



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

- **TEST DE RÉSISTANCE À LA PROTÉINE C ACTIVÉE**
- **RECHERCHE DE LA MUTATION FACTEUR V LEIDEN**
- **RECHERCHE DE LA MUTATION G.20210G>A DE LA PROTHROMBINE**

SEPTEMBRE 2006

Service évaluation des actes professionnels

L'ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par le Dr Céline Moty-Monnereau (chef de projet, service évaluation des actes professionnels).

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

Le travail de secrétariat a été réalisé par Mme Khadia Dia.

Ce dossier a été relu dans sa version intermédiaire par :

- le Dr Martine Alhenc-Gelas, PH, à la demande du Pr Anne-Marie Fischer, PU-PH, laboratoire d'hématologie, hôpital Georges-Pompidou, Paris ;
- le Dr Jacqueline Conard, MCU-PH, service d'hématologie biologique, hôpital Hôtel-Dieu, Paris.

.....

Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 21

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

Le test de résistance à la protéine C activée (test de la RPCa), **la recherche de la mutation Facteur V Leiden** (FV Leiden) **et la recherche de la mutation g.20210G>A du gène de la prothrombine** (FII 20210G>A) sont respectivement un acte de biologie fonctionnelle et deux actes de biologie moléculaire. Ils permettent d'identifier deux facteurs de risque héréditaires de thrombophilie (mutation FV Leiden et FII 20210G>A) dans le cadre du bilan des facteurs de risque de thrombophilie.

A la demande de la Direction de la sécurité sociale et dans le cadre de la révision du chapitre « Hémostase » de la nomenclature des actes de biologie médicale pris en charge par l'Assurance maladie (NABM), la Haute Autorité de santé a évalué le service attendu de ces actes en vue de leur inscription sur cette liste.

CONTEXTE

La thrombophilie désigne les anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses ou la tendance clinique aux thromboses (thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires). Ces anomalies peuvent être liées à la présence de certaines mutations, telles que **FV Leiden** et **FII 20210G>A**. La prévalence de la mutation FV Leiden dans la population est en moyenne de 3 à 5 %, celle de la mutation FII 20210G>A est estimée entre 2 et 4 %. Trois actes de biologie permettent de les reconnaître et contribuent au classement des patients par niveaux de risque de thrombose.

Le test de résistance à la protéine C activée permet de dépister la mutation FV Leiden ; celle-ci peut alors être identifiée par biologie moléculaire, qui permet de plus de différencier homozygotes et hétérozygotes.

Il n'existe pas de test de la coagulation permettant de dépister une mutation FII 20210G>A. La recherche de cette mutation consiste d'emblée en un examen de biologie moléculaire, qui permet de plus de différencier les homozygotes des hétérozygotes.

Les trois actes ne sont pas pris en charge actuellement en France. Le test de résistance à la protéine C est inscrit à la nomenclature australienne, américaine et belge. Les actes de biologie moléculaire sont inscrits dans ces trois nomenclatures et dans la nomenclature québécoise sous un libellé non spécifique de la recherche de ces mutations, sauf dans la nomenclature australienne.

ÉVALUATION

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le service attendu ou rendu des actes professionnels est fondée sur les données scientifiques identifiées et l'avis de professionnels réunis au sein d'un groupe de travail (ici, la commission de la NABM).

Analyse de la littérature

Publications étudiées

Une recherche documentaire sans limite de temps pour les recommandations, les méta-analyses et revues de la littérature, sur la période janvier 1999-juillet 2005 pour les études de performance diagnostique des actes, et sur la période janvier 1995-juillet 2005 pour les données épidémiologiques et médico-économiques a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (Medline, *Cochrane Library*, *National*

Guideline Clearinghouse et *HTA Database*). 234 références ont été obtenues, 35 documents ont été analysés.

Cette analyse a retenu 5 études de la performance diagnostique des actes, 6 recommandations professionnelles, plus 1 recommandation publiée en 2006 (postérieurement à l'analyse de la littérature) dans une revue non référencée dans Medline, et 1 mesure d'impact.

Indications

En 2006, d'après les recommandations (reposant sur l'avis d'experts), les indications consensuelles de ces examens peuvent être regroupées selon que l'on se trouve ou non dans un contexte obstétrical.

- **Dans le cas général** (en dehors d'une grossesse), c'est le bilan étiologique, en particulier chez un sujet de moins de 50 ans :
 - o d'une **thrombose veineuse profonde inexplicée ou récidivante** ;
 - o d'une **embolie pulmonaire inexplicée ou récidivante**.
- **Chez la femme enceinte**, c'est le bilan étiologique demandé :
 - o devant la survenue d'une **thrombose veineuse** ;
 - o en cas d'**antécédents familiaux de thrombose veineuse prouvés** ;
 - o en cas d'**antécédents personnels de thrombose veineuse**.

Performances diagnostiques

La sensibilité et la spécificité du test de RPCa pour le dépistage d'une mutation du facteur V ont été analysées dans 5 études. La sensibilité était de 100 % (5 études dont 3 études avec un seuil défini *a posteriori* au vu des résultats pour obtenir une sensibilité de 100%) et la spécificité variait de 68 % à 100 % selon les études. Si le test était réalisé avec une dilution préalable du plasma du patient dans un plasma déficient en facteur V, la spécificité du test variait de 98,8 % à 100 % sauf en cas de pathologie hépatique (Sp = 95,5 %) ou de présence d'un anticoagulant lupique (Sp = 68,8 %).

Les techniques de biologie moléculaire permettant la recherche des deux mutations constituent les méthodes de référence pour ces diagnostics.

Sécurité

Ces actes ne posent pas de problème de sécurité car ils ne demandent qu'un prélèvement veineux.

Conditions d'exécution

Selon une recommandation, l'indication de ces actes devrait être posée en collégialité (clinicien et hématologue). L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales est réglementé par le Code de la santé publique : titre III de la nouvelle partie législative (articles L. 1131-1 à L. 1131-3) et titre III de la nouvelle partie réglementaire (articles R. 1131-1 à R. 1131-21). Ces actes doivent être réalisés conformément au guide de bonne exécution des analyses. Selon une recommandation, chaque laboratoire doit préciser le test utilisé et l'étendue des valeurs normales en ce qui concerne le test de RPCa.

Place dans la stratégie thérapeutique

Le résultat de ces actes permet, dans certaines indications, d'**adapter la prise en charge du patient pour prévenir la survenue ou la récurrence d'une thrombose veineuse** (mise sous traitement anticoagulant, adaptation de la posologie et de la durée de ce traitement, etc.), en tenant compte du risque hémorragique lié au traitement anticoagulant.

Ces modalités thérapeutiques sont définies par 4 recommandations qui reposent sur des niveaux de preuve variables (allant de l'avis d'experts aux essais cliniques randomisés). **La prise en charge thérapeutique ainsi définie n'est pas spécifique de la présence de la mutation FV Leiden ou FII 20210G>A.**

L'impact de ces actes sur la morbidité et la mortalité a été mis en évidence par une étude de cohorte européenne (incluant la France), l'EPCOT : *European Prospective Cohort on Thrombophilia*. Cette étude portait sur l'incidence de la récurrence d'événement thromboembolique veineux chez des patients ayant des antécédents familiaux de thrombophilie et recevant ou non un traitement anticoagulant à long terme. Avec un suivi moyen de 5,6 ans, l'incidence de la récurrence d'épisode thromboembolique veineux était de 5,0 %/an (IC 95 % [3,6-6,7]) dans le groupe non traité (44/180) contre 1,1 %/ an (IC 95 % [0,4-2,2]) dans le groupe traité (7/124).

L'impact de ces actes sur le système de soins et sur les programmes de santé publique n'a pas été évalué en France d'après la littérature (absence de données médico-économiques).

Position de la commission de la NABM en 2003

Selon la commission de la NABM, ces actes font partie du **bilan de la thrombose veineuse** (recherche de facteurs prédictifs).

Concernant les deux examens de biologie moléculaire, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales est réglementé par le Code de la santé publique : titre III de la nouvelle partie législative (articles L. 1131-1 à L. 1131-3) et titre III de la nouvelle partie réglementaire (articles R. 1131-1 à R. 1131-21). Ainsi, seuls les laboratoires agréés et les praticiens autorisés peuvent exécuter ces analyses de biologie médicale. Des règles spécifiques s'appliquent aux mineurs et aux personnes asymptomatiques.

La commission de la NABM a voté en faveur de l'inscription de ces actes.

Position des experts consultés en 2006

Les experts contactés lors de la finalisation de ce rapport d'évaluation ont conseillé que ces actes soient prescrits **après concertation** entre le clinicien (gynécologue, médecin vasculaire, etc.) et un hématologue, si possible au sein de centres spécialisés.

Ces experts ont également souligné que **la place du test de RPCa dans la stratégie diagnostique n'est pas consensuelle en France**. En théorie, ce n'est que lorsque son résultat est positif que la recherche biomoléculaire est réalisée pour identifier la mutation FV Leiden et la caractériser (homozygote, hétérozygote). En fait, les laboratoires autorisés à réaliser des tests génétiques réalisent d'emblée la recherche biomoléculaire de la mutation sans réaliser le test de RPCa au préalable, en raison des interférences possibles pour ce test (risque de faux négatif). Les tests de RPCa disponibles sur le marché seraient hétérogènes du point de vue de leur performance diagnostique.

CONCLUSION

Intérêt diagnostique

Ces actes présentent un intérêt **pour le diagnostic des facteurs de risque de récurrence de thrombose**.

Il s'agit d'un besoin diagnostique non couvert.

Le test de RPCa permet de dépister une mutation FV Leiden. Il peut être réalisé par les laboratoires de ville. En cas de résultat positif, la recherche biomoléculaire de la mutation du FV Leiden est systématique. Mais les laboratoires autorisés à réaliser des actes de biologie moléculaire préfèrent réaliser d'emblée la recherche biomoléculaire de la mutation FV Leiden en raison du risque de faux négatif avec le test de RPCa.

La recherche biomoléculaire de **la mutation FV Leiden** et celle de **la mutation FII 20210G>A** permettent d'identifier les mutations et de préciser leur type (homozygote ou hétérozygote). Ces examens ne peuvent être réalisés que par les laboratoires autorisés.

Les indications et la place dans la stratégie thérapeutique de ces trois actes de biologie sont définies par 7 recommandations qui reposent sur l'avis d'experts.

Ces actes sont efficaces et ne posent pas de problème de sécurité.

L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales est réglementé par le Code de la santé publique : titre III de la nouvelle partie législative (articles L. 1131-1 à L.1131-3) et titre III de la nouvelle partie réglementaire (articles R. 1131-1 à R. 1131-21).

Intérêt pour la prise en charge thérapeutique

La recherche des mutations FV Leiden et FII 20210G>A lors d'un bilan d'hémostase permet d'adapter la prise en charge préventive et curative (traitement anticoagulant) dans certaines situations.

Selon une étude de cohorte européenne effectuée chez des patients ayant des antécédents familiaux de thrombophilie, ces actes ont un impact positif sur la morbidité et la mortalité. L'incidence de la récurrence d'événement thrombo-embolique veineux était plus élevée chez les patients non traités par rapport au groupe traité. Il n'existe pas d'autres publications permettant de documenter l'impact de ces actes sur la morbidité et la mortalité.

Un recueil de données complémentaires est nécessaire pour montrer l'impact de ces tests sur la morbidité des patients (bénéfices et risques).

L'impact sur le système de soins et sur les programmes de santé publique n'a pas été évalué dans la littérature en France.

Le service attendu du test de RPCa est jugé insuffisant. Ce test n'a pas de place comme examen de dépistage étant donné l'hétérogénéité des performances diagnostiques des tests disponibles sur le marché. La recherche de la mutation du facteur V Leiden par biologie moléculaire s'y substitue.

Le service attendu de la recherche des mutations FV Leiden et FII 20210G>A par biologie moléculaire est jugé suffisant.

L'amélioration du service attendu est jugée non connue car :

- la thrombophilie est une maladie multifactorielle ;
- les modalités thérapeutiques ne sont pas spécifiques de la présence de ces mutations ;
- il n'existe pas de mesure d'impact sur la morbidité et la mortalité pour l'ensemble des indications de ces actes ;
- il s'agit d'actes portant sur des caractéristiques génétiques.

L'avis de la HAS concernant la place du test de RPCa pour la recherche de la mutation du FV Leiden pourrait être revu si une liste des tests de RPCa ayant une bonne performance diagnostique était établie. L'élaboration de cette liste relève de la compétence de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) qui a été informée par la HAS de ce besoin.