



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Evaluation HAS : Recherche des microdélétions du chromosome Y

La recherche par biologie moléculaire des microdélétions du chromosome Y est proposée dans le cadre de l'exploration d'une infertilité masculine majeure ou au cours d'une procédure d'Assistance médicale à la procréation (AMP). À la demande de la Société d'andrologie de langue française (SALF), l'utilité clinique de cet acte a été évaluée par la Haute Autorité de santé, qui a rendu un avis en fonction de son intérêt diagnostique quant à son inscription de cet acte sur la liste des actes de biologie médicale pris en charge par l'Assurance maladie (Nomenclature des actes de biologie médicale : NABM).

CONTEXTE

Les microdélétions du chromosome Y sont des mutations de petite taille localisées au niveau du bras long du chromosome Y. Selon leur étendue et leur localisation, elles peuvent altérer la fertilité masculine et provoquer des oligozoospermies sévères ou des azoospermies. Devant un trouble sévère de la fertilité, la détection de telles microdélétions peut permettre d'identifier une étiologie génétique potentiellement transmissible à la descendance masculine, surtout en cas de fécondation *in vitro* avec micromanipulation (ICSI). De plus, ces altérations spermatiques s'aggravent avec l'âge. Une autoconservation des spermatozoïdes peut alors être proposée afin de rendre possible une paternité future.

Techniquement, cet acte consiste à caractériser, par biologie moléculaire, la présence ou l'absence de marqueurs cibles localisés au niveau de la région AZF (*Azoospermia Factor*) du chromosome Y.

Cet acte n'a été identifié ni dans la nomenclature française ni dans aucune nomenclature étrangère consultée.

EVALUATION

La méthode proposée par la HAS pour évaluer les actes professionnels est fondée sur les données scientifiques identifiées et l'avis de professionnels réunis au sein d'un 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, The Cochrane library, National guideline clearinghouse* et *HTA Database*). Au total, 81 documents ont été obtenus via ces bases. 46 références ont été analysées. Seules les études rapportant des données de sensibilité et de spécificité du test, ou avec des effectifs supérieurs à 30, ont été sélectionnées.

Vingt-trois publications ont répondu à ces critères : trois études techniques (dont une permettant de définir des recommandations), trois études contrôlées non randomisées (étudiant la transmission des microdélétions du chromosome Y à la descendance lors de l'ICSI, en comparant les fréquences de microdélétions héritées chez des enfants conçus par ICSI à des enfants conçus naturellement), et 17 études de séries de cas.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Indications

Patients présentant une infertilité non obstructive avec un nombre de spermatozoïdes $< 5.10^6/ml$ sur deux spermogrammes successifs.

Performances diagnostiques

D'après les trois études techniques retenues, les tests de détection des microdélétions du chromosome Y (PCR multiplex « maison » ou commerciales) qui respectent les recommandations de l'European Academy of Andrology/European Molecular genetic Quality Network (test de référence EAA/EMQN), présentent aujourd'hui une bonne sensibilité clinique (100%) et une bonne spécificité clinique (entre 83 et 100%), par rapport au test de référence. Ces études ont été réalisées sur des cellules provenant de prélèvements sanguins uniquement.

Place dans la stratégie thérapeutique

La détection de microdélétions du chromosome Y représente une indication possible de l'autoconservation de spermatozoïdes, compte tenu de l'aggravation des altérations des spermatozoïdes avec l'âge. Leur conservation pour une future paternité doit donc être proposée le plus tôt possible.

La littérature n'a pas permis de conclure si le diagnostic de microdélétions du chromosome Y pouvait à lui seul

- motiver la décision de réaliser une biopsie testiculaire en cas d'azoospermie;
- modifier les décisions thérapeutiques en cas de varicocèle ou de cryptorchidie.

Par ailleurs, la littérature a rapporté la transmission de microdélétions du chromosome Y à la descendance, tout particulièrement en cas d'ICSI. Lorsque ce trouble a été diagnostiqué, la nécessité d'informer de ce risque les patients est primordiale d'un point de vue éthique.

Sécurité

Ce test diagnostique étant un test *in vitro*, la sécurité est sans objet sur les prélèvements buccaux et spermatiques. En cas de prélèvements sanguins, la procédure doit respecter le GBEA.

Conditions d'exécution

Comme pour tout test génétique, les conditions de réalisation de cet acte sont encadrées par la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004.

Estimation de la population cible

La littérature ne permet pas de définir une estimation de la population cible pour les indications retenue. D'après les professionnels, 10 à 15% des couples consultant pour troubles de la fertilité et ultérieurement inclus en protocole de FIV ou d'ICSI seraient concernés, ce qui représente entre 3 000 et 5 000 patients par an, selon les chiffres de l'Agence de la biomédecine.

Position du groupe de travail

Le groupe de travail (GT) était consensuellement en accord avec l'analyse de la littérature.

L'indication retenue par le groupe de travail est «Patients présentant une infertilité non obstructive avec un nombre de spermatozoïdes $< 1.10^6/ml$ sur deux spermogrammes successifs».

Le diagnostic de microdélétions du chromosome Y ne permet pas, à lui seul, de motiver la décision de réaliser une biopsie testiculaire. Ce n'est qu'un des éléments participant à la réflexion du praticien.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

En revanche, il ne permet pas de modifier la décision thérapeutique en cas de varicocèle ou de cryptorchidie.

En cas de détection de microdélétions du chromosome Y, le GT, en accord avec la littérature, a mis l'accent sur la nécessité de proposer une autoconservation de spermatozoïdes au patient et d'informer ce dernier du risque de transmission à la descendance lors d'une consultation en génétique.

Enfin, le GT a demandé la réévaluation de cet acte trois ans après son inscription, afin d'évaluer la pertinence de l'indication.

CONCLUSION

La pathologie en cause (microdélétions du chromosome Y) n'engage pas le pronostic vital, mais elle est d'origine génétique, transmissible, incurable et potentiellement évolutive en terme de fertilité.

L'indication retenue par la HAS est «Patients présentant une infertilité non obstructive avec un nombre de spermatozoïdes $< 1.10^6/ml$ sur deux spermogrammes successifs».

La recherche de ces anomalies permet un diagnostic qui modifie la prise en charge du patient en terme de conseil génétique et d'autoconservation préventive.

La population cible est de taille très réduite (3 000 et 5 000 patients par an).

En conclusion, à la vue de ces éléments, la HAS estime que l'utilité clinique de cet acte est suffisante et rend un avis favorable quant à l'inscription de cet acte à la NABM (prise en charge de cet examen par l'Assurance maladie).

Auteurs

Le rapport d'évaluation complet est téléchargeable sur le site de la Haute Autorité de santé (www.has-sante.fr). Il a été validé par le collège de la HAS en décembre 2006.

Le rapport d'évaluation a été réalisé par le Dr Cédric Carbonneil, docteur ès-sciences (chef de projet, service Evaluation des actes professionnels, HAS) sous la responsabilité du Dr Denis-Jean David (chef de service adjoint) et du Dr Sun Hae Lee-Robin (chef de service).

La recherche documentaire a été effectuée par Mmes Gaëlle Fanelli et Mireille Cecchin, documentalistes, avec l'aide de Mlles Pauline David et Maud Lefèvre, sous la direction du Dr Frédérique Pagès, docteur ès-sciences (chef de service).

Le travail de secrétariat a été réalisé par Mme Mireille Eklo.

Cette synthèse a été relue par le Dr Frank Stora, rédacteur médical à la HAS.

Remerciements :

Nous remercions la Haute Autorité de santé de nous avoir autorisés à publier ce document. Haute Autorité de santé – Service communication – 2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex. Ce document ainsi que le rapport complet sont téléchargeables gratuitement sur le site <http://www.has-sante.fr>, rubrique Toutes nos publications.