

La feuille de route vise à proposer au Collège une orientation méthodologique pour répondre à une demande d'évaluation inscrite au programme de travail de la HAS. Cette proposition est fondée sur une analyse préliminaire (sur la base d'une faisabilité lorsqu'elle a eu lieu : demandes issues des organismes professionnels ou des institutionnels) ; elle est donc établie avant toute recherche documentaire structurée. Cette orientation sera à confirmer lors du démarrage de l'évaluation (phase de cadrage le cas échéant)

Collège d'orientation et d'information : 16 avril 2015

Demandeur : UNCAM

Objectif : Evaluation de la mesure de la charge virale du Cytomégalo virus (CMV) par amplification génique chez les receveurs d'allogreffes, en vue de son inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale.

1. Saisine

Il s'agit d'une demande de l'Assurance maladie (UNCAM) qui s'intègre au programme de travail de la HAS. L'UNCAM souhaite modifier la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour ce qui est des actes relatifs au Cytomégalo virus (CMV) (cf. Tableau 1).

Cette demande recouvre cinq champs médicaux distincts :

- 1) l'allogreffe et son suivi ;
- 2) les transmissions mère-enfant *in utero* (primo-infection de la mère au cours de la grossesse) ;
- 3) l'immunosuppression dans les maladies inflammatoires systémiques ;
- 4) la prise en charge (prévention-diagnostic-traitement) des infections chez les patients immunodéprimés ;
- 5) le don de gamètes.

Elle propose l'ajout de limitations dans les indications de trois actes déjà inscrits à la NABM :

- 1) la détection sérique des IgG (par méthode immunoenzymatique) ;
- 2) la détection sérique des IgG+IgM (par méthode immunoenzymatique) ;
- 3) la culture cellulaire non orientée.

Et propose l'inscription de deux actes :

- 1) le test d'avidité des IgG ;
- 2) la mesure de la charge virale par amplification génique (PCR).

Le dossier de demande précise que la plupart des actes à supprimer ne sont plus utilisés ou obsolètes (cf. Tableau 1). Il est indiqué qu'ils sont remplacés par l'une des deux techniques à inscrire ; ou par la détection sérique des IgG qui est déjà inscrit à la NABM.

2. Etude de faisabilité

S'agissant d'une demande de l'UNCAM, une telle étude n'a pas eu lieu.

A réception de la demande, une première analyse a néanmoins été réalisée :

- les éléments fournis dans la demande sont essentiellement des données épidémiologiques ou des éléments d'enseignements ;
- l'argumentaire s'appuie uniquement sur trois recommandations de bonnes pratiques professionnelles qui couvrent deux des cinq champs médicaux de la demande (deux traitant des transplantations et une de la grossesse) ;
- une recherche documentaire préliminaire a été conduite portant sur les cinq champs que couvre cette saisine ; cette recherche a permis d'identifier :
 - sept recommandations récentes (dont les deux citées dans l'argumentaire du demandeur) qui traitent toutes de la place de la PCR dans le suivi des receveurs d'allogreffes, et la positionne dans les stratégies de prévention et de prise en charge des maladies à CMV,
 - deux recommandations récentes qui traitent de la prise en charge, de la détection et du traitement des infections à CMV durant la grossesse,
 - trois recommandations récentes traitant plus généralement de la prévention, du diagnostic et du traitement des infections opportunistes chez les patients VIH+, et qui dédient toutes un chapitre au CMV,
 - l'ensemble de ces recommandations identifiées traitent de la place de la PCR CMV et de certains des autres actes à évaluer (sérologie, culture cellulaire) ;
- le champ du diagnostic de la transmission *in utero* et de la prise en charge et du traitement des enfants infectés par le CMV, semble à ce stade de l'analyse non consensuel et à l'état de l'investigation clinique. De plus, le CNR CMV indique dans son rapport d'activité de 2014 que « La prise en charge [des] infections materno-fœtales est [en France] actuellement faite au cas par cas et de façon hétérogène en fonction des praticiens et des équipes » ; de plus, il précise que « bien que le dépistage sérologique anténatal ne soit pas recommandé, il est dans les faits largement réalisé, de façon non organisée et dans un contexte où la grande majorité des praticiens (biologistes, obstétriciens et pédiatres) sont peu préparés à la prise en charge de cette infection ce qui conduit encore à des interruptions de grossesse discutables » ;
- le professionnel mentionné comme référent des techniques dans le dossier de demande, responsable du Centre national de référence pour le CMV, a été contacté. Il a indiqué que la littérature traitant des dons de gamètes est très limitée ; il précise que le champ de la saisine concernant les receveurs d'allogreffes est prioritaire compte tenu du recours quasi-systématique à la PCR CMV dans le suivi post-greffe qui se fait en ville et est dans ce cas actuellement à la charge des patients ;
- aucune recommandation traitant de l'infection à CMV dans le contexte de l'immunosuppression dans les maladies inflammatoires systémiques n'a été identifiée à ce stade ; de plus, une revue générale sur ce sujet indique que la littérature est très limitée ; l'auteur de cette revue, contacté au cours de ce travail d'analyse, confirme l'absence de recommandations dans ce domaine et indique qu'un PHRC¹ est en cours (visant notamment à définir l'incidence des infections chez les patients traités par corticoïdes, immunosuppresseurs et/ou biothérapie pour une maladie immuno-inflammatoire), ce qui semble indiquer que dans ce champ des maladies inflammatoires systémiques, le sujet est encore au stade de la recherche ;
- le résumé des caractéristiques produits de l'antiviral Gancliclovir mentionne qu'il est indiqué notamment en « traitement prophylactique après greffe d'organe à risque accru d'infection symptomatique à CMV en raison d'un traitement immuno-suppresseur lourd » ou en « traitement précoce, exclusivement chez les greffés de moelle allogénique : l'institution du traitement doit être envisagée dès la mise en évidence d'une excrétion virale de CMV ».

¹ <https://www.clinicaltrials.gov> ; *Incidence and Risk Factors for Infections in Patient Treated With Corticosteroids, Immunosuppressive Drugs or Biotherapy for Immunologic and Inflammatory Diseases (INFIM)*

3. Problématique émergeant de la première analyse des données

En l'état :

- les cinq champs que recouvre la saisine, font appel à des situations cliniques, des populations de patients, des spécialités cliniques, des stratégies de préventions, de diagnostic et de traitement, très différentes ; il en est de même pour l'état des connaissances ;
- les techniques des tests diagnostiques diffèrent selon les champs médicaux, avec notamment : la sérologie IgG (en amont de l'allogreffe), le test d'avidité des IgG (recherche d'une primo-infection au cours de la grossesse), la PCR CMV (prévention des maladies à CMV dans un contexte d'allogreffe) ;
- le contexte des transmissions *in utero* semble peu documenté, non consensuel, et la prise en charge est à l'état de recherche ;
- le contexte clinique le plus urgent à traiter semble être celui de l'allogreffe ;
- il existe au moins sept recommandations récentes qui préconisent toutes le recours à la PCR dans le suivi de la charge virale du CMV chez les receveurs d'allogreffe et positionnent cet examen dans la stratégie de prise en charge ;
- la PCR CMV conditionne l'administration d'antiviraux dont leur indication est notamment le traitement préventif des maladies à CMV chez les patients greffés ;
- la situation la plus pertinente pour une réalisation en laboratoire de biologie médicale de ville (nécessitant une inscription à la NABM pour une prise en charge financière par la collectivité) semble être le suivi des patients greffés.

4. Méthode proposée pour traiter la demande

A ce stade de l'analyse, sur cette base, et compte-tenu de l'expérience issue des évaluations ciblées sur la PCR entéro-virus, la PCR HSV/VZV sur le LCR, il est proposé au collège :

- de traiter dans un premier temps le cas des receveurs d'allogreffe, avec principalement la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique ; traiter de ce champ semble à ce stade réalisable rapidement (identification de sept recommandations homogènes) ; de plus, il s'agit de la situation clinique prioritaire de la saisine (les autres champs de la saisine pourront faire l'objet d'évaluations ultérieures) ;
- avec une méthode consistant à :
 - réaliser une analyse de cohérence entre l'argumentaire de la saisine et les recommandations de bonne pratique identifiées par une recherche documentaire exhaustive,
 - recueillir le point de vue des organismes professionnels concernés, interrogés en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 :
 - le CNR CMV,
 - le CNP d'infectiologie,
 - la Société française de biologie clinique,
 - le CNP d'Hématologie,
 - la société francophone de transplantation,
 - la société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire SFGMTC, ou autre organisme identifié au cours de l'évaluation comme concerné par ce travail ; ces organismes seront interrogés notamment sur les aspects non *a priori* abordés dans les recommandations (conditions de réalisation, durée du suivi de l'évolution de la charge virale, seuil de la charge virale, type de suivi en fonction de la prise en charge : « prévention ou prophylaxie », place de l'amplification génique et des autres examens dans la stratégie de diagnostic et de prise en charge des receveurs d'allogreffe...) ;
 - compiler ces deux éléments dans un argumentaire court, soumis directement au Collège pour validation.

5. Actions envisagées en pratique pour la conduite de l'évaluation

- recherche exhaustive des recommandations de bonne pratique traitant de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique chez le receveur d'allogreffe (avril 2015) ;
- analyse des recommandations ainsi identifiées (qualité méthodologique notamment) (avril-mai 2015) ;
- recueil du point de vue des Collèges nationaux professionnels (mai-juin 2015) ;
- rédaction de l'argumentaire puis de la proposition d'avis (juin 2015) ;
- soumission de cet argumentaire et de l'avis, au Collège pour validation (juillet 2015).

Tableau 1 : Propositions de suppression, modification et création de libellés.

Code de l'acte	Libellé de l'acte	Nombre total d'actes en 2013	Proposition de modification
1713	INFECTION A CMV RECENTE SERODIAGNOSTIC : IGG + IGM PAR EIA	395 088	Limiter à suspicion récente d'infection à CMV (femmes enceintes), don de gamètes
3713	INFECTION A CMV RECENTE SERODIAGNOSTIC : IGG + IGM PAR EIA + ITERATIF	21 813	Suppression (remplacé par test d'avidité des IgG)
1714	INFECTION A CMV RECENTE SERODIAGNOSTIC : IGG + IGM PAR IFI	22	Suppression
3714	INFECTION A CMV RECENTE SERODIAGNOSTIC : IGG + IGM PAR IFI + ITERATIF	0	Suppression
1785	INFECTION A CMV : IMMUNITE ANCIENNE SERODIAGNOSTIC : IGG PAR EIA	4 328	Limiter à la recherche du statu immunitaire dans certaine population
1786	INFECTION A CMV : IMMUNITE ANCIENNE SERODIAGNOSTIC : IGG PAR IFI	0	Suppression
3779	INFECTION A CMV : DIAGNOSTIC RAPIDE DE L'IMMUNITE : TEST AU LATEX	253	Suppression
4225	CYTOMEGALOVIRUS (CMV) : RECHERCHE DIRECTE PAR IF	88	Suppression
4226	CYTOMEGALOVIRUS (CMV) : ANTIGENEMIE LEUCOCYTAIRE PAR IF	352	Suppression (remplacé par la PCR)
4227	CYTOMEGALOVIRUS (CMV) : CULTURES ORIENTEES ET IDENTIFICATION	1 019	Suppression
4064	DPN : CYTOMEGALOVIRUS (CMV) : CULTURE	4	Suppression
4201	CNO cultures cellulaires de virus non orientées	233	Limiter à l'antivirogramme (envoi au laboratoire référent)
4065	DPN : RECHERCHE DE L'ADN DU CYTOMEGALOVIRUS (CMV)	336	Suppression
1260	CMV : Test d'avidité des IgG	na	Création (Identifier les infections récentes notamment chez la femme enceinte)
5264	CMV : Mesure de la charge virale (par amplification génique PCR)	na	Création

EIA : Methode immunoenzymatique, IFI : Immunofluorescence indirecte, IF : Immunofluorescence, na : non applicable