, immunohistochimie, PCR), ce qui peut apporter un gain de sensibilité ;
- mise en œuvre d'un traitement empirique, comme cela est souvent fait dans le contexte des patients infectés par le VIH. La SFT a néanmoins précisé que compte tenu des manifestations de la toxoplasmose plus volontiers atypiques, non-cérébrales voire disséminées chez le patient transplanté en comparaison du patient VIH, une confirmation diagnostique par des tests biologiques est plus fréquemment recherchée chez le patient transplanté.

En ce qui concerne les tests sérologiques, la SFT considère qu'ils sont d'un intérêt très limité, mais probablement non nul. L'intérêt limité est expliqué par l'existence d'une part de faux-négatifs, liés à l'altération de la réponse immunitaire sous immunosuppresseurs (séroconversion non observée [ou retardée] en présence d'une infection toxoplasmique récente), et d'autre part de faux-positifs, notamment du fait de perfusions d'immunoglobulines polyvalentes (pouvant contenir des immunoglobulines anti-*Toxoplasma*). Malgré ces limitations, selon la SFT, il semble raisonnable de pratiquer ces tests car ils peuvent être parfois contributifs dans le faisceau de données, tout en étant peu coûteux, ceci devant être resitué dans la considération d'une infection opportuniste survenant rarement (peu de cas) chez un patient ayant bénéficié d'une transplantation, infection potentiellement très grave et qu'il est possible de traiter lorsque le diagnostic est fait. L'utilisation des tests sérologiques est *a priori* la plus pratiquée chez les transplantés cardiaques, ce qui s'explique par la localisation privilégiée des kystes de toxoplasmes dans le muscle cardiaque (la présence de parasites dans les autres organes - poumon, foie, rein - étant bien moindre). Le manque de données montrant cet intérêt ne permet cependant pas aux sociétés savantes d'émettre la moindre recommandation.

## ► Suivi post-transplantation

### Suivi par PCR sur sang périphérique

Selon la SFT, aucune donnée ne soutient la réalisation d'un suivi prospectif post-greffe par PCR chez les patients transplantés d'organe asymptomatiques. La SFT a expliqué que les patients pour lesquels ce suivi pourrait être susceptible de présenter un intérêt sont les patients transplantés cardiaques en situation de discordance sérologique D+/R- ne recevant pas de prophylaxie anti-toxoplasmique, mais qu'en pratique (quasiment) tous ces patients en reçoivent une. En effet, de manière générale, les patients transplantés d'organe reçoivent très largement une prophylaxie par cotrimoxazole pour prévention de la pneumocystose (molécule également active contre le toxoplasme) indépendamment de la problématique de la toxoplasmose. En outre, dans les situations les plus à risque de toxoplasmose (patients transplantés cardiaques en situation de discordance sérologique D+/R-), une prophylaxie active contre le toxoplasme est préconisée et des alternatives au cotrimoxazole (atovaquone, pyriméthamine à doses prophylactiques) sont donc proposées lorsque celui-ci ne peut pas être utilisé<sup>36</sup>.

Concernant la valeur prédictive d'une PCR positive au regard de la survenue d'une toxoplasmose maladie, la SFT a expliqué qu'une PCR sanguine positive atteste *a priori* d'une infection active et qu'il est donc logique de traiter systématiquement dans ce contexte, la toxoplasmose ayant une mortalité considérée à 100 % chez le patient transplanté non traité. Il n'y a pas, selon la SFT, d'étude qui rapporte un suivi de patients transplantés par PCR permettant de documenter si certains patients auraient des PCR positives transitoires qui se négativeraient spontanément, comme cela a pu être rapporté dans le cas des greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) où les experts distinguent la « toxoplasmose infection » (PCR positive en l'absence de symptômes) de la « toxoplasmose maladie » (symptomatique). En outre, la SFT a souligné qu'en l'absence de standardisation des techniques de PCR utilisées, la variabilité des résultats entre les laboratoires rend impossible la détermination d'un seuil de charge parasitaire à partir duquel il devrait être préconisé de traiter le patient.

### Suivi sérologique

Selon la SFT, la mise en œuvre d'un suivi sérologique des patients transplantés est fonction des centres de soins, voire des équipes médicales, certains centres le pratiquant et d'autres non<sup>37</sup>, selon des fréquences et durée de suivi variables le cas échéant. L'intérêt de réaliser ou non ce suivi repose sur très peu de données, ce qui ne permet pas à la SFT de le préconiser ou, *a contrario*, de le déconseiller. Si ce suivi devait être préconisé, la SFT considère que la place de ces tests résiderait *a priori* plutôt dans les situations de plus haut risque, c'est-à-dire dans les greffes cardiaques avec discordance sérologique D+/R- (recherche d'une séroconversion), comme mentionné ci-dessus en présence de symptômes.

### Conditions de réalisation des examens de suivi

La SFT a souligné qu'il est important que le suivi biologique du patient soit réalisé (lorsqu'il est réalisé) dans un même laboratoire, et donc avec les mêmes techniques, afin que les résultats successifs puissent être comparés et que les cinétiques soient interprétables, pour les tests sérologiques comme pour la PCR qui n'est pas standardisée (voir ci-dessus).

Par ailleurs, la SFT considère que la problématique de la toxoplasmose chez les sujets transplantés relève uniquement de centres experts (en pratique centres hospitalo-universitaires) pour la

---

<sup>36</sup> La SFT explique que le cotrimoxazole est généralement bien toléré, mais qu'il existe néanmoins certains effets secondaires pouvant contre-indiquer ou contraindre à arrêter ce traitement : allergie, toxicité hépatique, myélotoxicité, 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse.

<sup>37</sup> Le Dr Coussement précise qu'il n'est pratiqué ni suivi sérologique, ni suivi systématique par PCR des patients en post-transplantation dans le centre de soins où il exerce.

prise en charge clinique comme biologique, compte tenu de la complexité des situations concernées.

► **Suivi d'efficacité de traitement**

La SFT considère qu'il n'est pas possible de formuler des recommandations quant à l'intérêt potentiel de suivre l'efficacité du traitement anti-toxoplasmique par PCR sachant que d'une part, il existe des cas de toxoplasmose où la PCR sanguine est négative chez le patient transplanté et d'autre part, sur la base de *case-reports*, il semble que la PCR puisse rester positive dans certains cas pendant plusieurs semaines malgré un traitement bien suivi et efficace.

## Annexe 5. Analyse de la littérature portant sur le diagnostic biologique de la toxoplasmose chez le patient infecté par le VIH

Dans le tableau ci-dessous, la spécificité « anti-Toxoplasma » des anticorps n'a pas été systématiquement rappelée, les tests sérologiques évoqués dans le cadre de cette évaluation portant tous sur la recherche de ces anticorps spécifiques.

Concernant les abréviations utilisées, se reporter à la partie Abréviations en début d'argumentaire.

Auteurs	Intitulé	Date	Éléments de diagnostic biologique
<i>American Academy of Pediatrics (AAP) (23)</i>	<i>Red Book : 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases</i>	2015	<p><b>Diagnostic présomptif</b></p> <p>Chez le patient VIH séropositif pour la toxoplasmose, la réactivation se traduit généralement par une encéphalite toxoplasmique, présumée sur la base de signes cliniques et radiologiques caractéristiques, le diagnostic étant confirmé par une réponse clinique à un traitement empirique anti-toxoplasmique dans les dix jours de traitement.</p> <p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un dépistage sérologique des IgG anti-Toxoplasma est préconisé chez les patients immunodéprimés dès que le statut immunodéprimé est connu, afin d'identifier un risque de réactivation d'infection latente.</li> <li>• Le diagnostic sérologique de toxoplasmose évolutive chez un patient immunodéprimé est difficile car elle peut donner lieu ou non à une séro-conversion et/ou une augmentation des IgG. Un patient immunodéprimé séropositif pour la toxoplasmose peut voir son taux d'IgG augmenter, diminuer ou rester stable, sans signification clinique.</li> </ul> <p><b>Méthodes de recherche directe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S'il n'y a pas de réponse satisfaisante au traitement empirique, il devient nécessaire de confirmer la présence du toxoplasme par diagnostic direct (recherche de l'organisme ou de son ADN) au niveau du sang, LCS ou LBA.</li> <li>• La toxoplasmose cérébrale (TC) peut également se manifester comme une encéphalite diffuse. Une reconnaissance rapide de ce syndrome et une confirmation diagnostique par PCR sur LCS sont cruciales car les patients ont usuellement une évolution rapidement progressive et fatale.</li> </ul>
<i>British HIV Association and British Infection Association (22)</i>	<i>British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals 2011</i>	2011	<p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dépistage initial</b> : la sérologie anti-Toxoplasma doit être documentée dès l'établissement du diagnostic d'infection VIH car elle peut évoluer. Dans une étude, 16 % des patients ayant développé une toxoplasmose (diagnostic confirmé soit par biopsie, soit par succès du traitement) avaient une sérologie toxoplasmique IgG négative, soit parce qu'il s'agissait d'une infection primaire soit du fait de la perte de séropositivité liée à l'altération de l'immunité humorale.</li> <li>• <b>Diagnostic de TC</b> : la sérologie n'est pas très utile au diagnostic de toxoplasmose cérébrale chez le sujet VIH. La présence d'IgG indique seulement que le patient est à risque de développer une toxoplasmose. Une augmentation du titre des IgG peut être indicatrice de réactivation mais cela est rarement observé.</li> </ul> <p><b>Méthodes de recherche directe</b></p> <p>Chez les patients présentant des lésions avec effet de masse, la ponction lombaire est souvent contre-indiquée (pression intracrânienne augmentée). Si non contre-indiquée et qu'il y a incertitude diagnostique, l'étude du LCS par PCR peut aider à établir le diagnostic, malgré une sensibilité modérée, de l'ordre de 50 % (spécificité &gt; 94 %).</p>

Auteurs	Intitulé	Date	Eléments de diagnostic biologique
<p><i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health (NIH) and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (17)</i></p>	<p><i>Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents</i></p>	<p>2016</p>	<p>Initialement, le diagnostic de TC est le plus souvent <b>empirique</b>, reposant sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ un tableau clinique compatible ;</li> <li>▶ l'identification d'une ou plusieurs lésions avec effet de masse par tomодensitométrie (TDM), IRM ou autre examen radiologique (lésions usuellement avec prise de contraste annulaire périphérique et qui ont une prédilection pour les ganglions de la base) ;             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ une réponse objective (amélioration clinique et radiologique) à un traitement spécifique anti-toxoplasmique administré en l'absence de diagnostic alternatif probable.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dépistage initial</b> : les IgG anti-Toxoplasma doivent être recherchées chez le patient infecté par le VIH dès le diagnostic de l'infection VIH.             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ si IgG négatives : conseils hygiéno-diététiques + contrôle(s) sérologique(s) ultérieur(s) chez les patients séronégatifs pour la toxoplasmose recevant une prophylaxie primaire contre la pneumocystose non active contre le toxoplasme si leurs CD4 diminuent en dessous de 100 cellules/mm<sup>3</sup> ;</li> <li>▶ si IgG positives et CD4 &lt; 100 cellules/mm<sup>3</sup> : une prophylaxie primaire anti-toxoplasmique est indiquée.</li> </ul> </li> <li>• <b>Diagnostic sérologique de TC</b></li> </ul> <p>Les patients VIH ayant une TC sont quasiment toujours séropositifs pour les IgG anti-Toxoplasma. L'absence d'IgG rend donc le diagnostic de TC improbable, mais pas impossible. Les IgM anti-Toxoplasma sont usuellement absentes à la phase aiguë. Les titres d'anticorps sont inutiles au diagnostic. L'absence d'IgG anti-Toxoplasma chez un sujet VIH ayant des signes de TC peut correspondre à trois scénarios : primo-infection toxoplasmique, réactivation d'une infection chronique chez un sujet incapable de produire des anticorps détectables, ou faux-négatif d'une technique insuffisamment sensible.</p> <p>Les variations de titres d'anticorps ne sont pas utiles pour suivre la réponse au traitement.</p> <p><b>Méthodes de recherche directe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le <b>diagnostic définitif</b> de TC requiert, outre le tableau clinique et radiologique compatible, la <b>détection directe</b> du parasite dans un échantillon clinique selon deux modalités possibles :             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ biopsie cérébrale (meilleure sensibilité obtenue avec une technique à l'immunopéroxydase) ;</li> <li>▶ si non contre-indiquée, une ponction lombaire est préconisée pour rechercher le toxoplasme par PCR dans le LCS, ainsi que pour la recherche d'autres agents infectieux (cryptocoque, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, virus <i>Epstein-Barr</i> et virus JC), soit au moment de la présentation initiale, soit ultérieurement en particulier chez les patients en échec du traitement empirique. La détection du toxoplasme dans le LCS par PCR a une spécificité élevée (96 % à 100 %), mais une sensibilité faible (50 %), en particulier une fois que le traitement empirique a été débuté.</li> </ul> </li> <li>• <b>Indications de la biopsie cérébrale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ patients en échec du traitement empirique de TC, échec défini comme une détérioration clinique ou radiologique pendant la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement ou comme une absence d'amélioration clinique dans les dix à quatorze jours. Un switch vers un traitement alternatif doit être envisagé si la biopsie cérébrale confirme histopathologiquement la TC ou si un examen du LCS montre une PCR toxoplasmose positive ;</li> <li>▶ réalisation plus précoce à envisager si les résultats d'imagerie, de sérologie ou de PCR suggèrent une étiologie autre que la toxoplasmose.</li> </ul> </li> </ul>

Auteurs	Intitulé	Date	Éléments de diagnostic biologique
Contini <i>et al.</i> (13)	<i>Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient</i>	2008	<p>Chez le patient VIH, le <b>diagnostic</b> de TC est le plus souvent <b>présomptif</b>, reposant sur des IgG anti-Toxoplasma sériques positives, un taux de CD4 &lt; 150-200 mm<sup>3</sup>, un syndrome clinique en cohérence, des anomalies typiques en radiologie (TDM ou IRM, une ou plusieurs lésions avec effet de masse et prise de contraste annulaire) et la confirmation est apportée par la réponse à un traitement empirique anti-<i>T. gondii</i> (réponse favorable clinique et radiologique dans les sept à quatorze jours).</p> <p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dépistage initial</b> : le dépistage sérologique IgG est recommandé initialement chez les patients VIH (dépistage des sujets susceptibles de réactivation).</li> <li>• <b>Diagnostic de TC</b> : jusqu'à 6 % des TC ont été rapportées chez des patients séronégatifs pour la toxoplasmose et, chez les patients séropositifs, ces anticorps ne permettent pas de distinguer une infection aiguë d'une infection latente. Les IgM sont généralement absentes lors d'une réactivation.</li> </ul> <p><b>Autres tests immunologiques</b></p> <p>La mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'anticorps anti-Toxoplasma basée sur la détection de bandes oligoclonales dans le LCS est mentionnée.</p> <p><b>Méthodes de recherche directe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le diagnostic définitif de TC repose sur la mise en évidence directe du parasite (forme tachyzoïte) sur biopsie cérébrale.</li> <li>• La PCR est une technique rapide et spécifique pouvant être utilisée comme technique de 1<sup>ère</sup> ligne pour la détection d'ADN toxoplasmique dans le LCS et qui peut ainsi permettre d'éviter une biopsie cérébrale invasive. Cette technique a remplacé la recherche du parasite par inoculation directe à la souris. La sensibilité de la PCR dans le LCS chez le sujet VIH est néanmoins assez faible de l'ordre de 40-50 %.</li> </ul>
Ministère des affaires sociales et de la santé, Conseil national du Sida et Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (24)	Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2013 (dit « Rapport Morlat »)	2013	<p>Après un test de dépistage VIH positif, le bilan biologique initial de synthèse du patient doit comprendre un <b>dépistage de sérologie toxoplasmose</b>.</p> <p>Si cette sérologie est négative, elle doit alors être contrôlée annuellement, et des conseils alimentaires et d'hygiène doivent être rappelés au patient pour éviter une séroconversion toxoplasmique.</p>

Auteur	Intitulé	Date	Éléments de diagnostic biologique
Murat <i>et al.</i> (6)	<i>Human toxoplasmosis: which biological diagnostic tests are best suited to which clinical situations ?</i>	2013	<p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dépistage initial - suivi</b> Il est nécessaire de repérer dès le diagnostic de l'infection VIH les patients exposés à une réactivation par un dépistage sérologique de la toxoplasmose (par les mêmes techniques que chez le sujet immunocompétent). Chez le patient VIH séronégatif pour la toxoplasmose, il est ensuite préconisé un contrôle régulier de la sérologie toxoplasmose.</li> <li>• <b>Diagnostic de TC</b> Chez le patient VIH séronégatif pour la toxoplasmose présentant des signes neurologiques, le diagnostic de TC est très improbable. Néanmoins, la synthèse d'anticorps pouvant être affectée chez les patients immunodéprimés, les tests sérologiques peuvent ne pas être aussi fiables que chez le sujet immunocompétent.</li> </ul> <p><b>Méthodes de recherche directe</b> Chez un patient VIH présentant des signes neurologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ la mise en évidence du parasite ou de son ADN par PCR sur biopsie cérébrale permet d'affirmer le diagnostic de toxoplasmose aiguë, mais une amélioration de l'état du patient sous traitement anti-toxoplasmique peut être suffisante et éviter le recours à ce prélèvement invasif ;</li> <li>▶ la PCR sur LCS est peu sensible ;</li> <li>▶ l'intérêt de la PCR toxoplasmose sur sang pour le diagnostic de toxoplasmose cérébrale est controversée.</li> </ul>

Auteur	Intitulé	Date	Éléments de diagnostic biologique
Pereira-Chioccola et al. (20)	<i>Toxoplasma gondii infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients</i>	2009	<p>Le <b>diagnostic définitif</b> de toxoplasmose cérébrale requiert d'identifier la présence de la forme tachyzoïte dans le tissu cérébral mais en pratique clinique, il s'agit souvent d'un <b>diagnostic présomptif</b> sur des bases sérologiques, cliniques et radiologiques, avec confirmation par la réponse à un traitement empirique anti-toxoplasmique, une réponse favorable étant attendue dans les dix-quatorze jours de traitement.</p> <p><b>Tests sérologiques</b> Le diagnostic de TC est très improbable chez les patients ayant une sérologie IgG anti-Toxoplasma négative (généralement titres élevés d'IgG de forte avidité) mais une sérologie négative ou des IgG à faible taux n'excluent pas ce diagnostic et ne doivent pas retarder la mise en place d'un traitement empirique. En effet, chez environ 5 % des patients ayant une TC, les IgG ne sont pas détectées. La sérologie est inadéquate pour identifier une réactivation comme pour suivre le devenir de la toxoplasmose cérébrale (manque de fiabilité des taux d'anticorps).</p> <p><b>Autres tests immunologiques</b> La production intrathécale d'IgG anti-Toxoplasma augmente chez les patients VIH ayant une TC et peut être caractérisée par la présence de bandes oligoclonales dans le LCS. La présence de ces IgG synthétisées localement peut être caractérisée par ELISA ou immunoblot.</p> <p><b>Méthodes de recherche directe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La PCR sur LCS ou sang périphérique est un outil utile pour un diagnostic précoce et minimalement invasif de toxoplasmose cérébrale.</li> <li>• Dans le LCS, la sensibilité de la PCR a été estimée avec des valeurs extrêmement variables (11,5-100 %) <sup>38</sup> ; les valeurs de spécificité rapportées sont toujours élevées (96-100 %). Le prélèvement de LCS peut être contre-indiqué chez les patients ayant des lésions cérébrales étendues.</li> <li>• Dans le sang périphérique, la sensibilité de la PCR est rapportée entre 16 et 86 % pour la détection de toxoplasmose cérébrale chez les patients VIH (tous types de techniques confondus).</li> <li>• La sensibilité de la technique (sang et LCS) dépend notamment du temps écoulé entre le début du traitement empirique et le prélèvement. Les échantillons cliniques doivent être prélevés avant ou jusqu'à trois jours après la mise en place du traitement car le traitement diminue la sensibilité diagnostique, en particulier après la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement.</li> </ul>
Robert-Gangneux et al. (43)	<i>Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immune-compromised patients</i>	2016	<p>La haute spécificité d'une PCR positive dans le LCS pour le diagnostic de toxoplasmose cérébrale suggère que le parasite circule dans ce compartiment seulement en cas de réactivation, donc une PCR positive dans le LCS doit être prise en compte même si la charge parasitaire est faible.</p>
Robert-Gangneux et al. (34)	<i>Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis</i>	2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une infection évolutive est mise en évidence par la présence de parasite dans les liquides ou tissus par PCR ou examen microscopique.</li> <li>• Lors d'une toxoplasmose cérébrale, l'ADN du parasite peut être détecté par PCR dans le LCS et le sang avec des sensibilités de 33 à 65 %, et de 16 à 23 % respectivement. Ces données sont issues d'études portant chez des patients VIH avant l'ère des thérapies antirétrovirales hautement efficaces actuelles (dites « HAART » pour « highly active antiretroviral therapy ») et de la diffusion de la PCR en temps réel. Elles doivent donc être interprétées avec précaution (amélioration de la sensibilité des techniques depuis, et diminution de l'incidence de la toxoplasmose avec les thérapies HAART actuelles).</li> </ul>

<sup>38</sup> Estimations rapportées sur deux décennies où les techniques de PCR ont évolué.

## Annexe 6. Analyse de la littérature portant sur les tests diagnostiques de la toxoplasmose chez les patients greffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et transplantés d'organe

Dans le tableau ci-dessous, les sujets donneurs de CSH ou d'organe séropositifs et séronégatifs pour la toxoplasmose en pré-greffe sont parfois nommés respectivement D+ et D-. Les sujets receveurs séropositifs ou séronégatifs pour la toxoplasmose en pré-greffe sont nommés respectivement R+ et R- ; la spécificité « anti-Toxoplasma » des anticorps n'a pas été systématiquement rappelée, les tests sérologiques évoqués dans le cadre de cette évaluation portant tous sur la recherche de ces anticorps spécifiques.

Concernant les abréviations utilisées, se reporter à la partie Abréviations en début d'argumentaire.

Auteurs	Intitulé	Date	Eléments de diagnostic biologique
American Academy of Pediatrics (AAP) (23)	Red Book - 2015 Report of the committee on infectious diseases	2015	<p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un dépistage sérologique des IgG anti-Toxoplasma est préconisé chez les patients immunodéprimés ou susceptibles de l'être avant de commencer un traitement immunosuppresseur, afin d'identifier un risque de réactivation d'infection latente.</li> <li>• Le diagnostic sérologique de toxoplasmose évolutive chez un patient immunodéprimé est difficile car elle peut donner lieu ou non à une séroconversion et/ou une augmentation des IgG. Un patient immunodéprimé séropositif pour la toxoplasmose peut voir son taux d'IgG augmenter, diminuer ou rester stable, sans signification clinique.</li> </ul> <p><b>Méthodes de recherche directe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez les patients immunodéprimés, les techniques de recherche directe sont les méthodes de choix du diagnostic biologique de toxoplasmose. Il s'agit de : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ la recherche de l'ADN du toxoplasme par PCR sur liquides biologiques (sang, LCS, LBA) ;</li> <li>▶ l'examen histologique d'échantillons biopsiques (technique d'immunopéroxydase préférentiellement) ;</li> <li>▶ les techniques d'isolement du parasite (plutôt à des fins de génotypage de souche).</li> </ul> </li> <li>• Le diagnostic de toxoplasmose cérébrale chez les sujets immunodéprimés non infectés par le VIH requiert une confirmation biologique par biopsie cérébrale ou PCR sur LCS. En effet, chez ces patients, d'autres agents infectieux, tels que les infections fongiques invasives ou infections à <i>Nocardia</i> doivent être envisagées avant de commencer un traitement empirique anti-<i>T gondii</i>.</li> </ul>
American Society of Transplantation (AST) (42)	Parasitic Infections	2004	<p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les tests sérologiques ont globalement une utilité limitée chez le sujet transplanté pour le diagnostic de toxoplasmose évolutive car : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ la présence d'IgG sériques anti-<i>T.gondii</i> ne prouve pas qu'il s'agisse d'une infection active ;</li> <li>▶ les sujets immunodéprimés peuvent échouer à produire une réponse anticorps spécifique à une infection aiguë, ou cette réponse peut être retardée.</li> </ul> </li> <li>• La sérologie peut être informative lorsqu'il existe une séroconversion ou augmentation d'un facteur 4 du titre des IgG, qui peuvent être considérées comme indicatrice d'une infection aiguë. La présence d'une réponse IgM anti-Toxoplasma est souvent corrélée à une infection aiguë.</li> </ul> <p><b>Autres tests immunologiques</b></p> <p>La présence d'anticorps spécifiques anti-<i>T.gondii</i> différents entre le sérum et le LCS peut être utilisée pour mettre en évidence une toxoplasmose cérébrale.</p>

Auteurs	Intitulé	Date	Eléments de diagnostic biologique
			<p><b>Méthodes de recherche directe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La mise en évidence de formes kystiques dans un échantillon biopsique suggère la possibilité d'une infection due à <i>T. gondii</i>, mais ne prouve pas une infection active. Par contre, l'identification de trophozoïtes dans les ganglions, le sang, le LCS, le LBA ou d'autres tissus (notamment cerveau, cœur, poumons) pendant l'infection aiguë ou l'amplification de l'ADN du toxoplasme par PCR à partir de liquide(s) biologique(s) permet de confirmer le diagnostic.</li> <li>• Le diagnostic de <b>toxoplasmose cérébrale</b> peut être difficile. La ponction lombaire est fréquemment non contributive (toxoplasme non détecté). Par contre, une élévation des anticorps anti-Toxoplasma dans le LCS est hautement suggestive d'une infection aiguë. La présentation classique de toxoplasmose cérébrale observée chez les sujets VIH n'est pas commune chez les sujets transplantés, et face à une présentation atypique et compte tenu du risque de progression rapide associé à certains diagnostics différentiels (infections fongiques, lymphome du système nerveux central), une recherche invasive (biopsie cérébrale) peut être nécessaire.</li> <li>• La <b>PCR</b> est peu sensible pour le diagnostic de toxoplasmose chez le sujet transplanté. Des résultats négatifs de PCR ne prouvent pas l'absence d'infection. La progression rapide de la maladie et les présentations atypiques peuvent rendre nécessaire un diagnostic invasif sur échantillon tissulaire.</li> </ul>
Bessières <i>et al.</i> (16)	Les infections parasitaires chez les transplantés - 2. Toxoplasmose, paludisme, trypanosomiase, anguillulose et protozooses intestinales	2008	<p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dépistage pré-greffe</b> : l'immunité vis-à-vis de la toxoplasmose doit être connue pour le donneur et le receveur pour identifier les sujets à risque de primo-infection ou de réactivation ; une prévention primaire par des conseils hygiéno-diététiques doit être instituée si le receveur est R-. Si le receveur est R+, la mise sous prophylaxie pendant la période à risque est effectuée par certaines équipes mais il n'y a pas, en France, de consensus national.</li> <li>• <b>Diagnostic de toxoplasmose évolutive</b> : la sérologie apporte peu de renseignements au cours du suivi, sauf dans le cas de primo-infection mais avec un retard d'apparition des anticorps dû au traitement immunosuppresseur. On observe la négativation de la sérologie chez une majorité de greffés de moelle dans l'année suivant la greffe et les perfusions d'immunoglobulines peuvent entraîner des faux positifs. On peut également observer chez les transplantés d'organes une réactivation sérologique ne se compliquant pas forcément d'une reprise évolutive de la maladie.</li> </ul> <p><b>Méthodes de recherche directe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le diagnostic de certitude de toxoplasmose chez le sujet immunodéprimé repose sur la mise en évidence directe du parasite dans différents types de prélèvements (LBA, moelle osseuse, biopsie cérébrale), et/ou de son ADN par PCR (quantitative en temps réel) dans le LBA, le sang, le LCS, la moelle osseuse, les biopsies cérébrales.</li> <li>• Dans le cas des toxoplasmoses disséminées, la PCR est fréquemment positive sur des prélèvements de sang ou de LBA (en l'absence de traitement). Le diagnostic est également possible à l'examen direct du LBA ou d'un frottis de moelle mais la sensibilité est médiocre.</li> <li>• Dans les cas de toxoplasmose cérébrale, la sensibilité de la PCR, réalisée sur le sang ou le LCR, est moindre. La négativité de la PCR n'exclut en aucun cas le diagnostic de TC.</li> </ul>

Auteurs	Intitulé	Date	Éléments de diagnostic biologique
Centre national de référence de la toxoplasmose (CNR) (8)	<i>Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection. Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis</i>	2016	<p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le <b>dépistage</b> sérologique des donneurs et receveurs en pré-greffe/transplantation est préconisé afin d'identifier les patients les plus à risque de développer une toxoplasmose évolutive (receveur R- dans les transplantations d'organe avec discordance R-/D+ ; receveur R+ dans les greffes de CSH). Il est alors possible de proposer une prophylaxie à ces patients (généralement cotrimoxazole). Si IgG positives : possibilité de proposer une prophylaxie médicamenteuse chez les patients immunodéprimés à haut risque de réactivation. Si IgG négatives : risque potentiel de toxoplasmose aiguë justifiant des mesures préventives d'alimentation et d'hygiène.</li> <li>L'apport de la sérologie est souvent limité pour le <b>diagnostic</b> de toxoplasmose évolutive du fait de la déficience immunitaire et des traitements interférents tels que les immunoglobulines thérapeutiques (pouvant contenir des anticorps anti-Toxoplasma).</li> </ul> <p><b>Stratégie de suivi post-greffe</b></p> <p>Chez les patients allogreffés de CSH à risque de toxoplasmose (sans identification précise des patients dits « à risque »), un suivi sérologique combiné avec un suivi par PCR est recommandé en post-greffe.</p>
Consortium CIBMTR, NMDP, EBMT, ASBMT, CBMTG, IDSA, SHEA, AMMI et CDC (Tomblyn et al.) (26) <sup>39</sup>	<i>Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective</i>	2009	<p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dépistage pré-greffe</b> : il est préconisé de rechercher les IgG anti-Toxoplasma chez les receveurs d'allogreffe de CSH pour identifier un risque de réactivation (R+) ; il existe par ailleurs un risque de primo-infection chez les sujets R- en pré-greffe.</li> </ul> <p><b>Méthodes de recherche directe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Il est recommandé de réaliser un bilan diagnostique avec PCR sur LCS ou LBA et/ou sang chez les patients séropositifs pour la toxoplasmose présentant des lésions cérébrales ou pulmonaires. Il est relevé que les radiographies cérébrales des patients receveurs de CSH ayant une toxoplasmose active peuvent ne pas présenter les lésions avec prise de contraste annulaire « typiques ».</li> <li>Ces recherches par <b>PCR</b> devraient être réalisées préférentiellement dans un laboratoire de référence par PCR en temps réel.</li> <li><b>Diagnostic précoce</b> : pour faciliter l'identification précoce d'une réactivation d'infection, un dépistage systématique par PCR peut être envisagé chez les patients à risque élevé (<i>i.e.</i> R+ et greffés avec des cellules de sang de cordon, ou ayant développé une réaction du greffon contre l'hôte, ou qui ne reçoivent pas de cotrimoxazole). Pour justifier l'intérêt de ce dépistage systématique, les auteurs mentionnent les résultats de Martino et al. 2005 (32). Il n'est pas recommandé de prophylaxie ni de dépistage systématique par PCR pour les receveurs d'autogreffe.</li> </ul>

<sup>39</sup> Détail des acronymes : *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), National Marrow Donor Program (NMDP), European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT), American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG), Infectious Diseases Society of America (IDSA), Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI) et Centers for Disease Control and Prevention (CDC).*

Auteurs	Intitulé	Date	Eléments de diagnostic biologique
Contini <i>et al.</i> (13)	<i>Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient</i>	2008	<p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dépistage pré-greffe</b> : la recherche des IgG anti-Toxoplasma est recommandée en pré-greffe chez les patients greffés/transplantés afin d'identifier les receveurs à haut risque de développement d'une toxoplasmose aiguë et de leur proposer des mesures prophylactiques adaptées.</li> <li>• <b>Diagnostic de toxoplasmose évolutive</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ la sérologie a peu d'intérêt pour le diagnostic de réactivation chez les patients greffés/transplantés car les thérapies immunosuppressives altèrent la réponse immunitaire du receveur. Les IgG, lorsqu'elles sont détectées, ne permettent pas de distinguer une infection aiguë d'une infection latente. Les IgM sont généralement absentes ;</li> <li>▶ la sérologie peut par contre présenter un intérêt pour identifier une séroconversion dans le contexte de transmission de l'infection d'un donneur D+ à un receveur R- via transplantation d'organe infecté.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Méthodes de recherche directe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diagnostic précoce</b> : l'intérêt d'un dépistage systématique par PCR toxoplasmose sur sang périphérique pour détection précoce de réactivation toxoplasmique est mentionné, en citant Martino <i>et al.</i> 2005 (32).</li> </ul>
Desoubreaux <i>et al.</i> (37)	Kyste toxoplasmique et transplant cardiaque : cas d'une réactivation sérologique dans un contexte de rejet de greffe	2012	<p><b>Tests sérologiques</b> [revue générale associée à un rapport de cas]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans le cas des discordances de statut D+/R-, le diagnostic de toxoplasmose chez le receveur peut être porté sur le profil sérologique montrant une primo-infection post-transplantation : apparition d'IgM puis séroconversion des IgG, initialement d'avidité faible.</li> <li>• Dans le contexte D+/R+ (situation du <i>case-report</i>), notamment dans une transplantation cardiaque, les réactivations sont essentiellement sérologiques, les signes cliniques étant vraiment occasionnels.</li> </ul>
ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) Study Group of Infection in Compromised Hosts (Len <i>et al.</i> ) (35)	<i>Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections</i>	2014	<p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les donneurs et receveurs d'organe doivent être dépistés sérologiquement pour la toxoplasmose (en particulier dans les transplantations cardiaques).</li> <li>• L'identification des situations à risque pour le receveur permet notamment de mettre rapidement en place un traitement ciblé préemptif ou prophylactique, ou des mesures de surveillance de l'infection en post-transplantation.</li> </ul>

Auteurs	Intitulé	Date	Eléments de diagnostic biologique
<p>ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) Study Group on Clinical Parasitology (Derouin <i>et al.</i>) (19)</p>	<p>Prevention of toxoplasmosis in transplant patients</p>	<p>2008</p>	<p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le <b>dépistage sérologique</b> toxoplasmique des donneurs et receveurs avant transplantation/greffe permet d'identifier la catégorie de risque des patients<sup>40</sup>. Il permet également d'identifier les donneurs de CSH infectés récemment, ce qui devra être pris en compte en particulier si le receveur est R-.</li> <li><b>Suivi sérologique post-greffe/transplantation</b> : dans les transplantations d'organe avec discordance D+ / R-, une séroconversion survenant précocement après la transplantation, avec détection d'IgM et IgG, est un fort indicateur d'infection acquise (et probablement transmise) avec un risque de toxoplasmose maladie. Dans les autres situations de greffe/transplantation, ce type de suivi a peu d'intérêt car 1) une augmentation du taux d'anticorps n'indique pas fiablement une maladie évolutive, et 2) chez les sujets greffés de CSH en situation R-/D+, une séroconversion avec apparition d'IgG et IgM est rarement observée.</li> <li><b>Diagnostic sérologique de réactivation</b> : une réactivation peut être suspectée lorsqu'une augmentation des titres d'IgG anti-Toxoplasma (d'avidité élevée) est observée, généralement sans présence d'IgM<sup>41</sup>. Il n'y a pas de relation claire entre la réactivation sérologique chez un sujet R+ et la maladie clinique. Chez les receveurs R+ de CSH, la réactivation symptomatique de toxoplasmose ne s'accompagne le plus souvent pas d'une évolution des titres d'anticorps.</li> </ul> <p><b>Méthodes de recherche directe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le <b>diagnostic de toxoplasmose évolutive</b> (chez le sujet greffé/transplanté) est basé sur la détection du parasite ou de son ADN dans le sang, la moelle osseuse, le LCS, le LBA ou des échantillons biopsiques. Les <b>techniques diagnostiques</b> disponibles sont les suivantes :             <ul style="list-style-type: none"> <li>mise en évidence de tachyzoïtes par examen microscopique de frottis colorés au Giemsa d'aspirations de moelle osseuse ou de LBA : simple, rapide mais peu sensible ;</li> <li>mise en évidence de tachyzoïtes et kystes dans des échantillons de biopsie tissulaire par immunohistochimie ;</li> <li>inoculation à la souris, permettant l'isolement de la souche et son génotypage, mais un résultat définitif ne peut être obtenu que quatre semaines après l'inoculation ;</li> <li>culture cellulaire, qui permet un isolement de la souche plus rapide que l'inoculation à l'animal mais qui n'est plus utilisée depuis le développement des techniques de PCR ;</li> <li>PCR (en particulier PCR quantitative en temps réel).</li> </ul> </li> <li><b>Interprétation de la PCR toxoplasmose</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>une PCR positive doit être interprétée dans le contexte de symptômes cliniques. Selon Martino <i>et al.</i>, en fonction des signes cliniques/radiologiques associés, elle permet de poser un diagnostic de toxoplasmose infection ou toxoplasmose maladie probable. Il peut être observé des PCR transitoirement positives asymptomatiques chez les sujets greffés de CSH (47) ;</li> <li>un résultat négatif de PCR ne permet pas d'exclure un diagnostic de toxoplasmose, car des cas de toxoplasmose maladie ont été rapportés avec des résultats de PCR négatifs dans le sang.</li> </ul> </li> </ul>

<sup>40</sup> Les risques sont détaillés ainsi : (i) risque potentiel de transmission, maximal chez les receveurs d'organe en cas de *mismatch* (D+ / R-) et chez les receveurs R- de CSH dans les cas d'infection récemment acquise par le donneur ; (ii) risque de réactivation pour les receveurs de CSH ou d'organe (indépendamment de la sérologie du donneur) ; et (iii) faible risque de toxoplasmose si à la fois donneur et receveur sont séronégatifs (risque de primo-infection par ingestion de kystes ou oocystes contaminés).

<sup>41</sup> Néanmoins, l'apparition d'IgM est occasionnellement observée chez les receveurs R+ de CSH, possiblement en raison d'une réaction immunitaire primaire des cellules greffées des donneurs séronégatifs.

Auteurs	Intitulé	Date	Eléments de diagnostic biologique
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Suivi systématique par PCR post-greffe/transplantation</b> Un suivi hebdomadaire des receveurs à risque par PCR sur sang périphérique peut permettre un diagnostic précoce de toxoplasmose. Il est particulièrement recommandé chez les patients R+ receveurs de greffe de CSH lorsque le patient ne reçoit pas de traitement prophylactique anti-toxoplasmique (cas des patients recevant de la pentamidine en prévention de la pneumocystose), ou lorsque le traitement prophylactique doit être retardé. Le suivi est alors indiqué pendant toute la période sans prophylaxie.</li> </ul>
Gajurel <i>et al.</i> (28)	<i>Toxoplasmosis prophylaxis in HCT recipients : a review of littérature and recommendations</i>	2015	<p>Les auteurs ont réalisé une revue systématique des cas rapportés de toxoplasmose post-greffe de CSH identifiés à date de janvier 2015 (sans limite inférieure de temps) et rapporté 386 cas publiés. 92 % des cas de toxoplasmose sont survenus chez des sujets allogreffés, parmi lesquels 73 % étaient R+ et 8 % R- (19 % de sérologie pré-greffe inconnue). Chez les patients R+, 71 % des diagnostics de toxoplasmose (infection ou maladie<sup>42</sup>) ont été posés chez des patients sans prophylaxie et 12 % chez des patients recevant une prophylaxie.</p> <p><b>Tests sérologiques</b> Le <b>dépistage</b> des IgG anti-Toxoplasma est recommandé en pré-greffe chez tous les receveurs de CSH (greffe allogénique en particulier).</p> <p><b>Propositions de stratégies utilisant la PCR toxoplasmose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lorsqu'une prophylaxie active contre la toxoplasmose ne peut pas être utilisée (intolérance, problèmes d'absorption gastro-intestinale), <b>l'approche préemptive par suivi hebdomadaire par PCR sur sang périphérique</b> est préconisée en post-greffe, en particulier chez les patients R+ à haut-risque (greffe de sang de cordon, haplo-identique ou histoire antérieure de toxoplasmose clinique) :             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ sur la base de données limitées (études sur petits nombres de patients, <i>case-reports</i> (32, 40, 48)), l'intérêt donné à cette approche est de détecter précocement les infections toxoplasmiques latentes, permettant la mise en place immédiate d'un traitement ayant pour objectif de prévenir l'évolution vers une toxoplasmose maladie souvent fatale en l'absence de diagnostic précoce ;</li> <li>▶ les auteurs soulignent le caractère limité des données démontrant l'intérêt de cette approche pour prévenir la survenue d'une toxoplasmose maladie. En effet :                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- la PCR toxoplasmose n'est pas standardisée. Sa sensibilité varie d'une étude à une autre et diminue sous traitement,</li> <li>- (ainsi) une PCR négative dans un tissu ou liquide biologique n'exclut pas une toxoplasmose évolutive et une PCR positive chez un patient asymptomatique peut disparaître spontanément sans évolution vers une toxoplasmose maladie.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

<sup>42</sup> Selon les définitions proposées par l'EBMT (47).

Auteurs	Intitulé	Date	Eléments de diagnostic biologique
Lewis <i>et al.</i> (29)	PCR for the diagnosis of toxoplasmosis after hematopoietic stem cell	2002	<p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dépistage pré-greffe</b> : dans le cadre des greffes de CSH, la détermination du statut pré-greffe pour les IgG anti-Toxoplasma est recommandée (permet d'identifier le risque de réactivation toxoplasmique).</li> <li>• <b>Diagnostic de toxoplasmose évolutive</b> : la sérologie anti-Toxoplasma n'a pas de contribution diagnostique. En l'occurrence, lorsque la sérologie pré-greffe n'est pas connue, l'absence d'IgG n'exclut pas une toxoplasmose évolutive.</li> </ul> <p><b>Méthodes de recherche directe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Culture</b> : utilité limitée.</li> <li>• <b>Immunohistochimie sur biopsie</b> : la mise en évidence du parasite dans un tissu par immunohistochimie est le gold standard du diagnostic de toxoplasmose. Les biopsies utilisées sont transbronchiale, endomyocardique ou cérébrale. La biopsie cérébrale a un bon rendement diagnostique mais présente un risque substantiel pour le patient (chez les patients VIH, il a été rapporté une mortalité à 30 jours de 3 % pour les biopsies liées à des lésions focales cérébrales).</li> <li>• <b>PCR</b> (quantitative en temps réel) : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>diagnostic de toxoplasmose évolutive en présence de signes évocateurs</b> (radiographie cérébrale, voire fièvre inexplicée) : la PCR dans cette indication présente une haute spécificité (90-100 %) mais une faible sensibilité. Les valeurs rapportées (33-50 %) portent chez le patient VIH (sang et LCS) et reposent sur des techniques classiques de PCR. Les prélèvements doivent être réalisés avant traitement car la sensibilité diminue avec l'instauration d'un traitement ;</li> <li>▶ <b>diagnostic précoce</b> : intérêt potentiel car la positivité de la PCR dans le sang périphérique pourrait précéder la survenue des symptômes (deux <i>case-reports</i> mentionnés). Néanmoins, la valeur prédictive d'une PCR positive pour la survenue d'une toxoplasmose maladie chez le patient receveur de CSH est mal connue et, en l'absence d'étude randomisée, il n'est pas prouvé qu'une intervention précoce par traitement préemptif prévienne la survenue d'une toxoplasmose maladie ;</li> <li>▶ <b>suivi d'efficacité de traitement</b> : intérêt potentiel. Il est mentionné un rapport de cas portant sur quatre patients ayant présenté des PCR positives dans le sang périphérique (50). Trois patients sont devenus PCR négatifs sous traitement préemptif par cotrimoxazole et n'ont pas développé de symptômes. Par contre, un patient n'ayant pas reçu de traitement préemptif a vu son signal en PCR augmenter et a développé des symptômes cérébraux. La charge parasitaire a ensuite diminué sous traitement curatif par pyriméthamine-clindamycine.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Suivi utilisant la PCR toxoplasmose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dépistage systématique des patients R+ receveurs de CSH sans prophylaxie mixte anti-pneumocystose/toxoplasmose</b>, afin de détecter précocement les réactivations toxoplasmiques, par PCR quantitative bimensuelle sur sang périphérique pendant les six mois post-greffe. L'objectif est la mise en place d'un traitement si la PCR devient positive (traitement préemptif ou curatif, en fonction de l'identification ou non de signes cliniques/radiologiques associés).</li> <li>• Suivi d'<b>efficacité de traitement curatif</b> par PCR quantitative une fois/semaine. La diminution/négativation de la PCR attesterait de l'efficacité du traitement si la clinique et radiologie s'améliorent conjointement. En fonction de la réponse et de l'évolution de la PCR : instauration d'une prophylaxie secondaire à vie (réponses clinique et radiologique positives/négativation PCR), changement de traitement (réponses négatives/PCR reste positive), biopsie cérébrale (réponses négatives/négativation PCR).</li> <li>• Suivi d'<b>efficacité de traitement préemptif</b> par PCR quantitative : en l'absence de négativation de la PCR, un traitement curatif est proposé.</li> </ul>

Auteurs	Intitulé	Date	Eléments de diagnostic biologique
Montoya <i>et al.</i> (33)	<i>Toxoplasmosis</i>	2004	<p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Donneur et receveur d'organes doivent être dépistés pour les IgG anti-Toxoplasma en pré-greffe afin d'identifier les situations à risque de toxoplasmose aiguë (<i>mismatches</i> D+/R-).</li> <li>• Chez le transplanté d'organe, il peut être observé des réactivations sérologiques apparentes (augmentation des titres d'IgG et IgM) sans signes cliniques ou une toxoplasmose évolutive chez des patients ayant une sérologie d'infection chronique.</li> </ul>
Murat <i>et al.</i> (6)	<i>Human toxoplasmosis: which biological diagnostic tests are best suited to which clinical situations?</i>	2013	<p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un dépistage sérologique de la toxoplasmose doit être réalisé chez les patients exposés aux formes graves de toxoplasmose de l'immunodéprimé.</li> <li>• Le dépistage sérologique des donneurs et receveurs en pré-greffe est préconisé (par les mêmes techniques que chez l'immunocompétent).</li> <li>• La synthèse d'anticorps pouvant être affectée chez les sujets immunodéprimés, les tests sérologiques peuvent ne pas être aussi fiables que chez le sujet immunocompétent.</li> </ul> <p><b>Méthodes de recherche directe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen direct et culture : peu sensibles ; PCR préférentiellement préconisée car plus sensible.</li> <li>• Chez un patient immunodéprimé présentant de façon inexplicable une fièvre, des symptômes neurologiques ou des troubles respiratoires, il est recommandé de procéder à une recherche du parasite sur des prélèvements biologiques appropriés (sang, LBA, échantillons biopsiques, moelle osseuse, LCS... en fonction des symptômes et de l'accessibilité de la lésion).</li> </ul> <p><b>Suivi post-greffe/transplantation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez les <b>patients R+ receveurs de CSH</b>, il est préconisé soit un traitement prophylactique anti-toxoplasmique, soit un suivi hebdomadaire par PCR toxoplasmose dans le sang (Martino <i>et al.</i>, 2005 mentionné en justification (32)).</li> <li>• En cas de <i>mismatch</i> R-/D+, il est préconisé un dépistage sérologique régulier de la toxoplasmose en post-greffe (par les mêmes techniques que chez l'immunocompétent).</li> </ul>
Patrat-Delon <i>et al.</i> (30)	<i>Correlation of parasite load determined by quantitative PCR to clinical outcome in a heart transplant patient with disseminated toxoplasmosis</i>	2010	<p>La publication rapporte un cas de toxoplasmose disséminée chez un patient transplanté cardiaque R+, survenue après qu'une prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole a été stoppée. La PCR quantitative s'est montrée utile au diagnostic et au suivi de la résolution de l'infection à toxoplasme. Des charges parasitaires décroissantes dans des prélèvements séquentiels de LCS, sang, LBA ont été en corrélées à une évolution favorable et ont permis de moduler le traitement immunosuppresseur.</p> <p><b>Tests sérologiques</b> [revue générale associée à un rapport de cas]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En France, le dépistage sérologique de la toxoplasmose est obligatoire pour tout donneur d'organe et fortement recommandé pour les receveurs.</li> <li>• Dans le centre des auteurs (CHU de Rennes), le suivi sérologique de la toxoplasmose chez les patients transplantés est réalisé deux ou trois fois pendant la 1<sup>ère</sup> année et une fois par an par la suite. Une réactivation sérologique avec augmentation du taux des IgG, même associée à la détection d'IgM, peut être observée en l'absence de manifestations cliniques. Néanmoins, cette observation suggère de rechercher rapidement une infection évolutive à toxoplasme.</li> </ul>

Auteurs	Intitulé	Date	Eléments de diagnostic biologique
Robert-Gangneux <i>et al.</i> (34)	<i>Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis</i>	2012	<p><b>Tests sérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dépistage</b> : le statut immunitaire pour la toxoplasmose doit être connu en pré-greffe pour l'interprétation des tests sérologiques chez le sujet transplanté/greffé.</li> <li>• Les tests sérologiques sont utiles : <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ comme critère d'exclusion, sauf pour les patients receveurs de CSH lorsque la recherche est négative en présence de symptômes évocateurs d'une toxoplasmose évolutive (la réponse immunitaire pouvant être totalement abolie chez ces patients) ;</li> <li>▸ comme indicateur de surveillance, principalement pour les patients transplantés d'organe. Chez ces patients, bien que des taux croissants d'IgG puissent correspondre à une réactivation sérologique sans réactivation clinique, une augmentation forte du taux d'IgG anti-Toxoplasma doit entraîner rapidement des investigations plus poussées. Ainsi, un dépistage sérologique régulier est usuel après transplantation cardiaque.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Méthodes de recherche directe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez les patients greffés/transplantés suspects de toxoplasmose évolutive, le toxoplasme peut être détecté dans le LBA, le sang, les aspirations de moelle osseuse, le LCS, ou en théorie dans tout échantillon biopsique issu d'un site profond.</li> <li>• Une infection évolutive peut être mise en évidence par la présence de parasite dans les liquides ou tissus par PCR ou examen microscopique.</li> <li>• L'examen direct de frottis ou coupes tissulaires colorés au Giemsa est l'examen diagnostique le plus rapide et le moins coûteux mais il manque fréquemment de sensibilité.</li> </ul>
Robert-Gangneux <i>et al.</i> (43)	Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immunocompromised patients	2016	<p><b>Méthodes de recherche directe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La recherche de toxoplasmose évolutive peut être réalisée par techniques microscopiques, montrant les tachyzoïtes dans des échantillons biopsiques ou des liquides (LBA, LCS ou sang). Cependant, cette observation est peu fréquente et requiert des lecteurs entraînés et des charges parasitaires élevées.</li> <li>• Chez le patient immunodéprimé, la recherche d'ADN par PCR est un outil essentiel permettant un diagnostic rapide et fiable, quel que soit le type d'échantillon et la présentation clinique.</li> </ul> <p><b>Suivi post-greffe par PCR</b></p> <p>Un suivi systématique par PCR sur sang périphérique réalisée une fois/semaine pendant plusieurs mois post-allogreffe de CSH peut permettre de guider la mise en place d'un traitement préemptif en cas de PCR positive<sup>43</sup>. Sont soulignés les résultats de Robert-Gangneux <i>et al.</i> qui ont rapporté dans leur étude une survie globale des receveurs d'allogreffe meilleure dans les centres effectuant un suivi régulier des patients par PCR toxoplasmose en comparaison des autres centres (48).</p> <p><b>Suivi d'efficacité du traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La PCR pourrait être utile pour le suivi de l'efficacité du traitement en permettant de suivre la diminution/négativité de la charge parasitaire dans les prélèvements. Sont mentionnés (seulement) deux <i>case-reports</i> pour justifier de cet intérêt potentiel de la PCR, dont Patrat-Delon <i>et al.</i> (30).</li> <li>• Néanmoins, concernant la charge parasitaire, il n'y a à ce jour pas de corrélation claire entre la charge parasitaire mesurée dans les liquides biologiques et la sévérité de l'infection. De plus, il existe des différences importantes entre les laboratoires, ce qui a amené à la validation et diffusion d'une suspension calibrée en toxoplasmes au sein du CNR de la toxoplasmose.</li> </ul>

<sup>43</sup> Plusieurs études sont mentionnées pour justifier de cet intérêt dont Martino *et al.* 2005, Fricker-Hidalgo *et al.* 2009 et Robert-Gangneux *et al.* 2015 (32, 40, 41).

Auteurs	Intitulé	Date	Éléments de diagnostic biologique
<p>Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) (Duléry <i>et al.</i>) (46)</p>	<p>Conduite à tenir devant une anomalie biologique découverte lors du bilan pré-don cellules souches hématopoïétiques : sérologie IgM positive pour le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, la toxoplasmose, ou la syphilis</p>	<p>2013</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommandations élaborées au nom de la SFGM-TC dans le cadre d'ateliers d'harmonisation des pratiques avec pour objectif d'établir un consensus entre les centres qui le souhaitent dans les domaines où la littérature ne fournit pas de réponses consensuelles. Selon la SFGM-TC, alors que des cas (rares) de transmission de toxoplasmose par le greffon ou les produits sanguins ont été rapportés chez des receveurs R- de CSH, il n'existe pas actuellement d'attitude consensuelle concernant les modalités de dépistage des donneurs/receveurs avant la greffe ni sur la prophylaxie en post-greffe du receveur R-.</li> <li>• La SFGM-TC recommande de rechercher en pré-greffe les IgG et IgM dans le sang du donneur et du receveur. Si les IgM et IgG sont positives chez le donneur, un test d'avidité des IgG est préconisé pour dater l'ancienneté de l'infection. Si seule la sérologie IgM est positive, il est préconisé de réaliser une PCR toxoplasmose (valeur reposant sur peu de données chez l'immunocompétent). La greffe peut être réalisée si la PCR est négative. En revanche, si elle est positive, il est recommandé de rechercher un donneur alternatif et de discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire du degré d'urgence de la greffe.</li> </ul>

## Annexe 7. Résultats d'études mentionnées dans la littérature sélectionnée

Dans le tableau ci-dessous, les termes « toxoplasmose infection » et « toxoplasmose maladie » font référence aux définitions proposées par Martino *et al.* au nom de l'EBMT (47).

Auteurs	Intitulé	Date	Principaux résultats de l'étude
Bretagne <i>et al.</i> (49)	<i>Prospective study of toxoplasma reactivation by polymerase chain reaction in allogeneic stem-cell transplant recipients</i>	2000	Etude prospective de dépistage des réactivations toxoplasmiques par PCR (sept temps de prélèvement entre J21 et J150 post-greffe) chez 24 patients R+ receveurs d'allogreffe de CSH. Trois patients fébriles sans autre symptôme, sans prophylaxie, ont développé une PCR positive transitoirement entre J21 et J90. Mis sous traitement préemptif par cotrimoxazole, la PCR de ces patients s'est négativée et il n'y pas eu d'évolution vers une toxoplasmose maladie.
European Society for Blood and Marrow Transplantation - Infectious Disease Working Party (EBMT-IDWP) (Martino <i>et al.</i> ) (32)	<i>Early Detection of Toxoplasma Infection by Molecular Monitoring of Toxoplasma gondii in Peripheral Blood Samples after Allogeneic Stem Cell Transplantation</i>	2005	Etude prospective portant chez 106 patients R+ receveurs d'allogreffe de CSH chez lesquels des PCR sanguines sérielles (une fois/semaine jusqu'à J100, puis une fois toutes les deux semaines jusqu'à J180 <sup>44</sup> ) ont été réalisées pour suivre les réactivations. Seize patients ont réactivé (au moins une PCR positive), parmi lesquels six (38 %) ont développé une toxoplasmose maladie. Tous ont reçu un traitement après la 1 <sup>ère</sup> PCR positive (préemptif ou curatif). Aucun des 90 patients n'ayant eu que des PCR négatives n'a développé de toxoplasmose maladie. Chez quatre des six cas de toxoplasmose maladie, une PCR sanguine positive a été détectée entre quatre et seize jours avant la survenue des symptômes. Trois patients sur les six sont décédés.
European Society for Blood and Marrow Transplantation - Infectious Disease Working Party (Martino <i>et al.</i> ) (47)	<i>Toxoplasmosis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>	2000	L'article analyse les 41 cas (0,93 %) de toxoplasmose post-allogreffe de CSH diagnostiqués dans une étude (rétrospective) de Martino <i>et al.</i> portant chez les sujets greffés de CSH (4 391 allogreffes et 7 097 autogreffes) identifiés sur la période 1994-1998 dans 52 centres de greffe (18 pays) (31). Sur la base des caractéristiques de ces 41 cas, l'EBMT propose de distinguer différents « niveaux » de diagnostic clinico-biologique de toxoplasmose chez le patient receveur de CSH : <ul style="list-style-type: none"> <li>• toxoplasmose maladie (toxoplasmose évolutive) : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ toxoplasmose maladie certaine : mise en évidence histologique ou cytologique de la présence de tachyzoïtes au niveau d'un organe présentant des signes cliniques et radiologiques d'atteinte, par recherche du parasite sur des échantillons tissulaires obtenus soit par biopsie, soit par lavage bronchoalvéolaire, ou à l'autopsie. L'isolement du parasite par culture à partir de ces échantillons est également une preuve de la maladie ;</li> <li>▶ toxoplasmose maladie probable (documentée par PCR) : présence de signes cliniques et radiologiques prouvant l'atteinte d'un organe avec au moins une PCR toxoplasmose positive à partir du sang, du LCS ou du LBA, mais sans confirmation histologique, ceci en l'absence d'autre pathogène pouvant expliquer ces éléments ;</li> <li>▶ toxoplasmose maladie possible (documentée par imagerie) : tomodensitométrie ou IRM hautement suggestive d'une toxoplasmose cérébrale avec réponse à un traitement anti-toxoplasmique, mais sans preuve biologique de toxoplasmose apportée par le laboratoire, et en l'absence d'autre pathogène pouvant expliquer ces éléments ;</li> </ul> </li> <li>• toxoplasmose infection (forme latente) : séroconversion toxoplasmique après transplantation chez un patient antérieurement séro-négatif ou PCR positive dans le sang chez un patient sans signe d'atteinte d'un organe (avec ou sans fièvre).</li> </ul>

<sup>44</sup> Durée du suivi choisie parce que 95 % des cas de toxoplasmose maladie surviennent dans les six mois suivant la procédure.

Auteurs	Intitulé	Date	Principaux résultats de l'étude
Fricker-Hidalgo et al. (41)	<i>Diagnosis of toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation: results of DNA detection and serological techniques</i>	2009	<p>Etude rétrospective portant chez 70 patients receveurs de CSH, suivis par PCR sur sang périphérique et sérologie toutes les deux semaines en post-greffe. En présence d'une suspicion de réactivation, la PCR était réalisée plus fréquemment (tous les deux jours) sur échantillon sanguin et/ou autre échantillon issu de l'organe atteint (usuellement LCS ou LBA). Si un patient montrait des résultats de PCR positive sans symptômes cliniques, aucun traitement n'était instauré.</p> <p>Quatre patients ont eu au moins quatre échantillons avec une PCR positive et/ou des résultats positifs d'IgM anti-Toxoplasma et ont développé des signes cliniques de toxoplasmose maladie (deux patients PCR+/IgM+ ; un patient PCR+/IgM- ; un patient PCR-/IgM+). Neuf patients asymptomatiques avec des résultats de PCR positifs (dans un ou deux échantillons), et des résultats négatifs d'IgM, ont été considérés comme ayant une toxoplasmose infection. Ils n'ont pas reçu de traitement préemptif anti-toxoplasmique et ont tous eu une issue favorable.</p>
Robert-Gangneux et al. (48)	<i>Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immunocompromised patients: a 3-year multicenter retrospective study</i>	2015	<p>Etude rétrospective multicentrique reposant sur une collecte des données de suivi de patients immunodéprimés auprès de 15 laboratoires de centres hospitalo-universitaires pratiquant des greffes/transplantations (laboratoires appartenant au réseau du CNR). Huit centres sur treize ayant pratiqué des greffes de CSH, et un centre sur dix ayant pratiqué des transplantations cardiaques, avaient mis en place un suivi systématique incluant la PCR sur sang périphérique chez les patients receveurs de greffe/transplantation. La fréquence et la durée des prélèvements étaient variables en fonction des centres, allant de deux fois par semaine à une fois par mois, pendant trois à six mois voire à vie dans les cas de réactions de greffon contre l'hôte.</p> <p>Les données de 72 patients receveurs d'allogreffe de CSH présentant au moins une PCR positive ont été analysées en détail. Parmi ces patients, 23 sont restés asymptomatiques, sous traitement prophylactique ou préemptif. La survie globale à deux mois post-greffe des patients allogreffés a été retrouvée meilleure dans les centres réalisant un dépistage systématique par PCR que dans les autres centres (survie globale estimée à 86 % versus 50 %, respectivement ; p&lt;0,01).</p>

## Annexe 8. Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Tests diagnostiques de la toxoplasmose inscrits à la NABM en mars 2017.....	18
Tableau 2. Tests diagnostiques de la toxoplasmose inscrits sur le RIHN ou sa liste complémentaire en mars 2017.....	19
Tableau 3. Stratégie de recherche bibliographique.....	20
Tableau 4. Stratégie de recherche dans la base de données <i>Medline</i> . ....	47
Tableau 5. Stratégie de recherche dans les bases de données Pascal, BDSP et LISSa. ....	48
Figure 1. Processus de sélection documentaire pour l'évaluation des tests diagnostiques de la toxoplasmose dans les contextes cliniques concernés par l'évaluation. ....	22

## Références

1. Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique de la toxoplasmose par recherche d'anticorps spécifiques et/ou recherche de l'ADN du parasite (PCR). Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/fdr\\_toxo\\_vd.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/fdr_toxo_vd.pdf)
2. Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent (dont la femme enceinte), la toxoplasmose congénitale (diagnostic pré-et postnatal) et la toxoplasmose oculaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-02/argumentaire\\_toxoplasmose\\_me\\_to.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-02/argumentaire_toxoplasmose_me_to.pdf)
3. Haute Autorité de Santé. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/depistages\\_prenatals\\_obligatoires\\_argu\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/depistages_prenatals_obligatoires_argu_vf.pdf)
4. Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. ePILLY trop. Maladies infectieuses tropicales. Edition web. Paris: Alinéa Plus; 2016.
5. Maenz M, Schluter D, Liesenfeld O, Schares G, Gross U, Pleyer U. Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease. *Prog Retin Eye Res* 2014;39:77-106.
6. Murat JB, Hidalgo HF, Brenier-Pinchart MP, Pelloux H. Human toxoplasmosis: which biological diagnostic tests are best suited to which clinical situations? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11(9):943-56.
7. Wallon M, Peyron F. Toxoplasmose [90-40-0190-A]. *Encycl Med Chir Biologie médicale* 2014;9(4).
8. Centre national de référence sur la toxoplasmose. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection. Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. Reims: CNR Toxoplasmose; 2016.  
[http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2015/12/Villard-O-and-NRC-for-Toxoplasmosis\\_2016.pdf](http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2015/12/Villard-O-and-NRC-for-Toxoplasmosis_2016.pdf)
9. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. Ottawa: SOGC; 2013.  
<http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/02/qui285CPG1301E-Toxoplasmosis.pdf>
10. Kaparos N, Favrat B, D'Acremont V. Fièvre, adénopathie : une situation clinique de toxoplasmose aigüe chez une patiente immunocompétente. *Rev Med Suisse* 2014;10(452):2264, 6-8, 70.
11. Association française des enseignants et praticiens hospitaliers de parasitologie et mycologie médicales. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2016.
12. Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10(7):815-28.
13. Contini C. Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient. *Parassitologia* 2008;50(1-2):45-50.
14. Derouin F. Parasitoses des immunodéprimés. *Rev Prat* 2007;57:167-73.
15. Association française des enseignants de parasitologie et mycologie. Toxoplasmose [En ligne]: ANOFEL; 2014.  
<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/toxoplasmose/site/html/cours.pdf>
16. Bessières M-H. Les infections parasitaires chez les transplantés. 2. Toxoplasmose, paludisme, trypanosomiase, anguillulose et protozooses intestinales. *Revue Francophone des Laboratoires* 2008;(403):53-9.
17. AIDS Action Committee, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Roxbury: AAC; 2016.  
[https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/Adult\\_OI.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/Adult_OI.pdf)
18. Australian Society for HIV Medicine. HIV Management in Australasia. A guide for clinical care. Surry Hills: ASHM; 2009.  
[https://www.som.uq.edu.au/media/418950/hiv\\_australia\\_guide.pdf](https://www.som.uq.edu.au/media/418950/hiv_australia_guide.pdf)
19. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Derouin F, Pelloux H. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(12):1089-101.
20. Pereira-Chiocola VL, Vidal JE, Su C. Toxoplasma gondii infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future Microbiol* 2009;4(10):1363-79.
21. Bolduc P, Roder N, Colgate E, Cheeseman SH. Care of Patients With HIV Infection: Medical Complications and Comorbidities. *FP Essent* 2016;443:16-22.
22. British HIV Association, British Infection Association. British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals 2011. *HIV Medicine* 2011;12(Suppl 2):1-140.
23. American Academy of Pediatrics. Toxoplasma gondii Infections (Toxoplasmosis). Dans: Red Book. 2015 Report of the committee on infectious diseases. Elk Grove Village: AAP; 2015. p. 787-95.
24. Ministère des affaires sociales et de la santé, Conseil national du Sida, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. Paris: La documentation française; 2013.

25. Saadatnia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. *Scand J Infect Dis* 2012;44(11):805-14.
26. American Society for Blood and Marrow Transplantation, Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, *et al.* Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(10):1143-238.
27. Fondation contre le cancer. Les greffes de cellules souches. Bruxelles: FCC; 2016.
28. Gajurel K, Dhakal R, Montoya JG. Toxoplasma prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: a review of the literature and recommendations. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28(4):283-92.
29. Lewis JS, Jr., Khoury H, Storch GA, DiPersio J. PCR for the diagnosis of toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Mol Diagn* 2002;2(6):616-24.
30. Patrat-Delon S, Gangneux JP, Lavoue S, Lelong B, Guiguen C, le Tulzo Y, *et al.* Correlation of parasite load determined by quantitative PCR to clinical outcome in a heart transplant patient with disseminated toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2010;48(7):2541-5.
31. Martino R, Bretagne S, Rovira M, Ullmann AJ, Maertens J, Held T, *et al.* Toxoplasmosis after hematopoietic stem transplantation. Report of a 5-year survey from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(10):1111-4.
32. Martino R, Bretagne S, Einsele H, Maertens J, Ullmann AJ, Parody R, *et al.* Early detection of *Toxoplasma* infection by molecular monitoring of *Toxoplasma gondii* in peripheral blood samples after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005;40(1):67-78.
33. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363(9425):1965-76.
34. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(2):264-96.
35. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Len O, Garzoni C, Lumberras C, Molina I, Meije Y, *et al.* Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 7:10-8.
36. Soave R. Prophylaxis strategies for solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33 Suppl 1:S26-31.
37. Desoubeaux G, Perret-Gallix K, Machet MC, Sirinelli A, Bailly E, Van Langendonck N, *et al.* Kyste toxoplasmique et transplant cardiaque : cas d'une réactivation sérologique dans un contexte de rejet de greffe. *Ann Biol Clin* 2012;70(3):323-8.
38. Campbell AL, Goldberg CL, Magid MS, Gondolesi G, Rumbo C, Herold BC. First case of toxoplasmosis following small bowel transplantation and systematic review of tissue-invasive toxoplasmosis following noncardiac solid organ transplantation. *Transplantation* 2006;81(3):408-17.
39. Gourishankar S, Doucette K, Fenton J, Purych D, Kowalewska-Grochowska K, Preiksaitis J. The use of donor and recipient screening for toxoplasma in the era of universal trimethoprim sulfamethoxazole prophylaxis. *Transplantation* 2008;85(7):980-5.
40. Meers S, Lagrou K, Theunissen K, Dierickx D, Delforge M, Devos T, *et al.* Myeloablative conditioning predisposes patients for *Toxoplasma gondii* reactivation after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1127-34.
41. Fricker-Hidalgo H, Bulabois CE, Brenier-Pinchart MP, Hamidfar R, Garban F, Brion JP, *et al.* Diagnosis of toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation: results of DNA detection and serological techniques. *Clin Infect Dis* 2009;48(2):e9-e15.
42. American Society of Transplantation. Parasitic infections. *Am J Transplant* 2004;4(Suppl 10):142-55.
43. Robert-Gangneux F, Belaz S. Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2016.
44. Conseil national du sida et des hépatites virales, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, Morlat P. Prise en charge du VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris: CNS; 2017. <http://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
45. Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 1991;37(7):1153-60.
46. Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire, Duléry R, Giraud C, Beaumont JL, Bilger K, Borel C, *et al.* Conduite à tenir devant une anomalie biologique découverte lors du bilan pré-don cellules souches hématopoïétiques : sérologie IgM positive pour le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, la toxoplasmose, ou la syphilis. *Pathol Biol* 2013;61(4):155-7.
47. Martino R, Maertens J, Bretagne S, Rovira M, Deconinck E, Ullmann AJ, *et al.* Toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1188-95.
48. Robert-Gangneux F, Sterkers Y, Yera H, Accoceberry I, Menotti J, Cassaing S, *et al.* Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immunocompromised patients: a 3-year multicenter retrospective study. *J Clin Microbiol* 2015;53(5):1677-84.
49. Bretagne S, Costa JM, Foulet F, Jabot-Lestang L, Baud-Camus F, Cordonnier C. Prospective study of toxoplasma reactivation by polymerase chain reaction in allogeneic stem-cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2000;2(3):127-32.
50. Costa JM, Pautas C, Ernault P, Foulet F, Cordonnier C, Bretagne S. Real-time PCR for diagnosis and follow-up of *Toxoplasma* reactivation after allogeneic stem cell transplantation using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *J Clin Microbiol* 2000;38(8):2929-32.

## Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Mai 2017
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Objectif(s)	La CNAMTS souhaite actualiser la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour ce qui est des tests relatifs au diagnostic de toxoplasmose. La présente évaluation porte sur les tests diagnostiques de la toxoplasmose chez les patients immunodéprimés, en particulier les patients infectés par le VIH et les patients receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de transplantation d'organe. La méthode choisie repose sur une analyse de la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique, revues systématiques, méta-analyses, revues générales), identifiée par une recherche documentaire systématique, conjointement à une interrogation du Centre national de référence de la toxoplasmose, de la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire, et de la Société francophone de transplantation, en tant que parties prenantes.
Professionnel(s) concerné(s)	Biologistes médicaux, infectiologues, professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients greffés/transplantés, médecins généralistes
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 : Carole GIRAUD, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	Centre national de référence de la toxoplasmose, Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire et Société francophone de transplantation
Recherche documentaire	Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Yasmine LOMBRY, 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	Carole GIRAUD, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : mai 2017
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Documents d'accompagnement	Avis HAS (mai 2017) disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)