



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**DÉTECTION QUALITATIVE DE L'ARN DU VHC
DANS LE PLASMA SÉMINAL ET SUR LA FRACTION
INTERMÉDIAIRE OU FINALE DES SPERMATOZOÏDES**

Classement NABM :16-02 - code : non codé

JUILLET 2006

Service évaluation des actes professionnels

L'ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par le Dr Cédric Carbonneil, docteur ès sciences, chef de projet au service évaluation des actes professionnels.

La recherche documentaire a été effectuée par Christine Devaud, documentaliste, avec l'aide de Renée Cardoso, sous la direction du Dr Frédérique Pages, docteur ès sciences.

L'organisation de la réunion et le travail de secrétariat ont été réalisés par Félix Muller.

Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

E-mail : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels

Chef de service, Dr Sun Hae Lee-Robin

Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean David, docteur ès sciences

SYNTHÈSE

INTRODUCTION

L'acte « Détection qualitative de l'ARN du VHC dans le plasma séminal et la fraction intermédiaire ou finale des spermatozoïdes » a pour objet la détection des ARN du virus de l'hépatite C (VHC) par biologie moléculaire au sein du plasma séminal et des spermatozoïdes. Il est proposé dans le cadre de la prise en charge du désir d'enfant d'un couple présentant des troubles de la fertilité et dont l'homme est infecté par le VHC. À la demande de la Direction générale de la santé, la Haute Autorité de santé a évalué le service attendu de cet acte en vue de son inscription sur la liste des actes de biologie médicale pris en charge par l'Assurance maladie (nomenclature des actes de biologie médicale : NABM).

CONTEXTE

Lorsqu'un couple présente des troubles de la fertilité et que l'homme est infecté par le VHC, l'arrêté du 10 mai 2001 stipule que l'assistance médicale à la procréation (AMP) doit se faire « en contexte de risque viral », bien que le VHC ne soit pas considéré comme sexuellement transmissible. Il faut donc mesurer la charge virale éventuelle dans le plasma séminal. C'est dans ce cadre qu'est proposée la détection qualitative de l'ARN VHC dans le plasma séminal et la fraction intermédiaire ou la fraction finale des spermatozoïdes.

Cet acte n'a pas été identifié dans les nomenclatures australienne, québécoise et belge, mais a été identifié dans la nomenclature américaine. En France, cet acte n'est *a priori* pas pris en charge, toutefois un doute subsiste quant à l'acte n°4 123 de la NABM intitulé « Détection qualitative de l'ARN viral du VHC » qui possède une indication « Prise en charge des couples sérodifférents vis-à-vis de l'hépatite C en vue d'une AMP ». En effet, ce libellé ne précise pas si l'acte 4123 est uniquement réalisé sur du plasma sanguin ou non.

ÉVALUATION

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le service attendu des actes professionnels est fondée sur les données scientifiques identifiées et sur l'avis de professionnels recueilli par enquête téléphonique ou lors d'une réunion de groupe de travail.

Analyse critique de la littérature

Publications étudiées

Une recherche documentaire sans limite de temps a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (Medline, la *Cochrane Library*, *National Guideline Clearinghouse* et *HTA Database*). 50 documents ont été obtenus.

Seules les études rapportant des données de sensibilité et de spécificité du test, avec des effectifs supérieurs à 30, ont été sélectionnées.

Quatre publications ont répondu à ces critères : 1 étude de contrôle qualité multicentrique, 1 étude méthodologique et 2 études de séries de cas totalisant 171 patients inclus et 12 centres évalués.

Indication

Prise en charge du désir d'enfant chez des couples présentant des troubles de la fertilité et dont l'homme est infecté par le VHC.

Efficacité

Détection de l'ARN VHC dans le plasma séminal

La mesure de la charge virale ARN VHC au sein du plasma séminal est réalisée par un ensemble de techniques de biologie moléculaire. Il n'existe ni test de référence ni alternative. Toutefois, l'utilisation d'échantillons de spermatozoïdes séronégatifs pour le VHC auxquels ont été ajoutées (ou non) des quantités connues de VHC a permis de valider ces tests.

La littérature indique que cet acte présente une sensibilité globale supérieure à 85 % (à un seuil de 50 UI/ml) et une spécificité globale supérieure à 83 %. Toutefois, lorsque la technique utilisée implique des étapes de dilution et d'extraction ou d'ultracentrifugation préalables à la détection, et lorsque les

équipes impliquées sont expérimentées dans les procédures d'extraction et de détection d'acides nucléiques dans le sperme, la sensibilité devient supérieure à 90 % et la spécificité atteint 100 %.

Détection de l'ARN VHC dans la fraction intermédiaire ou finale des spermatozoïdes

Ces techniques ont été évaluées par 2 études de séries de cas totalisant 67 patients. La littérature indique que cet acte présente une sensibilité et une spécificité de 100 %. En revanche, la faible quantité de données ainsi que le faible niveau de preuve des études ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité de la technique de détection des ARN VHC au sein de la fraction spermatozoïdaire.

Sécurité

Sans objet pour un test *in vitro* réalisé sur un recueil de sperme.

Conditions d'exécution

Cet acte doit être réalisé uniquement en vue d'une procédure d'AMP. Les conditions matérielles de réalisation de ces actes doivent être conformes à celles énoncées par l'arrêté du 10 mai 2001. L'équipe chargée de la détection virale doit disposer d'un plateau technique de biologie moléculaire en virologie. La préparation de la fraction finale des spermatozoïdes doit être accomplie par une équipe possédant une expérience suffisante dans ce domaine, et réalisée au sein d'un circuit d'AMP à risque viral afin de minimiser le risque de transmission nosocomiale.

Place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique

L'arrêté du 10 mai 2001 a imposé la détection des ARN VHC dans un contexte d'incertitude concernant le risque de transmission, qui nécessitait une prise de position sécuritaire.

À ce jour, le risque de transmission hétérosexuelle du VHC par le sperme au sein d'un couple stable est infime. De plus, aucun cas de transmission irréfutablement lié à un sperme infecté par le VHC au cours d'une procédure d'AMP n'a été décrit. En outre, parmi les couples dont l'un des membres est infecté par le VHC, si ceux qui présentent des troubles de la fertilité doivent avoir recours à l'AMP « en contexte viral », ceux qui n'ont pas de trouble de la fertilité conçoivent leurs enfants naturellement, sans qu'aucune augmentation de la prévalence du VHC ne soit épidémiologiquement mise en évidence. Par conséquent, la place de la détection de l'ARN VHC dans le plasma séminal dans le cadre d'une AMP lorsque le partenaire masculin est infecté par le VHC est à remettre en cause.

Impact sur la santé de la population, le système de soins et les programmes de santé publique

Compte tenu de l'incertitude de l'existence de la transmission sexuelle du VHC, aucune donnée ne permet d'indiquer si la procédure d'AMP à risque viral avec détection de l'ARN du VHC induit un impact sur la santé publique.

Enquête téléphonique

Trente-cinq professionnels couvrant l'ensemble des centres français (n = 19) ayant déclaré une activité d'AMP à risque viral VHC (16 virologues/infectiologues et 19 biologistes de la reproduction) ont été contactés. Le taux de réponse a été de 95 %.

État des pratiques françaises

Deux (13 %) des laboratoires de virologie ont rapporté au moins une détection positive d'ARN VHC au sein de la fraction finale des spermatozoïdes, mais ces détections ont été observées au cours de la phase de développement au sein des laboratoires, ou ont été liées à des erreurs expérimentales. Dans la pratique récente, aucune fraction finale n'a été retrouvée positive pour l'ARN VHC.

La préparation du sperme est aujourd'hui variable en fonction des centres d'AMP. Tous les laboratoires de virologie concernés utilisent des kits commerciaux de détection d'ARN VHC, qui présentent la meilleure efficacité d'après la littérature. Toutefois, quelle que soit la charge virale du plasma séminal, aucune fraction finale, en pratique récente, n'a été retrouvée positive pour le VHC. L'intérêt de l'étape de validation virologique est donc à discuter.

Position du groupe de travail

Indications

L'indication identifiée dans la littérature est effectivement celle pour laquelle ce test est proposé.

Efficacité

Les données d'efficacité identifiées dans la littérature ont été validées par le groupe de travail.

Conditions d'exécution

Le groupe de travail a rappelé qu'aucun recueil chirurgical testiculaire (ou biopsie testiculaire) de spermatozoïdes ne doit être réalisé dans le cadre d'une AMP à risque viral, compte tenu de la présence de sang dans l'échantillon, donc de l'obligation d'une analyse virologique dans ce cadre, qui ne pourra être réalisée faute d'un nombre suffisant de spermatozoïdes récoltés.

Le groupe de travail a également confirmé la nécessité de maintenir la prise en charge des patients infectés par le VHC dans un cadre de risque viral, compte tenu du risque nosocomial important.

Place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique

Le groupe de travail a considéré qu'il n'y avait plus aujourd'hui de raison de réaliser la mesure de la détection de l'ARN VHC des fractions du sperme avant une AMP lorsque le père est infecté par le VHC, et ceci selon les mêmes arguments que l'analyse critique de la littérature.

Il est donc apparu au groupe de travail que l'inscription de cet acte à la nomenclature n'était pas nécessaire.

CONCLUSION

Il n'y a plus aujourd'hui de raison de réaliser la mesure de la détection de l'ARN VHC des fractions du sperme avant une AMP lorsque le père est infecté par le VHC, compte tenu des éléments apportés par le groupe de travail et la littérature sur l'absence de contamination de la mère ou de l'enfant en pareil cas, et du fait qu'aucun cas de détection récente d'ARN VHC au sein de la fraction finale des spermatozoïdes n'a été rapporté dans les centres français réalisant cet acte.

Le service attendu (SA) est donc insuffisant.